



Intensive Care Med
<https://doi.org/10.1007/s00134-025-07822-3>

EDITORIAL

Antibiotic dosing optimization in critically ill patients



Despoina Koulenti^{1,2*} , Claire Roger³ and Jeffrey Lipman^{2,3,4}

Оптимизация дозирования антибиотиков у пациентов в критическом состоянии

Перевод В.С. Гороховского



Оптимизация дозирования антибиотиков у пациентов в критическом состоянии

Despoina Koulenti, Claire Roger, Jeffrey Lipman

Что означает оптимизация дозирования антибиотиков?

Оптимальная дозировка антибиотика означает дозу, скорость введения дозы и интервал между введениями, которые обеспечивают оптимальное воздействие антибиотика на патоген с учетом его чувствительности в инфекционном локусе, максимально уничтожая бактерии и в то же время сводя к минимуму токсичность и развитие устойчивости к антибиотикам [1]. Это важный компонент рационального использования противомикробных препаратов (СКАТ), который следует учитывать в общей концепции оптимизации лекарственных препаратов в отделении интенсивной терапии (ОИТ).

Различается ли фармакокинетика антибиотиков у пациентов в критическом состоянии?

Меняющийся ландшафт снижения чувствительности к патогенам наряду с увеличением числа пациентов, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) с экстремальными патофизиологическими отклонениями, привел к сосредоточению внимания на модели триады "пациент-препарат-микроб", то есть к перестройке фиксированных моделей введения антибиотиков и индивидуальному подходу к дозированию с учетом факторов пациента для максимизации эффективности антибиотиков и снижения токсичности (рис.1) [1, 2]. Обычно рекомендуемая дозировка антибиотиков определяется на основе исследований, проведенных на здоровых добровольцах или пациентах с менее острым заболеванием. Однако пациенты в критическом состоянии отличаются от других наличием выраженных нарушений гомеостаза и измененной функции внутренних органов, что приводит к искажению фармакокинетики (ФК) антибиотиков (рис. 1) [1,2,3]. В частности, увеличенный объем распределения (V_d) из-за капиллярной утечки и агрессивного введения реанимационных жидкостей, а также гипердинамическая циркуляция могут привести к более низким, чем ожидалось, концентрациям гидрофильных антибиотиков (электронная



дополнительная таблица 1) [1, 2]. Кроме того, у разного процента пациентов в отделении интенсивной терапии (особенно у молодых пациентов с травмами в ранней фазе сепсиса/септического шока в течение первой недели пребывания в отделении интенсивной терапии) наблюдается повышенный почечный клиренс (ППК) многофакторной этиологии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 130 мл/мин/1,73 м²), влияющий на выводимые почками антибиотики и приводящий к недостаточной дозировке антибиотиков (рис. 1; электронная дополнительная таблица 2) [4].

С другой стороны, часто встречаются у пациентов в критическом состоянии, особенно у пожилых людей, которые всё чаще попадают в отделения интенсивной терапии гипоперфузия и органная недостаточность. Более того, патофизиологические изменения при критическом состоянии динамичны и быстро меняются; у пациентов с нормальной функцией органов или с повышенным почечным клиренсом может развиваться полиорганная недостаточность, и без соответствующей корректировки дозировки может возникнуть токсичность (рис. 1). Значительная вариабельность концентраций антибиотиков в плазме крови, возникающая из-за искаженных патофизиологических изменений фармакокинетики у пациентов в критическом состоянии, в настоящее время хорошо описана и особенно заметна в определенных подгруппах (пациенты с онкологическими заболеваниями, ожирением, ожогами, находящиеся на заместительной почечной терапии) [3, 5,6,7]. Дозирование без учета влияния изменений фармакокинетики, связанных с критическим состоянием, вряд ли позволит достичь эффективной концентрации антибиотиков и сопряжено с риском недостаточного/избыточного дозирования (рис. 1).

Стратегии оптимизации дозирования антибиотиков

Стратегии, позволяющие справиться со сложностями дозирования при критических состояниях и оптимизировать дозирование, включают в себя номограммы дозирования, подтвержденные для пациентов в критическом состоянии, дозирование антибиотиков, выводимых почками, на основе клиренса креатинина (определяемого по анализу мочи), альтернативные схемы дозирования, дозирование на основе мониторинга концентрации



препарата (МКП) и на основе прецизионного дозирования с использованием фармакокинетических моделей.

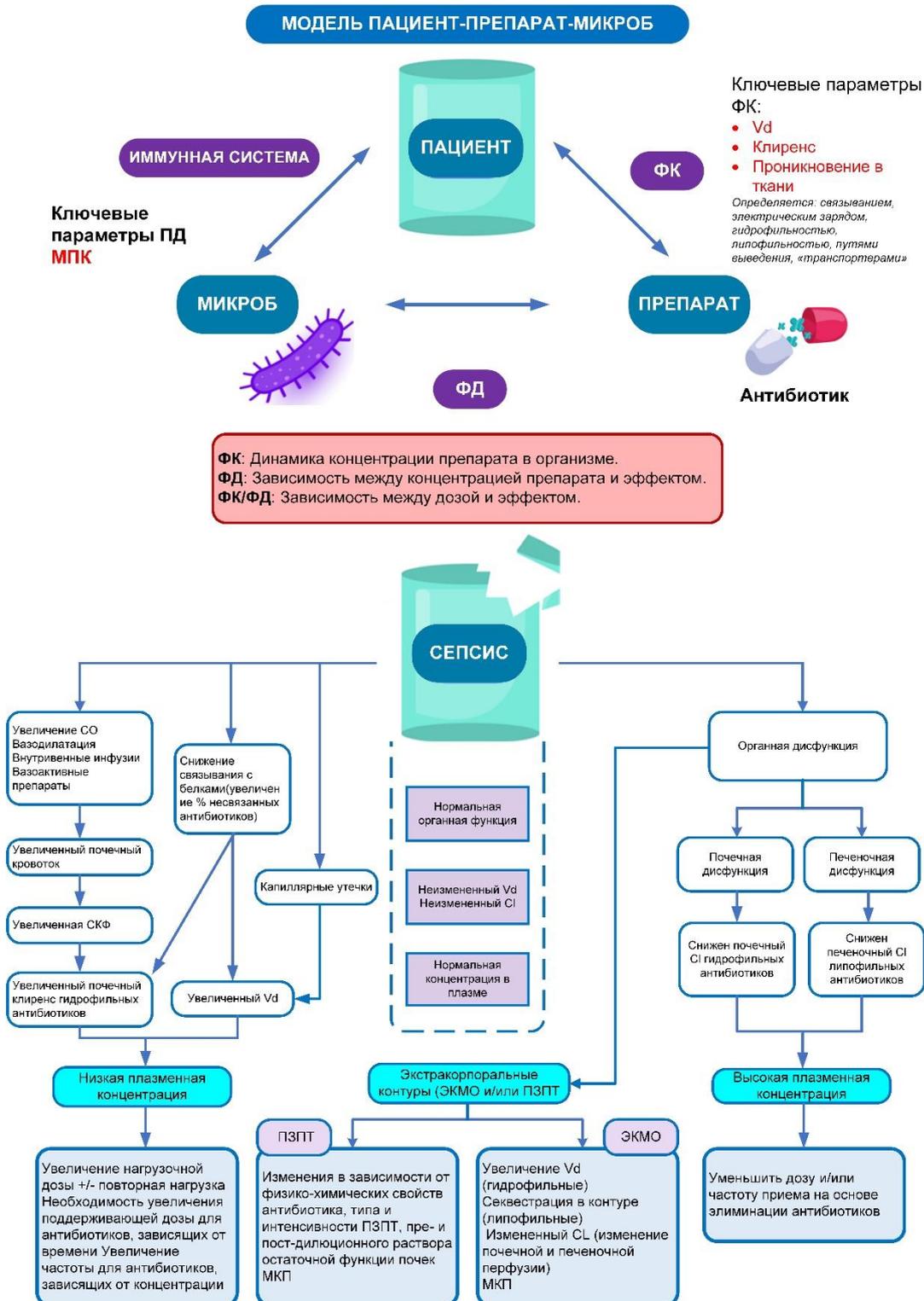


Рисунок 1 Фармакокинетика (ФК); фармакодинамика (ФД); объем распределения (V_d): кажущийся объем жидкости, содержащий общую введенную дозу препарата в той же концентрации, что и в плазме; клиренс (Cl): объем крови, очищенный от препарата за единицу времени; повышенный почечный клиренс (ППК); сердечный выброс (CB); постоянная заместительная почечная терапия (ПЗПТ); экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО); скорость клубочковой фильтрации (СКФ); особенно важно для антибиотиков, сильно связывающихся с белками (например, цефтриаксон, цефазолин, азтреонам, эртапенем, тейкопланин) из-за увеличенного клиренса свободного препарата



Альтернативные стратегии дозирования: более высокие начальные дозы, нагрузочные дозы, длительные инфузии.

У пациентов в критическом состоянии были внедрены альтернативные схемы дозирования, чтобы повысить концентрацию антибиотиков в организме и продлить их воздействие, а также оптимизировать их фармакодинамический эффект. Более высокие начальные дозы (например, аминогликозиды, ванкомицин, колистин) и нагрузочные дозы (непрерывные инфузии ванкомицина) использовались для быстрого достижения целевых концентраций и противодействия повышению V_d , особенно для гидрофильных антибиотиков [1, 2]. Основываясь на данных о субтерапевтических концентрациях бета-лактамов на ранних стадиях сепсиса / септического шока, были также предложены нагрузочные дозы бета-лактамов, особенно в условиях высокой распространенности множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). [8]. Однако оптимальная нагрузочная доза для каждого бета-лактама еще не установлена [9].

Для антибиотиков, действие которых зависит от времени (таблица 3), была предложена оптимизация продолжительности действия свободной концентрации антибиотика выше МПК ($T > \text{МПК}$) с помощью длительных инфузий, т. е. продленных на несколько часов или непрерывных инфузий [8, 10]. Введение низких доз с последующим повышением дозы бета-лактамов у пациентов с затрудненным фармакокинетическим профилем, высоким риском клинической неэффективности и/или инфекциями, вызванными патогенами с высокой минимальной ингибирующей концентрацией, считается крайне важным для достижения целей фармакокинетики и фармакодинамики [8, 10]. В недавнем крупном исследовании BLINGIII, в котором сравнивалось прерывистое введение бета-лактаменных антибиотиков с нагрузочными дозами, а затем непрерывное введение, сообщалось о снижении смертности на 1,9% [95% доверительный интервал (ДИ) от -4,9 до 1,1%], а также о статистически значимом абсолютном увеличении клинического выздоровления на 5,7% [95% доверительный интервал (ДИ) 2,4–9,1%] [11]. Систематический обзор/метаанализ, в который были включены данные BLINGIII, показал более низкую смертность в стационаре на 90-й день в группе продленной инфузии по сравнению с группой прерывистой инфузии, при этом для спасения одной



дополнительной жизни требовалось 26 пациентов [12]. Результаты исследований BLINGIII и метаанализа важны и, как ожидается, приведут к переходу от прерывистых к длительным инфузиям бета-лактамов во всём мире.

Мониторинг концентрации препаратов (МКП)

Альтернативные схемы дозирования могут повысить эффективность антибиотиков, но могут быть недостаточно точными для обеспечения оптимальной дозировки. МКП образцов плазмы может использоваться для корректировки дозировки препарата для достижения желаемых концентраций и особенно важен для препаратов с узким терапевтическим индексом. Помимо предотвращения токсичности, МКП используется для оптимизации достижения целевых показателей ФК/ФД для повышения эффективности лечения [6, 13]. МКП следует применять в рамках командной работы в СКАТ, в идеале с участием клинического фармаколога. В отделении интенсивной терапии МКП антибиотиков (таблица 4) рекомендуется при использовании аминогликозидов, бета-лактамов, линезолида, тейкопланина, ванкомицина (МКП сложен для препаратов с трудноизмеримой дозировкой, таких как колистин и полимиксин В). [6]. Несмотря на переход к достижению целевых показателей эффективности, важно не забывать, что МКП имеет решающее значение для предотвращения неоправданно высоких концентраций с потенциально пагубными токсическими эффектами [9]. Для бета-лактамов, несмотря на их широкий терапевтический диапазон, токсичность, в основном нейротоксичность, может возникать у 10–15% пациентов в отделении интенсивной терапии, получающих бета-лактамы, в основном цефепим (особенно у пожилых людей, при почечной недостаточности, нарушениях работы мозга) [9].

Другие стратегии оптимизации включают программное обеспечение для дозирования на основе фармакокинетического моделирования с встроенными ковариатами, которые учитывают индивидуальные особенности функции почек и массу тела пациента, в то время как более продвинутое и сложное прецизионное дозирование на основе фармакокинетических моделей также учитывает результаты отбора проб мониторинга концентрации препарата и



минимальной ингибирующей концентрации для патогена патогенов (дополнительная таблица 5) [7, 13].

Проблемы, связанные с эффективным внедрением МКП, подробно описаны в дополнительной таблице 6 [13]. Несмотря на существующие доказательства того, что МКП может улучшить достижение цели, клинические испытания не смогли продемонстрировать стабильного улучшения результатов [13]. Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование не выявило клинического эффекта применения прецизионного дозирования на основе фармакокинетических моделей при использовании бета-лактамов или ципрофлоксацина у пациентов отделения интенсивной терапии [14]. У пациентов в критическом состоянии быстрое изменение множества переменных, которые могут повлиять на применение антибиотиков, ограничивает способность этой технологии давать оптимальные рекомендации [13, 15]. Тем не менее, экспоненциальное развитие искусственного интеллекта и машинного обучения, а также разработка систем МКП в реальном времени с использованием биосенсоров и прикроватных мониторов в ближайшие 10–15 лет могут обеспечить средства для преодоления существующих препятствий и, в конечном итоге, сделать оптимизацию дозы рутинной процедурой даже для подгрупп с экстремальной и многофакторной вариабельностью фармакокинетики, а также полностью автоматизировать процесс [15].



Дополнительный материал

Таблица S1. Фармакокинетические характеристики гидрофильных и липофильных антибиотиков: норма и изменения при критических состояниях

Антибиотик	Вариации ФК	ФК в общей популяции (здоровые или не тяжелобольные)	Изменения у пациентов в критическом состоянии
Гидрофильные примеры <ul style="list-style-type: none"> • Аминогликозиды <ul style="list-style-type: none"> ✓ бета-лактамы ✓ пенициллины ✓ цефалоспорины ✓ карбапенемы ✓ монобактамы • Гликопептиды (например, ванкомицин, <ul style="list-style-type: none"> • тейкопланин) • Линезолид • Колистин[^] • Липопептид (даптомицин)^{^^} 	Объем распределения	Низкий	Увеличенный (3-е пространств
	Клиренс	В основном почечный	Зависит от функции почек: Повышенная (увеличенный почечный клиренс) или сниженная (ОПП, ОПН, ХПН)
	Проникновение	Внеклеточное Плохое проникновение в клетки	Снижение интерстициального проникновения
Липофильные примеры <ul style="list-style-type: none"> • Фторхинолоны • Макролиды (например, кларитромицин, азитромицин) • Кетолиды • Линкозамиды (например, клиндамицин) • Тетрациклины (например, доксициклин, миноциклин) • Глицилциклины (например, тигециклин) • Метронидазол • Стрептограмины 	Объем распределения	Высокий	Неизменный
	Клиренс	В основном печеночный	Зависит от функции печени (неизменный, сниженный или повышенный*)
	Проникновение	Внутриклеточное (хорошее проникновение в клетки) и внеклеточное	Неизменное интерстициальное проникновение

ОПП острое повреждение почек, ОПН: острая почечная недостаточность, ХПН: хроническая почечная недостаточность [^]Колистин обладает гидрофильными и липофильными свойствами; ^{^^} Даптомицин имеет гидрофильное ядро и липофильный хвост; *индукция ферментов печени может привести к снижению концентрации антибиотика по сравнению с ожидаемой



Таблица S2. Факторы риска повышенного почечного клиренса (ППК) у пациентов в критическом состоянии.

<p>Факторы риска ППК (у пациентов в критическом состоянии с явной ненарушенной функцией почек):</p> <ul style="list-style-type: none">• Молодой возраст• Мужской пол• Травма• Более низкие показатели тяжести критического заболевания• Травма (основной фактор риска)• Другие факторы риска, связанные с заболеванием: хирургическое вмешательство, сепсис, ожог, субарахноидальное кровоизлияние, гематологическая злокачественная опухоль, беременность
<p>Шкала ППК</p> <ul style="list-style-type: none">• Возраст < 50 лет: 6 баллов• Поступление с травмой: 3 балла• SOFA при поступлении в отделение интенсивной терапии < или = 4: 1 балл <p><i>Оценка ППК >6: 100% чувствительность, 71,4% специфичность, 75% PPV, 100% NPV</i></p>
<p>Оценка по шкале ARCTIC</p> <ul style="list-style-type: none">• Пациенты с травмой• Возраст < 56 лет: 4 балла; Возраст 56-75 лет: 3 балла• Мужской пол: 2 балла• Креатинин сыворотки <0,7 мг/дл: 3 балла <p><i>Оценка по шкале ARCTIC >6: 68% PPV, 84% NPV</i></p>
<p>Предиктор ППК. <i>Обеспечивает вероятность того, что у пациента ОРИТ проявится ППК на следующий день</i></p> <ul style="list-style-type: none">• День с момента поступления в ОРИТ• Возраст• Пол• Креатинин сыворотки в предыдущий день,• Диагноз, связанный с травмой при поступлении,• Диагноз, связанный с кардиохирургией при поступлении <p>Калькулятор предиктора ППК на сайте www.arcpredictor.com <i>Предиктор ППК: 48,3% PPV, 96,3% NPV</i></p>

CG: уравнение Кокрофта–Голта; MDRD: изменение диеты при заболеваниях почек; CKD-EPI: эпидемиология хронических заболеваний почек; PPV: положительная прогностическая ценность; NPV: отрицательная прогностическая ценность; Таблица S2 основана на: Hefny F et al. J Pharmaceutics 14(2):445, Udy AA et al. Crit Care 2013;17(1):R35 (счет ARC), Barletta JF et al. J Trauma Acute Care Surg 2017;82(4):665–671 (счет ARCTIC), Gijzen M et al. Crit Care Med 2020;48(12):e1260–e1268, www.arcpredictor.com (дата обращения: 20.10.2024)



Таблица S3. Классификация антибиотиков на основе фармакодинамических (ФД) характеристик.

Характеристики ФД	Антибиотики	Цель схемы дозирования
Зависящие от концентрации	Аминогликозиды Фторхинолоны Метронидазол	➤ Максимально увеличить концентрацию — более высокие дозы с более длительными интервалами
Зависящие от концентрации с зависимостью от времени	Гликопептиды Тетрациклины Азитромицин Фторхинолоны	➤ Максимально увеличить количество воздействия антибиотика
Зависящие от времени	Бета-лактамы Линезолид Макролиды Клиндамицин	➤ Максимально увеличить длительность воздействия — длительные инфузии

Максимальная концентрация (fC_{max}): пиковая концентрация свободного (несвязанного) препарата в плазме после однократной дозы; Минимальная ингибирующая концентрация (МИК): самая низкая концентрация антибиотика, которая будет ингибировать видимый рост микроорганизма после ночной инкубации; fC_{min} : минимальная концентрация свободного препарата в плазме в течение периода дозирования (минимальная концентрация); Т: время; Площадь под кривой (fAUC): площадь под кривой зависимости концентрации свободного препарата от времени; $fC_{max}/МИК$: отношение fC_{max} к МИК; $fAUC_{24}/МИК$: отношение fAUC от 0 до 24 часов к МИК; $T > МИК$: время, в течение которого концентрация свободного препарата остается выше МИК в течение периода дозирования



Таблица S4. Рекомендуемый МКП для антибиотиков и противогрибковых препаратов.

Препарат	Предлагаемая схема/стратегия отбора проб	Цель
Аминогликозиды	Мониторинг на основе AUC 2 образца: 1-й взятый через 30 мин после окончания инфузии, а 2-й - между 6 и 22 ч после инфузии	AUC: 80–120 мг/ч/л
	Мониторинг C_{max}/MIC: 1 образец взятый через 30 мин после окончания инфузии	C _{max} /MIC ≥ 8–10
	Мониторинг C_{min}: 1 образец, взятый за 30 мин или непосредственно перед следующей дозировкой	C _{min} Amikacin < 2.5 мг/л Gentamicin < 0.5 mg/L tobramycin < 0.5 mg/L
Ванкомицин	Мониторинг на основе AUC 2 образца: 1-й взятый через 30 мин после окончания инфузии, а 2-й - через 1 - 2 ч после инфузии	AUC 0–24/MIC ≥ 400
	Мониторинг C_{min} для прерывистой инфузии: 1 образец взятый за 30 мин или непосредственно перед следующей дозировкой	C _{min} > 10 мг/л C _{min} ≥ 15–20 мг/л (тяжелая инфекция)
	Мониторинг C_{ss} при непрерывной инфузии: 1 образец в любой момент времени во время инфузии	C _{ss} : 20–25 мг/л
Тейкопланин	Мониторинг C_{min} для прерывистой инфузии: 1 образец взятый за 30 мин или непосредственно перед следующей дозировкой	C _{min} ≥ 15–30 мг/л
Бета-лактамы	Мониторинг C_{min}: 1 образец, взятый за 30 мин или непосредственно перед следующей дозой <i>Отбор проб следует проводить через 24–48 ч после начала терапии</i>	100% fT>MIC
	Мониторинг C_{ss} при непрерывной инфузии: 1 образец в любой момент времени во время инфузии	C _{ss} > MI
Линезолид	Мониторинг C_{min} для прерывистой инфузии: 1 образец взятый за 30 мин или непосредственно перед следующей дозировкой	C _{min} : 2–7 мг/л

AUC: площадь под кривой концентрации; C_{min}: минимальная концентрация; C_{ss}: равновесная концентрация; Таблица S3 основана на: Abdul-Aziz MH et al. Intensive Care Med 46:1127-1153.



Таблица S5. Прецизионное дозирование с использованием фармакокинетических моделей

- Метод может генерировать априорные эмпирические рекомендации по дозировке антибиотиков.
- Если используется байесовский компонент, можно генерировать апостериорные оценки параметров ФК для потенциального будущего улучшения точности рекомендуемой дозировки.
- Метод обычно опирается на поддержку интерпретации клиническим фармакологом для интерпретации модели и рекомендаций по дозировке.
- Метод должен разрабатываться в рамках определенных субпопуляций пациентов интенсивной терапии и не должен экстраполироваться на другие субпопуляции без внешней проверки (например, пациенты на ЗПТ или ЭКМО).

Таблица S6. Препятствия к эффективному внедрению МКП.

- МКП не является широкодоступным и/или подходит не для всех соответствующих антибиотиков.
- Медленное время выполнения заказов, даже в экспертных центрах.
- Часто недоступно 24/7.
- МКП более эффективно в контексте управления командой СКАТ, в идеале, включая эксперта-клинического фармаколога 24/7.
- Трудности внедрения МКП в условиях нехватки ресурсов.
- «Ранняя» фаза достижения цели часто упускается из виду; большинство протоколов МКП рекомендуют взятие образцов в устойчивом состоянии (обычно 4 дозы или 24-48 ч после начала терапии) с потенциальным риском неспособности достичь целевой концентрации в течение этих «золотых» часов.
- Необходимо больше данных о достижении цели ФК/ФД плазмы/места инфекции, особенно за первые 24 часа лечения.
- Более быстрая доступность идентификации патогенов/соответствующих МПК может потенциально повысить эффективность МКП.
- о Необходимы токсикодинамические данные, например отсутствуют четко установленные пороги токсичности для бета-лактамов (крайне необходимы исследования для установления токсикодинамических целей для бета-лактамов).

Список литературы

1. Roberts JA, Lipman J (2006) Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. Clin Pharmacokinet 45(8):755–773
2. Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA (2015) Therapeutic drug monitoring of the β -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? J Antimicrob Chemother 70(12):3178–3183
3. Kanji S, Roger C, Taccone FS, Muller L (2023) Practical considerations for individualizing drug dosing in critically ill adults receiving renal replacement therapy. Pharmacotherapy 43(11):1194–1205



4. Hefny F, Stuart A, Kung JY, Mahmoud SH (2022) Prevalence and risk factors of augmented renal clearance: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceutics* 14(2):445
5. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, DALI Study (2014) DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58:1072–1083
6. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, Neely MN, Paiva JA, Pea F, Sjovald F, Timsit JF, Udy AA, Wicha SG, Zeitlinger M, De Waele JJ, Roberts JA, Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) (2020) Pharmacokinetic/pharmacodynamic and critically ill patient study groups of European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID); Infectious diseases group of international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and sepsis working group of international society of antimicrobial chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper. *Intensive Care Med* 46:1127–1153
7. Roberts JA, Bellomo R, Cotta MO, Koch BCP, Lyster H, Ostermann M, Roger C, Shekar K, Watt K, Abdul-Aziz MH (2022) Machines that help machines to help patients: optimising antimicrobial dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy using dosing software. *Intensive Care Med* 48:1338–1351
8. Tilanus A, Drusano G (2023) Optimizing the use of beta-lactam antibiotics in clinical practice: a test of time. *Open Forum Infect Dis* 10(7):ofad305
9. Roger C, Louart B (2021) Beta-lactams toxicity in the intensive care unit: an underestimated collateral damage? *Microorganisms* 9:1505
10. Hong LT, Downes KJ, Fakhri Ravari A, Abdul-Mutakabbir JC, Kuti JL, Jorgensen S, Young DC, Alshaer MH, Bassetti M, Bonomo RA, Gilchrist M, Jang SM, Lodise T, Roberts JA, Tängdén T, Zuppa A, Scheetz MH (2023) International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: endorsed by the American college of clinical pharmacy, british society for antimicrobial chemotherapy, cystic fibrosis foundation, European society of



clinical microbiology and infectious diseases, infectious diseases society of America, society of critical care medicine, and society of infectious diseases pharmacists: an executive summary. *Pharmacotherapy* 43(8):736–739

11. Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, Rajbhandari D, Billot L, Cotta MO, Davis JS, Finfer S, Hammond NE, Knowles S, Liu X, McGuinness S, Mysore J, Paterson DL, Peake S, Rhodes A, Roberts JA, Roger C, Shirwadkar C, Starr T, Taylor C, Myburgh JA, Lipman J, BLING III Study Investigators (2024) Continuous vs intermittent β -Lactam antibiotic infusions in critically ill patients with sepsis: the BLING III randomized clinical trial. *JAMA* 332(8):629–637

12. Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, Di Tanna GL, Dulhunty JM, Elkady H, Eriksson L, Hasan MS, Khan AB, Lipman J, Liu X, Monti G, Myburgh J, Novy E, Omar S, Rajbhandari D, Roger C, Sjövall F, Zaghi I, Zangrillo A, Delaney A, Roberts JA (2024) Prolonged vs intermittent infusions of β -lactam antibiotics in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 332(8):638–648

13. Sjövall F, Lanckohr C, Bracht H (2023) What's new in therapeutic drug monitoring of antimicrobials? *Intensive Care Med* 49(7):857–859

14. Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, Muller AE, de Winter BCM, Hunfeld NGM, Purmer IM, van Vliet P, Wils EJ, Haringman J, Draisma A, Rijpstra TA, Karakus A, Gommers D, Endeman H, Koch BCP (2022) Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 48(12):1760–1771

15. De Corte T, Elbers P, De Waele J (2021) The future of antimicrobial dosing in the ICU: an opportunity for data science. *Intensive Care Med* 47:1481–1483