

Rok v přehledu 2024 – Sepse

Karvunidis T.^{1,2}, Královcová M.¹

¹Jednotka intenzivní péče, I. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

²Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Letošní souhrn komentuje vybrané publikace v problematice antimikrobiální léčby závažných infekcí. V kontextu recentních studií a metaanalýz diskutuje způsob podání β -laktamových antibiotik, nové poznatky v otázkách jejich bezpečnosti a zamýšlí se i nad vhodnou délkou této terapie.

Klíčová slova: sepsa, septický šok, antimikrobiální léčba.

Year 2024 in review – Sepsis

This year's summary comments an antimicrobial treatment of serious infections based on selected publications. In the context of recent studies and meta-analyses, it discusses the method of administration of β -lactam antibiotics, new issues on their safety, and also considers the appropriate duration of such therapy.

Key words: sepsis, septic shock, antimicrobial treatment.

Úvod

Rok 2024 přinesl na poli infekce a sepsa opět enormní množství dat a poznatků. Celá řada z nich byla generována ve snaze vnést jasno do dlouholetých kontroverzních témat. V záplavě informací se autoři letošního souhrnu rozhodli vrátit poněkud monotematicky, ale o to více detailně, zpět ke kořenům léčby infekcí – problematice antimikrobiální léčby.

Antibiotická, resp. antimikrobiální léčba je spolu s případným ošetřením fokusu v současné době jedinou kauzální léčbou infekcí. V definovaných klinických situacích ji lze benefičně doplnit adjuvantní terapií – imunomodulací (např. kortikoterapie) a v případě orgánových dysfunkcí také další podpůrnou léčbou (např. umělá plicní ventilace, vazopresory, podpora funkce ledvin apod.) k získání času pro adekvátní efekt antibiotik. Obecně přijatým faktem je potřeba časného zahájení adekvátní antimikrobiální léčby. S rostoucí tíží stavu pacienta se tento požadavek pak stává imperativem [1, 2]. Základem, a v drtivé většině případů první volbou, pro tuto iniciační léčbu jsou antibiotika (ATB) ze skupiny β -laktamů. Jejich standardní farmakokinetika a farmakodynamika je však významně alterována patofyziologickými procesy v průběhu závažných infekcí. Zvýšený srdeční výdej, zvýšená renální clearance v iniciační fázi a snížená clearance v pozdější fázi onemocnění, případná arteficiální volumexpanze, kapilární leak, změny koncentrace plazmatických bílkovin/albuminu, poškození funkce jater apod. vedou ke změnám distribučního objemu antibiotik a změnám jejich plazmatických

a tkáňových koncentrací. Uvedené vysvětluje, že až 40 % nemocných v intenzivní péči (IP) léčených β -laktamovými ATB nedosahuje minimálních inhibičních koncentrací (MIC) v 50–100 % dávkovacích intervalů [3]. Podání β -laktamů formou prolongované (> 4 hodiny) či kontinuální infuze může stabilizovat koncentrace v průběhu dávkovacího intervalu, vést k dosažení a udržení koncentrací nad MIC po delší dobu a zlepšit tak eradikaci patogenu.

Antimikrobiální léčba: nové poznatky

Způsob aplikace antimikrobiální léčby

Otázku klinické prospěšnosti prolongovaného podání antimikrobiální léčby se v průběhu posledních dvou dekad pokoušela zodpovědět celá řada studií a navazujících metaanalýz [4–7]. Jejich závěry byly velmi rozporuplné, nekonkluzivní a kontroverzní, bez jakékoliv signifikantní klinické relevance (např. délka hospitalizace, délka orgánové podpory, mortalita apod.). Navíc valná většina studií nepracuje s dobře uchopitelnými proměnnými, jako je MIC a konkrétní plazmatické koncentrace sledovaných ATB, není zaměřena primárně na cíle orientované na pacienty a je zatížena celou řadou logických, metodologických a interpretačních chyb.

Příkladem může být mezinárodní multicentrická randomizovaná (RCT) dvojité zaslepená studie MERCY srovnávající efekt kontinuálního a intermitentního (30–60 minut) podání meropenemu u 607 nemoc-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Thomas Karvunidis, Ph.D., karvunidist@fnplzen.cz

Článek přijat redakcí: 31. 10. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(5):288–291

ných se sepsí (40 %) a septickým šokem (60 %) [7]. Precizní vedení studie (vč. náročného zaslepení), adekvátní výběr vzorku nemocných s reprezentativní tíží stonání (SOFA 9) a vysoké procento identifikace kauzálních patogenů (až v 70 %) vč. těch s vysokou MIC či frekventně rezistentních ke karbapenemům (*Enterobacteriaceae*) otvíralo příležitost pro průkaz prospěšnosti kontinuální aplikace zvoleného antibiotika. Autoři však i přesto nebyli schopni prokázat jakýkoliv rozdíl mezi sledovanými kohortami, a to v žádném z definovaných cílů (mortalitní, hospitalizační i cílené na pacienta) a v žádné definované subpopulaci pacientů. Dvacetiosmidenní mortalita, jako komponenta diskutabilně zvoleného kompozitního primárního cíle (28denní mortalita a výskyt panrezistentních či extenzivně rezistentních patogenů v tomto intervalu) se lišila o 2,5 % ($p = 0,50$) ve prospěch kontinuálního podání meropenemu. Významnou a stále opakovanou miskonceptí i této studie je opět rigorózní primární cílení na mortalitu (navíc „mortalitu z jakékoliv příčiny“); přičemž prokázat významnou změnu této proměnné je extrémně obtížné až nerealné [8]. Pomineme-li tuto skutečnost, tak významnou limitací a zdrojem chyb je jistě dlouhá doba od začátku hospitalizace, resp. přijetí do IP do samotné randomizace (9 dní resp. 5 dní). Více než 70 % z rekrutovaných nemocných bylo léčeno ATB již před progresí infekce či propuknutím nové infekce, která vedla ošetřující lékaře k zahájení léčby meropenemem (a zařazení do studie). Výsledek této studie také rozhodně nelze extrapolovat na ostatní ATB ze skupiny β -laktamů; existují data poukazující na „ATB-specifický“ efekt prolongované aplikace [9].

Další důležité informace v této oblasti přináší letos publikovaná studie BLING III – mezinárodní multicentrická otevřená RCT, dosud největší v této problematice [10]. Autoři v ní srovnali efekt β -laktamových ATB (piperacilin-tazobaktam a meropenem) podávaných kontinuálně ($n = 3\,498$) nebo intermitentně (s úvodní nasycovací dávkou) ($n = 3\,533$) u septických kriticky nemocných (septický šok 70 %). Randomizace proběhla v průměru do 80 hodin od přijetí do IP. Ani zde se autorům nepodařilo dokumentovat efekt na primární cíl – 90denní mortalitu z jakékoliv příčiny v celé studované populaci (rozdíl 1,9 % ve prospěch kontinuální aplikace ATB; OR 0,91; $p = 0,08$; NTT 50) ani v předdefinovaných podskupinách; roli nehrál věk, pohlaví, zdroj infekce, tíže stonání, ani zvolené ATB. Klinického vyléčení (sekundární cíl, definovaný jako dokončení léčebné kúry β -laktamovými ATB do 14. dne bez opětovného zahájení ATB léčby do 48 hodin od jejího ukončení pro stejnou infekční epizodu) však dosáhlo signifikantně více nemocných v rameni s kontinuálním podáním ATB (55,7 % vs. 50,0 %; $p < 0,001$). Spolu se zjištěním, že kontinuální aplikace studovaných ATB neovlivňuje (nezhoršuje) další klinické cíle (dobu UPV, dobu RRT, délku hospitalizace a mortalitu v IP), ani incidenci sekundárních infekcí multirezistentními patogeny či *Clostridioides difficile*, lze dokumentovaný benefit lepší eradikace infekce považovat za velmi dobrou a pozitivní evidenci a platformu pro další evaluaci. Absence dat o citlivosti (a MIC) izolovaných mikroorganismů na empirickou ATB léčbu je i v případě této studie významnou limitací.

Studie BLING III se stala součástí i nejnovější metaanalýzy zahrnující celkem 18 RCT srovnávajících prolongované vs. intermitentní podání β -laktamových ATB u kriticky nemocných v sepsi či septickém šoku ($n = 9\,108$; 77,1 % ze studie BLING III) [11]. Studována byla následující

ATB: meropenem (11 studií), piperacilin-tazobaktam (8), cefepim (3), tikarcilin-klavulonát (2), amoxicilin-klavulonát (1), ampicilin-sulbaktam (1), ceftriaxon (1) a imipenem-cilastatin (1). Bayesovská i frekvenční analýza dat poměrně spolehlivě prokázala 3% absolutní redukci dlouhodobé mortality (RR 0,86; NTT 26), 3% absolutní snížení ICU-mortality (RR 0,84) a 11% absolutní zvýšení klinického vyléčení (RR 1,16) při prolongované aplikaci β -laktamových ATB. Vliv na mikrobiologickou eradikaci patogenu, délku hospitalizace v IP a výskyt nežádoucích účinků a komplikací není jasný vzhledem na malý počet vyhovujících analyzovaných studií (4/12/4). Redukce mortality popisovaná v této metaanalýze je v souladu se závěry i těch předchozích z roku 2023 [12, 13]. Naopak v rozporu s předchozími závěry [6, 14], tato práce neprokázala rozdíly při léčbě gram-pozitivních a gram-negativních infekcí. Je potřeba však upozornit na významnou heterogenitu analyzovaných RCT; z těch nejnapadnějších rozdílů jmenujme např. použití odlišných definic sepse a septického šoku, kombinaci extendované a kontinuální aplikace ATB zahrnuté v definici „prolongovaného podání“, a také výrazně se lišící definice „klinického vyléčení“ napříč jednotlivými RCT.

Bezpečnost antimikrobiální léčby

Uplynulý rok přinesl také několik nových informací z pohledu bezpečnosti ATB léčby. Piperacilin-tazobaktam (PIP-TAZ) byl v minulosti řadou retrospektivních „korelačních“ studií obviňován z významné nefrotoxicity, a to zejména v kombinaci s léčbou vankomycinem [15–17]. Tyto velmi nekvalitně podložené informace a závěry spolehlivě vyvrátila monocentrická otevřená RCT studie ACORN komparující léčbu PIP-TAZ a cefepimem (CFP) na 2 511 hospitalizovaných nemocných s infekcí (sepsé cca 54 %) [18]. Incidence jakéhokoliv stupně poškození ledvin ani mortalita se mezi kohortami nelišila v průběhu 14 až 28 dní (OR 0,95; 95% CI 0,80–1,13), a to ani při kombinaci s vankomycinem (cca 77 % nemocných). Léčba CFP byla (očekávaně) spojena s vyšším výskytem neurotoxicity (OR 0,79; 95% CI 0,65–0,95). Studie má samozřejmě několik limitací vycházejících především z jejího designu, relativně častého crossoveru v léčbě, a také relativně krátké doby ATB léčby (medián 3 dny).

K opačnému závěru dospěli autoři retrospektivní observační studie sledující vliv empirické léčby PIP-TAZ vs. CFP (vždy v kombinaci s vankomycinem) na 90denní mortalitu septických nemocných v důsledku cca 15měsíční nedostupnosti PIP-TAZ [19]. S využitím tohoto přírodního experimentu autoři poukazují na její 5% rozdíl v neprospěch PIP-TAZ. Negativní efekt přisuzují nevyžádané anaerobní aktivitě antibiotika a narušení střevní mikrobioty. Nicméně při bližší analýze studie zjistíme, že se mortalita pacientů před a po období nedostupnosti PIP-TAZ a nemocných během této periody (pouze 3 % pacientů léčených PIP-TAZ) vůbec neliší (20,8 % vs. 19,8 %, $p = 0,3$). Dále také, že se významnější rozdíl v mortalitě začíná objevovat až po 75 dnech, což je poněkud v logickém rozporu s uváděným mechanismem nežádoucího účinku. Závěry této práce jsou rovněž v přímé kontradikci s množstvím kvalitních literárních dat (RCT a jejich metaanalýzy), které hodnotí bezpečnost PIP-TAZ [20]. Vysvětlení s velkou pravděpodobností vyplývá již ze samotného designu studie – přirozený experiment (v tomto případě nedostupnost ATB) automaticky vede k vynucené změně terapeutického managementu,

a tedy vlivu na řadu sledovaných proměnných a následným zásadním chybám v interpretaci.

Délka antimikrobiální léčby

Dalším kontroverzním tématem je délka antimikrobiální léčby. Obecně jsou hluboce zakořeněny arbitrární násobky 7 spolu s názorem, že ATB terapie má být dostatečně dlouhá ke kompletní eradikaci patogenu (zejména u kriticky nemocných) a k prevenci rozvoje ATB rezistence. Nicméně se zdá, že opak může být pravdou: významná řada RCT a velkých metaanalýz prokazuje obdobnou účinnost zkrácených režimů antimikrobiální terapie se snížením výskytu rezistentních patogenů, mykotických kolonizací a infekcí *Clostridioides difficile*, a naopak nežádoucí vliv protrahované ATB léčby na přirozenou diverzitu mikrobioty s imunoalterujícími konsekvencemi [21–24].

Letos publikovaná REGARD-VAP, pragmatická multicentrická RCT neprokázala inferioritu individualizovaně zkrácené délky ATB léčby (S; n = 231; medián 6 dní; IQR 5–7) ve srovnání s prodlouženou expozicí ATB (L; n = 229; medián 14 dní; IQR 10–21) při léčbě ventilátorové pneumonie kriticky nemocných [25]. Randomizace probíhala individualizovaně na základě klinického stavu a vývoje (rezoluce horečky a hemodynamická stabilizace). Kohorty se nelišily ve sledované 60denní mortalitě (35 % vs. 38 %) ani rekurenci VAP (14 % vs. 13 %). Kolonizace, mortalita a rekurence VAP asociované s multirezistentními/karbapenemrezistentními gram-negativními bakteriemi byla nižší při kratší expozici ATB. S krátkou antimikrobiální léčbou (logicky)

korespondoval i významně nižší výskyt nežádoucích účinků (8 % vs. 38 %; p < 0,0001). Bias plynoucí z nerovnoměrného náboru pacientů jednotlivými centry, non-adherence k protokolární délce ATB léčby (S: 14 pacientů; L: 4 pacienti) a nekompletní či chybějící mikrobiologická data jsou limitacemi studie. Nicméně ani separátní plánovaná „per-protocol“ analýza neprokázala odlišné závěry. Jistou opatrnost v interpretaci výsledků a jejich přenositelnosti zasluhuje také socio-ekonomické prostředí, ve kterém byla studie provedena, skladba zařazených nemocných (cca 70 % chirurgických pacientů) a relativně nižší SOFA skóre (medián 6; IQR 4–8).

Závěr

I přes určitou perzistující nejistotu a na základě dostupných dat lze dle autorů tohoto souhrnu prolongované podání β-laktamových ATB u kriticky nemocných v sepsi či septickém šoku doporučit. Přičemž prolongovaným podáním je myšlena extendovaná aplikace trvajících minimálně 3–4 hod., která se z mnoha důvodů jeví jako praktičtější pro rutinní použití než aplikace kontinuální. Piperacilin-tazobaktam můžeme zcela jistě i nadále (a stále) považovat za antibiotikum, jehož bezpečnost a efektivita jsou testovány a ověřeny již celé dekady a jehož nefrotoxický potenciál je zcela zanedbatelný (pseudonefrotoxicita daná tranzitorní poruchou sekrece kreatininu, nikoliv alterací funkce ledvin). Individuálně adjustovaná/zkrácená délka ATB léčby s ohledem na klinický stav nemocných a jeho trajektorii je jistě dobře obhajitelnou a bezpečnou strategií.

LITERATURA

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200–211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. PMID: 31954465; PMCID: PMC6970225.
- Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020 Aug;46(8):1552–1562. doi: 10.1007/s00134-020-06151-x. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572531; PMCID: PMC7381468.
- De Waele JJ, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen M, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β-lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014 Sep;40(9):1340–51. doi: 10.1007/s00134-014-3403-8. Epub 2014 Jul 23. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2015 May;41(5):969. doi: 10.1007/s00134-015-3772-7. Dosage error in article text. PMID: 25053248.
- Georges B, Conil JM, Cougot P, Decun JF, Archambaud M, Seguin T, et al. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005 Aug;43(8):360–9. doi: 10.5414/cpp43360. PMID: 16119511.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep 15;194(6):681–91. doi: 10.1164/rccm.201601-0024OC. PMID: 26974879.
- Vardakas KZ, Voulgaris GL, Malinos 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 Jan;18(1):108–120. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30615-1. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29102324.
- Monti G, Bradic N, Marzaroli M, Konkayev A, Fominskiy E, Kotani Y, et al; MERCY Investigators. Continuous vs Intermittent Meropenem Administration in Critically Ill Patients With Sepsis: The MERCY Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jul 11;330(2):141–151. doi: 10.1001/jama.2023.10598. PMID: 37326473; PMCID: PMC10276329.
- Santacruz CA, Pereira AJ, Celis E, Vincent JL. Which Multicenter Randomized Controlled Trials in Critical Care Medicine Have Shown Reduced Mortality? A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2019 Dec;47(12):1680–1691. doi: 10.1097/CCM.0000000000004000. PMID: 31567349.
- Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa AL-H. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β-lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(5):403–411. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014. 01. 027.
- Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, Rajbhandari D, Billot L, Cotta MO, et al; BLING III Study Investigators. Continuous vs Intermittent β-Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients With Sepsis: The BLING III Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Aug 27;332(8):629–637. doi: 10.1001/jama.2024.9779. PMID: 38864155; PMCID: PMC1170452.
- Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, et al. Prolonged vs Intermittent Infusions of β-Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2024 Aug 27;332(8):638–648. doi: 10.1001/jama.2024.9803. PMID: 38864162; PMCID: PMC1170459.
- Li X, Long Y, Wu G, Li R, Zhou M, He A, et al. Prolonged vs intermittent intravenous infusion of β-lactam antibiotics for patients with sepsis: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Intensive Care*. 2023 Dec 5;13(1):121. doi: 10.1186/s13613-023-01222-w. PMID: 38051467; PMCID: PMC10697919.
- Lokhandwala A, Patel P, Isaak AK, Faizan Yousaf R, Maslamani ANJ, Khalil SK, et al. Comparison of the Effectiveness of Prolonged Infusion and Intermittent Infusion of Meropenem in Patients With Sepsis: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Oct 13;15(10):e46990. doi: 10.7759/cureus.46990. PMID: 38022273; PMCID: PMC10640903.
- 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. doi:10.1186/s13613-024-01263-9.
- Bellos I, Karageorgiou V, Pergialiotis V, Perrea DN. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal β-lactams and vancomycin: a network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect, Dis*. 2020;26(6):696–705. doi:10.1016/j.cmi.2020. 03. 019.
- Blevins AM, Lashinsky JN, McCammon C, Kollef M, Micek S, Juang P. Incidence of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients Receiving Vancomycin with Concomitant Piperacillin-Tazobactam, Cefepime, or Meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(5). doi:10.1128/AAC.02658-18.
- O'Callaghan K, Hay K, Lavana J, McNamara JF. Acute kidney injury with combination vancomycin and piperacillin-tazobactam therapy in the ICU: A retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):106010. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106010.
- Qian ET, Casey JD, Wright A, Wang L, Shotwell MS, Siemann JK, et al; Vanderbilt Center for Learning Healthcare and the Pragmatic Critical Care Research Group. Cefepime vs Piperacillin-Tazobactam in Adults Hospitalized With Acute Infection: The ACORN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Oct 24;330(16):1557–1567. doi: 10.1001/jama.2023.20583. PMID: 37837651; PMCID: PMC10576861.

19. Chanderraj R, Admon AJ, He Y, Nuppnau M, Albin OR, Prescott HC, et al. Mortality of Patients With Sepsis Administered Piperacillin-Tazobactam vs Cefepime. *JAMA Intern Med.* 2024 Jul 1;184(7):769-777. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.0581. PMID: 38739397; PMCID: PMC11091820.
20. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;2010(11):CD005197. doi:10.1002/14651858.CD005197.pub3.
21. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Duration of Exposure to Antipseudomonal β -Lactam Antibiotics in the Critically Ill and Development of New Resistance. *Pharmacotherapy.* 2019;39(3):261-270. doi:10.1002/phar.2201.
22. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):225-235. doi:10.1007/s00134-020-05929-3.
23. Miller M, Singer M. Do antibiotics cause mitochondrial and immune cell dysfunction? A literature review. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(5):1218-1227. doi:10.1093/jac/dkac025.
24. Sudo RYU, Câmara MCC, Kieling SV, Marques IR, Mesquita Y, Piepenbrink BE, et al. Shorter versus longer duration of antibiotic treatment in children with bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2024 Jan;183(1):61-71. doi: 10.1007/s00431-023-05275-8. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37870611.
25. Mo Y, Booraphun S, Li AY, Domthong P, Kayastha G, Lau YH, et al; REGARD-VAP investigators. Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med.* 2024 May;12(5):399-408. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00418-6. Epub 2024 Jan 22. PMID: 38272050.