

BÖLÜM 163

ANTİENFEKTİF TEDAVİNİN TEMEL PRENSİPLERİ

Tuna DEMİRDAL¹

Pınar ŞEN²

ANTİBİYOTİKLERİN TARİHÇESİ

İnsanlık uygarlığının en eski tarihinden beri hastalıkları iyileştirmek için birçok yöntem denenmiştir. Bu eski terapötik yaklaşımlar 20. yüzyıla kadar kayda değer bir ilerleme sağlamamıştır. Dr. Paul Ehrlich antijen-antikor etkileşimini incelediği çalışmalarından elde ettiği veriler sonucunda, mikroorganizmalarla kimyasal etkileşime girebilen küçük moleküllerin özellikle bulaşıcı hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılabileceği hipotezini kurmuştur. Mikrobiyal hastalıkların tedavisinde yeni bir dönemin başlamasını sağlayan Dr. Alexander Fleming, 1928 yılında küf yan ürünü olan penisilini keşfetmiş; ancak penisilin saflaştırılmış bir madde olarak ilk kez 1940 yılında klinik olarak kullanılabilmektedir. Bu dönemde kadar klinik uygulamada öncelikle sentetik ürünler kullanılmış olup, sülfanilamid ve türevleri bir çok enfeksiyon hastalığının

tedavisinde ön planda tercih edilmiştir. Antibiyotik terimi 1942 yılında Dr. Selman Waksman tarafından “bakterilerin ve diğer mikroorganizmaların büyümesini ya da metabolik aktivitelerini engelleyen mikrobiyal kökenli kimyasal madde” olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise klinik düzeyde ayırımın önemli olmamasından dolayı genel tabirle antibiyotik kavramı hem doğal hem de sentetik tüm antimikrobiyal maddeleri kapsamaktadır.

Antibiyotikler, tıp uygulamasında tartışmasız bir devrim yaratmıştır. Antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile invaziv bakterilere bağlı enfeksiyon hastalıklarının sağaltımı, genel ölüm oranlarında ciddi düşüş sağlamıştır. Sülfanilamid türevleri ve penisilinin kullanımıyla elde edilen klinik başarı, 1940’lı yıllardan itibaren çeşitli sınıflardan birçok antibiyotik grubunun keşfini ve geliştirilmesini sağlamıştır. Antibakteriyel ilaçlar enfekte hastaların hayatını kurtarmanın ötesinde cerrahi işlem-

¹ Prof. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk EAH Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, tunademirdal@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk EAH Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, pinarozdemirsan@gmail.com



lunmamıştır. Bu nedenle streptokokal farenjit tedavisi için elde edilen sonucun etkinliği konusu tartışmaya açıktır.

Daha kısa süreli anti-enfektif tedavi uygulaması ile ilaca bağlı yan etkilerin ve süper enfeksiyon oranlarının azalmasının yanı sıra mikrobiyom üzerindeki etkinin azalarak muhtemel olumsuz metabolik etkilerden kaçınılması sağlanabilir.

SONUÇ

Anti-enfektif ilaçların uygun kullanımı doğru bir tanı elde etmeyi, antimikrobiyal tedavinin ihtiyacını ve zamanlamasını belirlemeyi, tedaviyi konak özelliklerine göre uyarlamayı, en dar etkili ilaç seçimini ve mümkün olan en kısa tedavi süresi uygulamalarını içerir. Farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerin daha iyi anlaşılması mevcut anti-enfektiflerin kullanımında daha fazla etkinlik sağlar ve direnç gelişimini azaltır. Ek olarak abse drenajı ya da doku debridmanı gibi girişimsel müdahaleler, bazı durumlarda kaynak kontrolünü sağlamada anti-enfektif tedaviden daha önemli olabilmektedir.

Anti-enfektifler tıp pratiğini temelden değiştiren hayat kurtarıcı ilaçlardır. Ancak etkinlikleri çoğunlukla uygunsuz kullanımları sonucu gelişen direnç sebebiyle süregelen değildir. Direncin aktarılabilirliği sebebi ile ne kadar yoğun kullanılırlarsa o kadar hızlı şekilde etkileri kaybolmaktadır. Bir antibiyotik kullandığında bu ilacın gelecekteki herkes için etkili bir tedavi olma kabiliyetini etkiler. Bu nedenle anti-enfektiflerin akılcı kullanımı sadece günümüzü değil, gelecekteki sağ kalım oranlarını da etkilemektedir. Anti-enfektif tedaviye uyumun sağlanmasında, akılcı ilaç kullanımında ve kamuoyunu bilgilendirmede özellikle uzmanlık dalımızda olmak üzere tüm hekimlere büyük görev düşmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ehrlich P. Address in pathology, on chemotherapy: Delivered before the Seventeenth International Congress of Medicine. *Br Med J*. 1913;2(2746):353-9. doi: 10.1136/bmj.2.2746.353.
2. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *British journal of experimental pathology*. 1929;10(3):226.
3. Fleming A. Penicillin. *British Medical Journal*. 1941;2(4210):386.
4. Northey EH, Litchfield JT, White HJ. Sulfonamides and allied compounds. New York: Reinhold Publishing Corporation, New York. 1948.
5. Waksman SA. What is an antibiotic or an antibiotic substance? *Mycologia*. 1947;39(5):565-9.
6. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA*. 1999;281(1):61-6. doi: 10.1001/jama.281.1.61.
7. Demerec M. Origin of bacterial resistance to antibiotics. *J Bacteriol*. 1948;56(1):63-74. doi: 10.1128/JB.56.1.63-74.1948.
8. Hall BG, Barlow M. Evolution of the serine beta-lactamases: Past, present and future. *Drug Resist Updat*. 2004;7(2):111-23. doi: 10.1016/j.drug.2004.02.003.
9. Gündoğdu A, Alp Meşe E. Antibiyotik çağı sonunda keşfedilen yeni dünyalar: Rezistom ve mobilom. *Flora*. 2015;20(4):167-73.
10. Forsberg KJ, Patel S, Gibson MK, Lauber CL, Knight R, Fierer N, Dantas G. Bacterial phylogeny structures soil resistomes across habitats. *Nature*. 2014;509(7502):612-6. doi: 10.1038/nature13377.
11. Wichmann F, Udikovic-Kolic N, Andrew S, Handelsman J. Diverse antibiotic resistance genes in dairy cow manure. *mBio*. 2014;5(2):e01017. doi: 10.1128/mBio.01017-13.
12. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med*. 2013;368(4):299-302. doi: 10.1056/NEJMp1215093.
13. Kolář M. Principles of antibiotic therapy. *Rozhl Chir*. 2019;98(4):137-44.
14. Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30(2):134-44. doi: 10.1177/0310057X0203000203.
15. B Spellberg. Principles of Antiinfective Therapy, In: John F. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser (Eds). Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Ninth Edition, Elsevier Health Sciences, 2020, pp 211-21.
16. Cisneros JM, Pérez-Moreno MA, Gil-Navarro MV. The antibiotic policy. The Infection Committee and antimicrobial use. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(8):533-6. doi: 10.1016/j.eimc.2014.01.008.
17. Demirdal T, Şen P, Nemli SA, Kaptan F, Vardar İ, Ural S. Viral Döküntülü Hastalığı Taklit Eden Nadir Bir Olgu: Salazopirin Hipersensitivitesi. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni*. 2015;53(3):277-80.
18. O'Connor R, O'Doherty J, O'Regan A, Dunne C. Anti-

- biotic use for acute respiratory tract infections (ARTI) in primary care; what factors affect prescribing and why is it important? A narrative review. *Ir J Med Sci.* 2018;187(4):969-86. doi: 10.1007/s11845-018-1774-5.
19. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszyński JE, Sánchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): A prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1178-84. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30205-5.
 20. Milliken S, Allen RM, Lamont RF. The role of antimicrobial treatment during pregnancy on the neonatal gut microbiome and the development of atopy, asthma, allergy and obesity in childhood. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(3):173-85. doi: 10.1080/14740338.2019.1579795.
 21. Kumbhare SV, Patangia DVV, Patil RH, Shouche YS, Patil NP. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *J Biosci.* 2019;44(2):49.
 22. Spellberg B, Srinivasan A, Chambers HF. New Societal approaches to empowering antibiotic stewardship. *JAMA.* 2016;315(12):1229-30. doi: 10.1001/jama.2016.1346.
 23. Meeker D, Linder JA, Fox CR, Friedberg MW, Persell SD, Goldstein NJ, Knight TK, Hay JW, Doctor JN. Effect of behavioral interventions on inappropriate antibiotic prescribing among primary care practices: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(6):562-70. doi: 10.1001/jama.2016.0275.
 24. Wichelhaus TA, Schäfer V, Brade V. Pathogen detection in blood culture. Contamination, colonization or infection. *Zentralbl Chir.* 1999;124(8):699-702.
 25. Derovs A, Laivacuma S, Krumina A. Targeting microbiota: What do we know about it at present? *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8):459. doi: 10.3390/medicina55080459.
 26. Mitchell AB, Glanville AR. The human respiratory microbiome: Implications and impact. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(2):199-212. doi: 10.1055/s-0037-1617441.
 27. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(3):393-407. doi: 10.1093/cid/cir842.
 28. Wong D, Holtom P, Spellberg B. Osteomyelitis complicating sacral pressure ulcers: Whether or not to treat with antibiotic therapy. *Clin Infect Dis.* 2019;68(2):338-42. doi: 10.1093/cid/ciy559.
 29. Seymour CW, Kahn JM, Martin-Gill C, Callaway CW, Yealy DM, Scales D, Angus DC. Delays from first medical contact to antibiotic administration for sepsis. *Crit Care Med.* 2017;45(5):759-65. doi: 10.1097/CCM.0000000000002264.
 30. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-8. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0.
 31. Leisman D, Huang V, Zhou Q, Gribben J, Bianculli A, Bernshteyn M, Ward MF, Schneider SM. Delayed second dose antibiotics for patients admitted from the emergency department with sepsis: Prevalence, risk factors, and outcomes. *Crit Care Med.* 2017;45(6):956-65. doi: 10.1097/CCM.0000000000002377.
 32. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, Chang PK, O'Neill PJ, Mollen KP, Huston JM, Diaz JJ Jr, Prince JM. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(1):1-76. doi: 10.1089/sur.2016.261.
 33. Suárez I, Fünfer SM, Kröger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybníček J. The diagnosis and treatment of tuberculosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(43):729-35. doi: 10.3238/arztebl.2019.0729.
 34. Hill AL, Rosenbloom DIS, Nowak MA, Siliciano RF. Insight into treatment of HIV infection from viral dynamics models. *Immunol Rev.* 2018;285(1):9-25. doi: 10.1111/imr.12698.
 35. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1421-32. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1421.
 36. Lima AL, Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, Savio E; Diretrizes Panamericanas para el Tratamiento de las Osteomielitis e Infecciones de Tejidos Blandos Group. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis.* 2014;18(5):526-34. doi: 10.1016/j.bjid.2013.12.005.
 37. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, Sandoe JA, Spry MJ, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: A report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(2):269-89. doi: 10.1093/jac/dkr450.
 38. Głowacka P, Żakowska D, Naylor K, Niemcewicz M, Bielawska-Drózd A. Brucella - virulence factors, pathogenesis and treatment. *Pol J Microbiol.* 2018;67(2):151-61. doi: 10.21307/pjm-2018-029.
 39. Bonne SL, Kadri SS. Evaluation and management of necrotizing soft tissue infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(3):497-511. doi: 10.1016/j.idc.2017.05.011.
 40. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopheit M, Hasenkamp J, Kiehl M, Koldehoff M, Krause SW, Lehnert N, von Lilienfeld-Toal M, Löhnert AY, Maschmeyer G, Teschner D, Ullmann AJ, Penack O, Ruhnke M, Mayer K, Ostermann H, Wolf HH, Cornely OA. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2018;97(2):197-207. doi: 10.1007/s00277-017-3196-2.
 41. Hu Y, Li L, Li W, Xu H, He P, Yan X, Dai H. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: A meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42(6):492-6. doi: 10.1016/j.ijantimi-



- cag.2013.09.002.
42. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, Skiada A, Andini R, Elia-kim-Raz N, Nutman A, Zusman O, Antoniadou A, Pafundi PC, Adler A, Dickstein Y, Pavleas I, Zampino R, Daitch V, Bitterman R, Zayyad H, Koppel F, Levi I, Babich T, Friberg LE, Mouton JW, Theuretzbacher U, Leibovici L. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):391-400. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9.
 43. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, Bassetti M, Malacarne P, Petrosillo N, Galdieri N, Mocavero P, Corcione A, Viscoli C, Zarrilli R, Gallo C, Utili R. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: A multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):349-58. doi: 10.1093/cid/cit253.
 44. Allison MG, Heil EL, Hayes BD. Appropriate antibiotic therapy. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(1):25-42. doi: 10.1016/j.emc.2016.08.003.
 45. Bradley SF. Principles of antimicrobial therapy in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(3):443-57. doi: 10.1016/j.cger.2016.02.009.
 46. MacGowan A, Macnaughton E. Antimicrobial therapy: Principles of use. *Medicine*. 2013;41(11):635-41. doi: 10.1016/j.mpmed.2013.08.007.
 47. MacGowan A, Macnaughton E. Antimicrobial therapy: Principles of use. *Medicine*. 2017; 45(10):614-21. doi: 10.1016/j.mpmed.2017.07.007.
 48. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(2):156-67. doi: 10.4065/mcp.2010.0639.
 49. Howard RJ. Infections in the immunocompromised patient. *Surg Clin North Am*. 1994;74(3):609-620. doi: 10.1016/S0039-6109(16)46332-2.
 50. Linden PK. Approach to the immunocompromised host with infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(3):535-56. doi: 10.1016/j.idc.2009.04.014.
 51. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):61. doi: 10.1186/s13223-018-0290-5.
 52. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41(Suppl D):7-11. doi: 10.1093/jac/41.suppl_4.7.
 53. Luo L, Li T. Idiopathic CD4 lymphocytopenia and opportunistic infection-an update. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008;54(3):283-289. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00490.x.
 54. Armstrong D. Empiric therapy for the immunocompromised host. *Rev Infect Dis*. 1991;13(Suppl 9):S763-769. doi: 10.1093/clinids/13.supplement_9.s763.
 55. Kuyucu N. Antibiyotik farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri: Rutin tedavideki yeri. *J Pediatr Inf* 2011;5(Suppl 1): 5-9.
 56. Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis*. 2007;45(Suppl 1):S89-95. doi: 10.1086/518137.
 57. Süzük-Yıldız S, Kaşkatepe B, Avcıküçük H, Sanal L, Erdem G, Çöplü N. *Escherichia coli* idrar izolatlarında sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile fosfomisin duyarlılığının belirlenmesi ve üriner sistem enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılan diğer antibiyotiklerle duyarlılığın karşılaştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2018;75(1): 29-36. doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.87094.
 58. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. *Clin Ther*. 2016;38(9):1930-47. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.06.015.
 59. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: In vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis*. 2005;191(12):2149-52. doi: 10.1086/430352.
 60. Taber HW, Mueller JP, Miller PF, Arrow AS. Bacterial uptake of aminoglycoside antibiotics. *Microbiol Rev*. 1987;51(4):439-57.
 61. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17(3):479-501. doi: 10.1016/s0891-5520(03)00065-5.
 62. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):108-120. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30615-1.
 63. Heizmann P, Heizmann WR. Bacteriostatic-bactericidal. *Med Klin (Munich)*. 2007;102(9):720-26. German. doi: 10.1007/s00063-007-1090-8.
 64. Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the myth of "Static vs Cidal": A systemic literature review. *Clin Infect Dis*. 2018;66(9):1470-4. doi: 10.1093/cid/cix1127.
 65. 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, Fätkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE; S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355(7):653-65. doi: 10.1056/NEJMoa053783.
 66. Modi AR, Kovacs CS. Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(3):145-51. doi: 10.3949/ccjm.87a.19067.
 67. 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.

- Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: An individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(5):651-62. doi: 10.1093/cid/cis464.
68. Oliver ZP, Perkins J. Source identification and source control. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(1):43-58. doi: 10.1016/j.emc.2016.08.005.
 69. Raju S, Ghosh S, Mehta AC. Chest CT Signs in pulmonary disease: A pictorial review. *Chest*. 2017;151(6):1356-74. doi: 10.1016/j.chest.2016.12.033.
 70. Moran GJ, Talan DA. Cellulitis: Commonly misdiagnosed or just misunderstood? *JAMA*. 2017;317(7):760-1. doi: 10.1001/jama.2016.15921.
 71. Alıracı ID, Akıncı E, Alkan Çeviker S. Ateş nedeniyle Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne yatırılarak takip ve tedavi edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg* 2020;13:276-283. doi: 10.31362/patd.638882.
 72. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of acinetobacter infections: A century of challenges. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):409-47. doi: 10.1128/CMR.00058-16.
 73. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra-"Shorter Is Better". *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1254-5. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3646.
 74. Dobler CC, Morrow AS, Beuschel B, Farah MH, Majzoub AM, Wilson ME, Hasan B, Seisa MO, Daraz L, Prokop LJ, Murad MH, Wang Z. Pharmacologic therapies in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review with meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020;172(6):413-22. doi: 10.7326/M19-3007.
 75. Posillico SE, Young BT, Ladhani HA, Zosa BM, Claridge JA. Current evaluation of antibiotic usage in complicated intra-abdominal infection after the STOP IT Trial: Did we STOP IT? *Surg Infect (Larchmt)*. 2019;20(3):184-91. doi: 10.1089/sur.2018.121.
 76. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
 77. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, Kollef M, Li Bassi G, Luna CM, Martin-Loeches I, Paiva JA, Read RC, Rigau D, Timsit JE, Welte T, Wunderink R. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017.
 78. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.
 79. Mistry K, Sharma S, Patel M, Grindlay D, Janjuha R, Smart P, Levell NJ. Clinical response to antibiotic regimens in lower limb cellulitis: A systematic review. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(1):42-9. doi: 10.1111/ced.14398.
 80. Mandal R, Patel N, Ferguson BJ. Role of antibiotics in sinusitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(2):183-92. doi: 10.1097/QCO.0b013e328350f728.
 81. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Kearney DH, Bhatnagar S, Shope TR, Martin JM, Kurs-Lasky M, Copelli SJ, Colborn DK, Block SL, Labella JJ, Lynch TG, Cohen NL, Haralam M, Pope MA, Nagg JP, Green MD, Shaikh N. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2446-56. doi: 10.1056/NEJMoa1606043.
 82. Falagas ME, Vouloumanou EK, Matthaiou DK, Kaspakelis AM, Karageorgopoulos DE. Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: A meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(8):880-9.
 83. Zaura E, Brandt BW, Teixeira de Mattos MJ, Buijs MJ, Caspers MP, Rashid MU, Weintraub A, Nord CE, Savell A, Hu Y, Coates AR, Hubank M, Spratt DA, Wilson M, Keijser BJ, Crielaard W. Same exposure but two radically different responses to antibiotics: Resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces. *mBio*. 2015;6(6):e01693-15. doi: 10.1128/mBio.01693-15.
 84. Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome: Dysbioses and accumulation of resistances. *Front Microbiol*. 2016;6:1543. doi: 10.3389/fmicb.2015.01543.
 85. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, SarahTonkin-Crine, Gorton C, Paul J, Peto TEA, Yardley L, Hopkins S, Walker AS. The antibiotic course has had its day. *BMJ*. 2017;358:j3418. doi: 10.1136/bmj.j3418.