

Zvláštnosti antibiotické léčby v intenzivní péči

Hynek Bartoš

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK a FN Bulovka, Praha

Antibiotika jsou jednou z nejčastěji podávaných lékových skupin v intenzivní péči. Léčba kriticky nemocných s komunitními i nozokomiálními infekcemi má některá významná specifika oproti léčbě ambulantních pacientů či pacientů hospitalizovaných na standardních odděleních. Septické nemocné je nutno včasné léčit vhodně zvolenou empirickou antibiotickou léčbou v dostatečné dávce a v adekvátně zvolených dávkovacích intervalech. U těchto pacientů, na rozdíl od méně závažných stavů, nelze se začátkem antibiotické terapie vyčkávat. Farmakokinetika je u kriticky nemocných velmi často změněná, a navíc se dynamicky mění v průběhu onemocnění, proto je výhodné mít možnost monitorovat hladiny antibiotik v krvi a dle nich upravovat jejich dávkování. Zvolená terapie má být denně reevaluována a případně změněna na základě validních mikrobiologických výsledků. Vhodně provedená deeskalace je správným principem i u kriticky nemocných pacientů na jednotkách intenzivní péče. Článek se dotkne všech zmíněných aspektů a pokusí se nastínit zásady optimálně vedené antibiotické terapie v podmínkách intenzivní péče, podložené aktuálními znalostmi medicíny založené na důkazech.

Klíčová slova: antibiotika, JIP, farmakokinetika, seps, septický šok, deeskalace, stewardship.

Specifics of antibiotic treatment in intensive care

Antibiotics are one of the most frequently administered groups of drugs in intensive care. The treatment of critically ill patients with community and nosocomial infections has some significant specifics compared to the treatment of outpatients or patients hospitalized in wards. Septic patients must be treated in a timely manner with an appropriately chosen empiric antibiotic treatment in a sufficient dose and at adequately selected dosing intervals. Compared to less serious conditions, these patients cannot wait to start antibiotic therapy. Pharmacokinetics is very often changed in critically ill patients, and it also changes dynamically during the course of the disease, so it is advantageous to be able to monitor the levels of antibiotics in the blood and adjust their dosage accordingly. The chosen therapy should be reevaluated daily and possibly adjusted based on valid microbiological results. Appropriately chosen de-escalation is the right principle even for critically ill patients in intensive care units. The article will touch on all the mentioned aspects and try to outline the principles of optimally guided antibiotic therapy in intensive care settings, supported by the current knowledge of evidence-based medicine.

Key words: antibiotics, ICU, pharmacokinetics, sepsis, septic shock, de-escalation, stewardship.

Úvod

Pacienti v intenzivní péči jsou antibiotiky (ATB) léčeni velmi často. Infekce jsou hlavní příčinou morbidit a mortality na jednotkách intenzivní péče (JIP) po celém světě. Podle velké průřezové epidemiologické studie z roku 2009, která posuzovala více než 13 500 pacientů v intenzivní péči v 75 zemích světa, prodělá infekci nejméně 51 % pacientů a více než 70 % pacientů dostane antibiotika (jako profylaxi nebo léčbu). Pacienti s infekcí mají navíc dvakrát vyšší mortalitu než ti bez infekce (1). Z výše uvedeného vyplývá, že

správné vedení antibiotické léčby má zásadní vliv na většinu pacientů v kritickém stavu.

Specifika antibiotické terapie v intenzivní péči lze rozdělit do několika zásadních oblastí. Prvním krokem je samotná indikace ATB terapie – tedy rozhodnutí lékaře, zda pacient s vysokou mírou pravděpodobnosti má či nemá bakteriální infekci. Dále jde o konkrétní volbu empirické antibiotické terapie, nastavení dávky a dávkovacího intervalu, denní reevaluaci a zhodnocování mikrobiologických výsledků, deeskalaci a včasné, ale zároveň bezpečné, ukončení ATB léčby. Pokud kterýkoliv

z těchto kroků není proveden správně nebo ve správný čas, může to vést k prodloužení délky hospitalizace či doby nutnosti podpory orgánových funkcí, vyššímu výskytu nozokomiálních infekcí (např. klostridiové kolitidy), vyšším nákladům a celkově horší prognóze s vyšší mortalitou (2).

Indikace

Rozhodnutí o indikaci antibiotické léčby může být u kriticky nemocných velmi obtížné. Běžně používané parametry zánětu jako C-reaktivní protein (CRP) či leukocyty mnohdy selhávají, protože jejich zvýšení je běžné i u řady neinfekčních stavů spojených s intenzivní péčí, například u nemocných po chirurgických zákrocích (3). Použití prokalcitoninu (PCT) či interleukinu-6 (IL-6) je spojeno s vyšší specificitou, avšak stále je potřeba hodnotit konkrétního pacienta v celém kontextu anamnézy, klinického stavu a laboratorních parametrů. Univerzální parametr bakteriální infekce se 100% senzitivitou a specificitou doposud neexistuje (4). Je důležité vědět, že některé běžně v praxi používané zánětlivé markery mají své diagnostické okno (podobně jako troponin v diagnostice akutního koronárního syndromu), a pokud se septický stav rozvíjí velmi rychle, mohou být zpočátku negativní. CRP začíná stoupat zhruba po 4–6 hodinách od počátku infekčního procesu a maxima dosahuje zhruba za 48 hodin (5). PCT začíná stoupat již po 2–4 hodinách a maxima dosahuje zhruba za 24 hodin od počátku infekčního stimulu (6). IL-6 má v tomto kontextu jednoznačně nejrychlejší dynamiku a začíná stoupat již za několik minut od počátku infekčního procesu a maxima dosahuje za 2 hodiny (5). Někdy je při nejistotě užitečné odběr zánětlivých parametrů zopakovat s odstupem několika hodin. Zároveň platí, že důležitější než izolovaná absolutní hodnota některého z biomarkerů infekce, je jejich trend.

Pro rozvoj septického stavu způsobeného bakteriální či mykotickou infekcí mohou svědčit i některé klinické známky, jejichž rozvoj však také není specifický pro stavy spojené s infekcí. Pokud se však tyto příznaky rozvinou, je nutné zvažovat sepsi jako možnou příčinu. Dokud není seps vyloučena, je nutné k nemocnému přistupovat jako by sepsi měl. Těmito příznaky může být hypotenze, encefalopatie, tachykardie, dušnost, tachypnoe, oligurie, nebo libovolná kombinace těchto příznaků. Rozvoj těchto symptomů, pokud pro ně neexistuje jiné uspokojivé vysvětlení, by měl vést k časnému odběru biomarkerů seps (viz výše) a hemokultur. K včasnému zachycení nemocných s infekcí, u nichž je velké riziko rozvoje seps či septického šoku a jejichž stav je asociován s výrazně vyšší mortalitou, slouží také některé skórovací systémy například qSOFA nebo NEWS2 skóre, které ve studiích vykazovalo ještě vyšší senzitivitu i specificitu (7).

Empirická ATB léčba

Pokud se pro empirickou antibiotickou terapii rozhodneme, musí být správně zvolená. Prostor pro chybu bývá v intenzivní péči minimální. Je nezbytné mít alespoň základní povědomí o tom, jaký orgán nebo orgánový systém by mohl být infekcí postižen. Při léčbě komunitních infekcí k tomu lékaře mnohdy navede již poctivě odebraná anamnéza, jak od pacienta, tak od jeho rodiny nebo nejbližších. Nezbytnou součástí vstupního zhodnocení stavu je pečlivé fyzikální vyšetření, které v kombinaci s anamnézou a základními laboratorními vyšetřeními většinou ošetřujícímu lékaři v diagnostice napoví, nebo alespoň pomůže zvolit vhodné zobrazovací vyšetření, které podezření na diagnózu může potvrdit. Empirická léčba respirační infekce, infekce močových cest nebo například infekce měkkých tkání se významně liší, protože spektrum

Tab. 1. qSOFA skóre

qSOFA		
změna stavu vědomí	dechová frekvence ≥ 22	systolický tlak krve ≤ 100 mm Hg
1 bod	1 bod	1 bod

Pozn.: qSOFA skóre ≥ 2 znamená výrazně vyšší riziko úmrtí a protrahovaného pobytu na JIP. Vyšší riziko rozvoje seps a septického šoku.

(Podle: Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) (published correction appears in JAMA. 2016 May 24;315(20):2237. doi: 10.1001/jama.2016.5850). JAMA. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288)

Tab. 2. NEWS2 skóre

fyziologický parametr	NEWS2						
	body			body			
	3	2	1	0	1	2	3
respirační frekvence (/min)	≤ 8		9–11	12–20		21–24	≥ 25
spO ₂ (%) běžný pacient	≤ 91	92–93	94–95	≥ 96			
spO ₂ (%) pacient s chronicky nižším cílem spO ₂	≤ 83	84–85	86–87	88–92 ≥ 93 na vzduchu	93–94 na kyslíku	95–96 na kyslíku	≥ 97 na kyslíku
vzduch nebo kyslík?		kyslík		vzduch			
systolický tlak (mm Hg)	≤ 90	91–100	101–110	111–219			≥ 220
pulz (/min)	≤ 40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥ 131
vědomí				A (= bdělý)			CVPU
teplota (°C)	$\leq 35,0$		35,1–36,0	36,1–38,0	38,1–39,0	$\geq 39,1$	

Pozn.: NEWS2 skóre nad 5–6 by mělo vést k urgentní odpovědi lékařem nebo týmem zkušeným v léčbě kriticky nemocných pacientů.

ACVPU je systém hodnocení stavu vědomí, A = alert (bdělý), C = confusion (nově vzniklá zmatenost), V = verbal (odpovídá na slovní podnět), P = pain (odpovídá na algický podnět), U = unresponsive (neodpovídá na slovní ani algický podnět)

(Podle: Physicians RCo. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017/2017 (Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2> accessed 24 Apr 2020.)

pravděpodobných původců je zásadně odlišné. Při výběru vhodného antibiotika či antibiotické kombinace hrají roli i další faktory, jako je imunologický status pacienta, komorbidita či lokální stav antibiotické rezistence možných patogenů (8).

Při výběru konkrétního antibiotika nebo antibiotické kombinace je tedy nutné vzít v potaz celé spektrum potenciálních původců dané infekce a snažit se toto spektrum alespoň z většiny „pokrýt“. Důležité je uvážit, zda jde spíše o grampozitivní či gramnegativní bakterie, zda v dané situaci mohou hrát roli anaerobní či intracelulární bakterie nebo například bakterie produkující toxiny spojené se syndromem toxického šoku. Při snaze o zasažení potenciálních původců je potřebná znalost nejen jejich přirozené rezistence, ale současně i úrovně sekundární rezistence, včetně jejího vývoje.

Popsaný postup volby empirické antibiotické léčby vyžaduje od indikujícího lékaře poměrně solidní znalosti mikrobiologie a infekтологии. Cenným vodítkem proto mohou být doporučené postupy pro empirickou antibiotickou léčbu různých nozologických jednotek (těžké pneumonie, urosepsy, infekce krevního řečiště, infekce kůže a měkkých tkání...). Tato doporučení bývají vypracována mezinárodními či národními autoritami. Je užitečné, pokud jsou tato guidelines adaptována pro místní podmínky s ohledem na lokální situaci antimikrobiální rezistence či dostupnost různých antibiotik.

K indikaci empirické antibiotické léčby nozokomiálních infekcí je třeba přistoupit s vědomím, že výrazně roste riziko zastoupení multirezistentních (MDR) kmenů. V této situaci je klíčová znalost lokálního spektra původců nemocničních nákaz a současně jejich antibiogramu, ideálně vypracovaného pro konkrétní JIP nebo alespoň pro konkrétní nemocnici. Další zásadní informací je veškerá předchozí a případně současná antibiotická léčba konkrétního pacienta. Do úvahy je vhodné vzít také recentní kultivace biologických materiálů získané buď z cílených kultivací či ze screeningových mikrobiologických vyšetření. Dlužno podotknout, že přínos četných rutinních screeningových kultivací je sporný (9, 10), i když například kultivační záchyt bakterií z horních dýchacích cest odpovídá prokázaným původcům ventilátorové pneumonie velmi často (11). Užitečným se zdá být rutinní screening MDR kmenů ve stolici (12). Teprve po složení těchto „střípků mozaiky“ je možné odpovědně indikovat empirickou antibiotickou léčbu nozokomiálních infekcí v prostředí intenzivní péče. Samozřejmě antibiotika nasazujeme až po odběru biologického materiálu (hemokultury, tracheální aspirát, moč atd.). Specifikem intenzivní péče je také zhodnocení všech pacientových invazivních vstupů při sebemenším podezření na nozokomiální infekci a případná urgentní extrakce či výměna všech suspektních vstupů.

Zvláštní kategorií pacientů z hlediska rizika infekce MDR bakteriemi jsou pacienti repatriovaní z nemocnic ze zahraničí. S ohledem na rozdílnou epidemiologickou situaci pochopitelně záleží na tom, v jaké oblasti byli hospitalizováni. Například v Evropě se výrazně zvyšuje riziko osídlení MDR kmeny směrem na jih a východ. Je důrazně doporučeno pečovat v preventivním bariérovém ošetřovacím režimu o všechny repatriované pacienty až do doby, než je vyloučeno nosičství MDR kmene na základě screeningového vyšetření.

Cesta podání

V intenzivní péči volíme v naprosté většině případů, zejména v počátku léčby infekčního onemocnění, intravenózní podání. V případě vhodně zvoleného dávkování tato cesta umožňuje kýžený co nejrychlejší nástup účinku a zároveň dosažení spolehlivé hladiny antibiotika v krvi a tím pádem i v cílové tkáni. Perorální podání není vhodné jednak vzhledem k časté poruše vědomí a tím narušené polykací schopnosti, a také vzhledem k omezenému vstřebávání léčiv z gastrointestinálního traktu v septickém stavu (to platí i pro podání nazogastriickou či nazogejunální sondou). Prokrvení kosterních svalů v septickém šoku také může být omezeno, proto ani intramuskulární podání není optimální. Jednou z výjimek z tohoto pravidla je například léčba klostridiové kolitidy, kdy volíme enterální podání antibiotika vždy, pokud je zachována střevní peristaltika (13).

Dávkování a dávkovací interval

Při volbě dávkování je nutné znát hlavní cestu vylučování antibiotika a mít co nejlepší povědomí o aktuální funkčnosti této eliminační cesty. Jde především o funkci ledvin a jater, přičemž získat obraz o aktuální funkci ledvin je z pohledu denní praxe snadnější než u jater. Je naprosto zásadní nezapomínat na nasycovací dávku u antimikrobiálních látek, kde je její použití vhodné (vankomycin, kolistin, tigecyklin, flukonazol, vorikonazol...). Obecně v intenzivní péči volíme dávkování při horní hranici, protože jde o život ohrožující infekce a cílem je dosáhnout co nejdříve dostatečné hladiny v místě infekce. Dávkovací interval samozřejmě závisí na zvoleném léčivu. U betalaktamových antibiotik (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy) platí, že se je snažíme podávat tak, abychom zajistili jejich dostatečnou koncentraci nad minimální inhibiční koncentraci v místě infekce a v ideálním případě po celou dobu léčby. Proto se v intenzivní péči u betalaktamových antibiotik jeví jako výhodné využít prodloužené nebo kontinuální infuze oproti tradičnímu intermitentnímu podávání (14). Pokud zvolíme tento způsob podávání, je nezbytné podat první dávku antibiotika v krátké infuzi a někdy také zvýšené dávce. U vankomycinu je důležitá nasycovací dávka a je s výhodou využít kontinuální infuze. Naopak u aminoglykosidů, kde účinek závisí na koncentraci, volíme dávkování jednou denně a infuze má kapat velmi krátkou dobu. U ciprofloxacinu je v intenzivní péči vhodné dávkování po 8 hodinách, nasycovací dávka není doporučena (15). Některé práce z poslední doby ukazují, že standardní dávkování linezolidu u pacientů v intenzivní péči nemusí být dostatečné, a i zde je na místě zvýšení dávky a zkrácení dávkovacího intervalu či podání cestou kontinuální infuze, podmínkou je ale možnost terapeutického monitorování hladiny (16).

Jak již bylo zmíněno, eliminace antibiotik se u pacientů v intenzivní péči může dramaticky měnit během poměrně krátké doby. Mění se i distribuční objem či hladina albuminu. Navíc do hry často ještě vstupují eliminační metody. Popis úpravy ATB terapie při nasazení eliminačních metod jistě přesahuje rozsah tohoto textu. Proto je jasné, že více než jinde, právě v intenzivní péči hraje klíčovou roli terapeutické monitorování hladin antibiotik (TDM) a těsná spolupráce s klinickým farmaceutem při interpretaci výsledků a hledání konkrétního řešení „šitého na míru“ každého pacienta. Pokud pracoviště spoluprací s klinickým

farmaceutem nastavenou nemá, lze pro výpočet dávky vankomycinu či gentamicinu využít dostupné on-line nástroje (například zde: <https://infektologie.cz/zprava17-06.htm>). U některých antibiotik a antimykotik se TDM stalo již standardem (aminoglykosidy, vankomycin, voriconazol), u jiných se měření teprve postupně zavádí (meropenem, linezolid, oxacilin, fluconazol...). Je předpoklad, že počet antibiotik s možností TDM se bude dále rozšiřovat.

Denní reevaluace, cílená léčba a deeskalace

U kriticky nemocných pacientů s infekcí je nezbytné denně hodnotit vývoj jejich stavu z pohledu dynamiky infekčního procesu a zvolené antibiotické terapie. Při této každodenní reevaluaci je nutné vzít v potaz také veškeré dostupné (i neukončené) mikrobiologické výsledky. Těsná spolupráce intenzivisty a klinického mikrobiologa je při interpretaci těchto výsledků nezbytná. Rozlišení, zda jde o kolonizaci nebo o skutečného původce infekce, je někdy nesnadné. Na správnou účinnost zvolené antibiotické terapie můžeme usuzovat jak na základě zlepšování klinického stavu pacienta (zlepšení hemodynamického stavu, pokles nároků na ventilační podporu či kyslík, zlepšení stavu vědomí atd.), tak na základě zlepšení laboratorních parametrů (pokles laktátu, normalizace pH, pokles IL-6, PCT, leukocytózy, CRP atd.). Pokud je v souladu s tímto zlepšujícím se trendem určeno i etiologické agens citlivé k dané terapii, je situace jasná. V praxi je však poměrně běžná určitá míra diskrepance mezi těmito ukazateli, a zhodnocení situace pak vyžaduje velkou míru zkušenosti a mezioborovou spolupráci. Jestliže je jako etiologické agens určena bakterie, u níž máme k dispozici citlivost, nebo je u ní výskyt rezistencí velmi vzácný, je na místě rychlá deeskalace antibiotické léčby za trvalé monitorace stavu pacienta a častých laboratorních kontrol. Tento postup snižuje riziko nežádoucích účinků širokospektré antibiotické léčby (např. klostridiové kolitidy), redukuje náklady a také omezuje riziko výskytu rezistentních kmenů u konkrétního pacienta i v populaci. Celá problematika deeskalace v intenzivní péči ale vyžaduje další výzkum (17).

Ukončování ATB léčby

Je známo, že prolongovaná ATB léčba vede k vyššímu výskytu rezistencí a může vést k závažným nežádoucím účinkům. Zároveň četné studie prokázaly účinnost zkrácených antibiotických režimů i u pacientů v intenzivní péči (např. s ventilátorovou pneumonií). Přesto je antibiotická terapie, zvláště v prostředí intenzivní péče, nadále velmi často neúměrně prolonožována (18). Důvodem je především obava lékařů ze zhoršení stavu pacienta při vysazení antibiotik a také absence markeru, který by ošetřujícímu lékaři jednoznačně potvrdil, že vysazení antibiotické terapie je bezpečné. Elevace některých běžně používaných markerů (např. CRP či leukocytů) může v intenzivní péči přetrvávat i po vyléčení bakteriálního zánětu. V tomto směru se rozhodně lepším vodítkem ukazuje PCT (19). Je třeba dodat, že jsou klinické situace, kdy výrazné zkracování antibiotické léčby není na místě. Jde například o léčbu neutropenických pacientů, infekce bez provedené chirurgické kontroly zdroje (abscesy), endokarditida, infekce kostí a kloubů atd.

Závěr

Problematica antibiotické terapie je klíčovou součástí péče o kriticky nemocné pacienty. Má svá významná specifika a její indikace, vedení a ukončování patří mezi náročná medicínská rozhodnutí. V době stále se rozšiřujících možností ATB léčby, včetně její individualizace na základě TDM, a zároveň stoupajícího výskytu obtížně léčitelných MDR gramnegativních bakterií, se týmová spolupráce ukazuje jako nutnost. Těsná spolupráce intenzivisty, infektologa, klinického mikrobiologa, klinického farmaceuta a epidemiologa poskytujících antimikrobiální stewardship dokáže zlepšit výsledky antibiotické léčby konkrétního pacienta a zároveň omezit dopady narůstající bakteriální rezistence na celou společnost, snížit náklady na neúčelnou antibiotickou léčbu a snížit výskyt nozokomiálních infekcí (20).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Vincent, Jean-Louis, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama* 302.21(2009):2323-2329.
2. Bassetti M, Rello J, Blasi F, et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(6):106184. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106184.
3. Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. C-reactive protein is not a useful indicator for infection in surgical intensive care units. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(6):350-354. doi:10.1590/s1516-31802009000600006.
4. Mat-Nor MB, Md Ralib A, Abdulah NZ, Pickering JW. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality. *J Crit Care*. 2016;33:245-251. doi:10.1016/j.jcrrc.2016. 01. 002.
5. Weidhase L, Wellhöfer D, Schulze G, et al. Is Interleukin-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein? A single center study in critically ill adults. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):150. Published 2019 Feb 13. doi:10.1186/s12879-019-3800-2.
6. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014;34(4):263-273. doi:10.3343/alm.2014. 34. 4.263.
7. Mellhammar L, Linder A, Tverring J, et al. NEWS2 is Superior to qSOFA in Detecting Sepsis with Organ Dysfunction in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2019;8(8):1128. Published 2019 Jul 29. doi:10.3390/jcm8081128.
8. De Bus L, Arvaniti K, Sjövall F. Empirical antimicrobials in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. Published online May 13, 2024. doi:10.1007/s00134-024-07453-0.
9. Hayon J, Figliolini C, Combes A, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(1):41-46. doi:10.1164/ajrcm.165. 1. 2105077.
10. Meininger D, Byhahn C, Maeser D, Martens S, Westphal K. Routine microbiological screening in septic patients in a cardiac surgical intensive care unit. *Ann Acad Med Singap*. 2004;33(3):285-288.
11. Papajk J, Mezerová K, Uvzl R, Štosová T, Kolář M. Clonal Diversity of *Klebsiella* spp. and *Escherichia* spp. Strains Isolated from Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):674. Published 2021 Jun 5. doi:10.3390/antibiotics10060674.
12. Carbonne H, Le Dorze M, Bourrel AS, et al. Relation between presence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in systematic rectal swabs and respiratory tract specimens in ICU patients. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):13. doi:10.1186/s13613-017-0237-x.
13. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27 Suppl 2:S1-S21. doi:10.1016/j.cmi.2021. 09. 038.14. Zhao Y, Zang B, Wang Q. Prolonged versus intermittent β -lactam infusion in sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized

controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2024;14(1):30. Published 2024 Feb 18. doi:10.1186/s13613-024-01263-9.

15. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(2):172-189. doi:10.1007/s00134-019-05520-5

16. Hui LA, Bodolea C, Vlase L, Hiriscau EI, Popa A. Linezolid Administration to Critically Ill Patients: Intermittent or Continuous Infusion? A Systematic Literature Search and Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(4):436. Published 2022 Mar 24. doi:10.3390/antibiotics11040436.

17. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(2):172-189. doi:10.1007/s00134-019-05520-5.

18. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290(19):2588-2598. doi:10.1001/jama.290. 19. 2588.

19. Huang HB, Peng JM, Weng L, Wang CY, Jiang W, Du B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):114. Published 2017 Nov 22. doi:10.1186/s13613-017-0338-6.

20. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4840-4852. Published 2016 Jul 22. doi:10.1128/AAC.00825-16.