

CAT
Critically Appraised Topic

Dosage van piperaciline-tazobactam (Tazocin®) en meropenem (Meronem®) in het plasma van kritisch zieke patiënten na bolustoediening: Zinvol?

Author: Isabel Verstreken
Supervisor: Prof. Dr. J. Verhaegen
Search/methodology verified by: Prof. Dr. P. Vermeersch
Date: 19-05-2010

CLINICAL BOTTOM LINE

Piperacilline-tazobactam (PTZ) en meropenem (MER) zijn twee betalactamantibiotica die omwille van een breedspectrum voor grampositieve, gramnegatieve en anaërobe bacteriën veelvuldig op intensieve zorgen worden gebruikt. Standaard worden beide antibiotica in bolus toedieningen over 30 min toegediend. Voor optimaal bactericid effect is een tijd boven de MIC (minimal inhibitory concentration) ($T > MIC$) van 40-60% nodig. Dosage van beide antibiotica werden uitgevoerd op plasmastalen van 20 verschillende kritisch zieke patiënten waarvan 5 met nierfunctievervangende therapie. Standaarddosering van 3 x 1g MER per dag lijkt voldoende voor de meeste bacteriën gezien lage MIC waarde. Ook blijven de concentraties MER stabiel bij patiënten met nierfunctievervangende therapie en zonder dosisaanpassingen. PIP heeft algemeen hogere concentraties in het plasma (standaarddosering 3 x 4g per dag) doch we zien in onze beperkte patiëntengroep meer schommelingen en ook lagere concentraties bij 1 patiënt tijdens nierfunctievervangende therapie. Gegevens uit de literatuur leren dat PIP bij standaard bolus toediening soms onvoldoende concentraties bereikt voor maximaal bactericid effect. Verlengde infusies over 3 uren of continu infuus met dosage kunnen een alternatief betekenen voor meer resistentere bacteriën (hogere MIC waarde) bij kritisch zieke patiënten (veranderde farmacokinetische eigenschappen) en/of bij patiënten met nierfunctievervangende therapie. De doseringen worden uitgevoerd aan de hand van high performance liquid chromatography met ultravioletdetectie. Deze analyse is relatief arbeidsintensief en duur ongeacht het aantal stalen per run. Logistiek zou op basis van beschikbaarheid van apparatuur en MLT's de analyse maar wekelijks kunnen worden aangeboden. Tevens is het preanalytisch aspect van de stalen van groot belang gezien de instabiliteit van PIP en MER in plasma op kamer- en koelkasttemperatuur. Overleg met de intensivisten over vraag naar dosage van PIP en eventueel bijkomende stalen voor patiënten onder dialyse lijken noodzakelijk.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Betalactam antibiotica zijn een groep van niet-lipofiele antibiotica die allen een heterocyclische ringstructuur met drie koolstof-atomen en één stikstof-atoom bevatten ([bijlage 1](#)). Bovendien bevat één van deze koolstof-atomen naast het stikstof-atoom een dubbelgebonden zuurstof-atoom. Eigenlijk is een lactam een aminozuur dat een peptidebinding met zichzelf gevormd heeft. De toevoeging beta- betekent dat de aminogroep niet op de eerste maar op het tweede koolstof-atoom naast de zuurgroep zit. Tot de betalactam antibiotica behoren onder andere de penicillines, cefalosporines, carbapenems en monobactams.

Betalactam antibiotica inhiberen de groei van gevoelige bacteriën door het inactiveren van enzymen gelokaliseerd in het bacteriële celmembran. Deze enzymen zijn betrokken in het derde stadium van de celwandsynthese. Tijdens dit stadium worden de peptidoglycanen gecrosslinked in een visnet-achtige polymeer dat de bacteriële cel kan omgeven zodat hierdoor osmotische stabiliteit in het hypertone milieu van de geïnfecteerde patiënt kan worden gegarandeerd. Ze inhiberen niet één maar meerdere enzymen die in de celwandsynthese betrokken zijn. Hierdoor kan de celwand niet langer zijn functie

uitvoeren en zal de bacterie niet kunnen overleven. Deze enzymen worden de 'penicillin binding proteins' genoemd (PBP's).

Verschillende resistentiemechanismen worden voor de betalactam antibiotica beschreven waarvan het belangrijkste toch de productie van betalactamase is. Deze enzymen worden gevonden in grampositieve (voornamelijk stafylokokken en enterokokken), gramnegatieve en anaërobe bacteriën. Ze inactiveren het betalactam antibioticum door hydrolyse van de betalactamring. Naar hun specificiteit worden ze penicillinases, cefalosporinases, oxacillinases, carbenicillinases, cloxacillinases en carbapenemases genoemd. Lokale antibiotica resistenties veranderen voortdurend zodat MIC-waarden en farmacodynamische blootstelling regelmatig moeten worden aangepast.

Betalactam antibiotica vormen een heterogene groep met een breed spectrum zodat deze antibiotica zeer frequent worden gebruikt.

Piperacilline-tazobactam (PTZ) en meropenem (MER) zijn beide breedspectrum antibiotica. De betalactam/betalactamase-inhibitor combinatie in PTZ zorgt voor een activiteit tegen zowel grampositieve-als gramnegatieve bacteriën. MER is een carbapenem met een zeer breed spectrum van grampositieve-en gramnegatieve bacteriën en wordt vaak gebruikt voor hospitalair verworven infecties. Beide antibiotica worden door hun breed spectrum vaak gebruikt op intensieve zorgen.

De farmacokinetiek van een antibioticum beschrijft de concentratie in de tijd. Deze is afhankelijk van de absorptie, distributie, metabolisatie en eliminatie van een antibioticum. De farmacodynamica daarentegen wil vooral het effect van een bepaalde concentratie antibioticum terhoogte van het aangrijpingspunt nagaan. De beste parameter om het optimale verband tussen farmacokinetiek en farmacodynamica van een antibioticum weer te geven is de vrije niet-proteïne gebonden component van de serum concentratie. Sommige antibiotica zoals de betalactams, glycopeptiden en aminoglycosiden zijn niet-lipofiel en geraken niet intracellulair. Hierdoor hebben ze lage weefsel-concentraties in vergelijking met de serumconcentratie. Weefselconcentratie van een antibioticum is dan ook een slechte parameter die zowel een over-als onderschatting kan geven van de concentratie.

Betalactam antibiotica behoren tot de tijdsafhankelijke antibiotica. Deze hebben meestal een maximale concentratie van vier à vijfmaal de MIC waarbij een concentratie-afhankelijk effect is te zien. Voor deze antibiotica is vooral de duur boven de MIC ($T > MIC$) belangrijk als weerspiegeling voor de efficaciteit. Verder opdrijven van de dosis zal geen meerwaarde aan het bactericide effect toevoegen. Aminoglycosiden en quinolones daarentegen zijn wel concentratie-afhankelijk: hoe hoger de concentratie, hoe hoger het bactericide effect. Voor deze laatste groep zijn vooral de piekconcentratie (C_{max}) en de area under the curve (AUC) belangrijke farmacodynamische parameters.

De correlatie voor de betalactam antibiotica tussen de tijd boven de MIC en bacteriologische eradicatie werd aangetoond door *Craig en Andes* bij patiënten met een otitis media. Studies tonen aan dat vrije serumconcentraties boven de MIC van het oorzakelijke pathogeen gedurende 40-50% van het dosisinterval voldoende zijn voor bacteriologische eradicatie in 80% van de gevallen. Anderzijds is er soms een $T > MIC$ van 100% nodig om resistentere bacteriën te eradiceren. De MIC-waarden voor de bestudeerde antibiotica zijn erg verschillend tussen de verschillende bacteriën maar situeren zich meestal tussen de 0.5 en de 4 $\mu\text{g/ml}$ voor de meest gevoelige stammen.

Het lijkt dan ook zinvol om op basis van de serumconcentratie van de antibiotica en de MIC-waarden van het oorzakelijke pathogeen de antimicrobiële therapie te individualiseren en te optimaliseren met als doel een hogere klinische effectiviteit en het verminderen van de selectie van resistente mutanten.

Bij de kritisch zieke patiënt (ICU patiënt) kunnen de farmacokinetische eigenschappen van bepaalde antibiotica veranderen ([bijlage 2](#)). Hydrofiele antibiotica (aminoglycosiden, betalactam, glycopeptiden en colistin) worden meest beïnvloed door de pathofysiologische veranderingen die bij ernstige ziekte voorkomen zoals toegenomen distributievolume en aanpassingen in de drug clearance. Lipofiele antibiotica (fluoroquinolones, macroliden, tigeacyclines en lincosamides) hebben minder schommelingen in het distributievolume maar kunnen wel veranderde drug clearance ontwikkelen. De pathogenese van infectie is complex. Endotoxines van bacteriën of fungi stimuleren de aanmaak van verschillende endogene mediators die het vasculair endotheel kunnen beïnvloeden. Dit resulteert in vasoconstrictie of vasodilatatie met herdistributie van de bloedflow, endotheliale schade en verhoogde capillaire permeabiliteit. Hierdoor treden er shifts op van het intravasculaire naar het interstitiële compartiment. Bij hydrofiele antibiotica verandert dus het distributievolume (V_d) hetgeen resulteert in een lagere plasmaconcentratie. Ook mechanische ventilatie, hypoalbuminemie, extracorporiële circuits en postchirurgische drains verhogen eveneens het V_d . Halfwaardetijd ($T_{1/2}$) is gerelateerd aan V_d en creatinine clearance ($CrCl$). $T_{1/2} = 0.693 * V_d / CrCl$. Intensieve patiënten kunnen een verhoogde $CrCl$ hebben waardoor de $T_{1/2}$ daalt. Binding aan proteïnen kan de V_d en $CrCl$ van verschillende antibiotica

beïnvloeden. Een voorbeeld hiervan is ceftriaxone, hetgeen voor 95% gebonden is aan albumine. Hypoalbuminemie resulteert in een hogere ongebonden, dus actieve, fractie wat zowel de Vd als de CrCl doet toenemen. Andere voorbeelden van antibiotica die hierdoor sterk worden beïnvloed zijn teicoplanine en oxacilline. Kritisch zieke patiënten kunnen bij verdere deterioratie van de algemene toestand multiple organ failure (MOF) ontwikkelen met vaak disfunctie van lever en/of nieren met dialyse. Dit heeft tot gevolg dat de clearance van het antibioticum daalt, de T1/2 verlengt en potentieel toxiciteit door de verhoogde antibioticaconcentratie of accumulatie van metabolieten. Preliminair data tonen een verhoogde biliaire klaring van ticarcilline en piperacilline bij renale disfunctie.

Kennis van de farmacodynamische eigenschappen van een antibioticum en de potentiële veranderingen in de farmacokinetiek bij de kritisch zieke patiënt, laten de intensivist toe individueel aangepaste schema's (intermittent, extended of continu) en doseringen te gebruiken.

Besluit: Momenteel zijn er geen duidelijke richtlijnen voor de toedieningswijze (bolus, verlengd infuus of continu) van betalactam-antibiotica (bv. piperacilline en meropenem). In deze CAT willen we aan de hand van patiëntenstalen van kritisch zieke patiënt op E516 een idee krijgen omtrent de concentraties van 2 breedspectrum betalactam-antibiotica tijdens standaard bolus toedieningen en zo nagaan of via deze toedieningswijze voldoende hoge concentraties worden bereikt of dat continu infuus en/of systematische dosage noodzakelijk zou kunnen zijn.

Situatie Gasthuisberg Leuven:

Momenteel worden er geen dosages van piperacilline en meropenem uitgevoerd. De toediening gebeurt systematisch in een bolus-schema. De intensivisten hier gebruiken geen continu infuus of verlengde toedieningen voor PTZ en MER.

Dosages van betalactam-antibiotica type ceftazidime worden wel in andere centra uitgevoerd, bv CHU, Liège.

QUESTION(S)

1) Vraag 1:

Bereiken we met de huidige standaard met bolus-toedieningen voldoende hoge concentraties voor de vereiste $T > MIC$? Moet een continu infuus met piperacilline-tazobactam en meropenem met systematische dosage worden overwogen?

2) Vraag 2:

Heeft dialyse invloed op de concentratie van het antibioticum waarvoor dosisaanpassing vereist is?

3) Vraag 3:

Is het uitvoeren van dosage met HPLC haalbaar in de routine-praktijk? Kan deze test praktisch geïmplementeerd worden (duur voorbereiding staal, beschikbaarheid HPLC, MLT's, kostprijs...)?

SEARCH TERMS

- 1) Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>)
- 2) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS; <http://www.nccls.org/>)

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1) Guidelines and Recommendations (most recent topics on top)

1. CLSI MIC waarden Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* species
2. EUCAST breakpoints (www.eucast.org)

2) Systematic Reviews and Meta-analyses

1. Comparative pharmacodynamics for intravenous antibiotics against gram-negative bacteria in Europe between 2002 and 2006: a report from the OPTIMA program. Pornpan Koomanachai. *Intern J Antimicrob Agents* (2009)33:348-353
2. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of betalactam antibiotics. JA Roberts, S Webb et al. *Crit Care Med* (2009)Vol37(6):2071-2078

3) Reviews

1. Killing en regrowth of bacteria in vitro. Craig WA, Ebert SC. *Scand J Infect Dis (suppl 74)*:63-70
2. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Jason A Roberts et al. *Crit Care Med* (2009)Vol 37(3):840-851
3. Pharmacodynamic optimization of betalactams in patient care setting. Nicolau DP. *Crit Care* (2008)12(suppl4):S2

4) Original Articles

1. Efficacy of Beta-lactam Antibiotics: Integration of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Otto Cars. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;27:29-33.
2. Antibioticresistentiemechanismen: basisprincipes voor de clinicus. J Mebis, ZN Berneman. *NTVH* 2006:Vol 3;nr 3:110-115
3. Antimicrobial resistance issues of the future. Craig WA. *Diagn Microbiol Infect Dis* (1996)25:213-217
4. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. Craig WA, Andes D. *Pediatr Infect Dis J* (1996)15:255-259.
5. Volume of distribution terms for a drug (ceftriaxone) exhibiting concentration-dependent protein binding. McNamara PJ et al. *Eur J Clin Pharmacol* (1983)25:399-405
6. Biliary elimination of ticarcillin plus clavulanic acid: Experimental and clinical study. Brogard JM et al. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* (1989);27:135-144
7. Biliary pharmacokinetic profile of piperacillin: experimental data and evaluation in man. Brogard JM et al. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* (1990);28:462-470
8. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Activity of Ceftazidime during Continuous and Intermittent Infusion. JW Mouton et al. *Antimicrobial Agents Chemother* (1997)Vol41(4):733-738
9. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacilline/tazobactam 4g/0.5g administered to critically ill patients with severe nosocomiale pneumonia. Boselli E et al. *Intensive Care Med* (2004)30:976-979
10. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. Burgess DS, Waldrep TP. *Clin Ther* (2002)24:1090-1104

11. *Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients.* Hanes SD et al. *Am J Surg* (2000)179:436-440.
12. *Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis-Bolus versus continuous administration?* JA Roberts et al. *Crit Care Med* (2009)Vol37(3):926-933
13. *Piperacillin-tazobactam for Pseudomonas aeruginosa infection: Clinical implications of an extended-infusion dosis strategy.* Lodise TP et al. *Clin Infect Dis* (2007)44:357-363.
14. *Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gramnegative bacilli.* Lorente L, Lorenze L et al. *Pharmacother* (2006)40:219-223.
15. *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic parameters for antimicrobial effect of cefotaxime and amoxicillin in an in vitro kinetic mode. I.* Gustafsson, E.Lodwin et al. *Antimicrob Agents Chemother* (2001)45(9):2436-2440
16. *Simultaneous determination of five betalactam antibiotics (cefepim, ceftazidim, cefuroxim, meropenem and piperacillin) in human plasma by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection.* R. Denooz, C. Charlier. *J Chromatogr* (2008)864:161-167
17. *Quantification and stability of piperacillin and tazobactam in plasma and ultrafiltrate from patients undergoing continuous venovenous hemofiltration by HPLC.* A. Arzuaga et al. *Biom Chromatography* (2005)Vol19(8):570-578.
18. *Rapid Determination of Meropenem in Biological Fluids by LC: Comparison fo Various Methods for Sample Preparation and Investigation of Meropenem stability.* K. Kipper et al. *Full Short communication* 2009.
19. *High performance liquid chromatographic determination of tazobactam en piperacillin in human plasma and urine.* V. Augey, PY Grosse et al. *J Chromatograph* (1996)682:125-136.
20. *Meropenem in critically ill patients with sepsis.* JA Roberts et al. *JAC* (2009): 64:142-150
21. *Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients.* Blondiaux N, Wallet F et al. *Int Journ Antimicrob Agents* (2010)35:500-503
22. *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic properties of Meropenem.* Nicolau D, *CID* (2008):47(suppl1)S32-S40
23. *Derivation of meropenem dosage in patients receiving continuous veno-venous hemofiltration based on pharmacodynamic target attainment.* Kuti JL. *Chemotherapy* (2005)51(4):211-6
24. *Pharmacodynamic Modeling of Carbapenems and Fluoroquinolones Against Bacteria That Produce Extended-Spectrum Beta-lactamases.* Moczygemba LR et al. *Clin Ther* (2004) 26:1800-7
25. *Meropenem clinical pharmacokinetics.* Mouton JW. *Clin Pharmacokinet* (1995) 28(4):275-86
26. *Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution.* Roberts JA et al. *JAC* (2009)64:142-150
27. *Pharmacokinetic Properties and Stability of Continuous Infusion Meropenem in Adults with Cystic Fibrosis.* Kuti JL et al. *Clin Ther* (2004)Vol 26(4):493-501
28. *Probability of Pharmacodynamic Target Attainment With Standard and Prolonged-infusion Antibiotic Regims for Empiric Therapy in Adults With HAP.* Aryun Kim et al. *Clin Ther* (2009) Vol31(11):2765-2778
29. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of high dose extended interval piperacillin-tazobactam.* MK Kim et al. *JAC* (2001)48:259-267
30. *Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam 4g/0.5g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia.* Boselli E. *Intensive Care Med* (2004)30:976-979
31. *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection.* Li C et al. *Journ Antimicrob Chemother* (2005)56:388-395
32. *Randomized Open-Label Comparative Study of Piperacillin-Tazobactam Administered by Continuous Infusion versus Intermittent Infusion for Treatment of Hospitalized Patients with Complicated intra-Abdominal Infection.* Lau WK et al. *Antimicrob Agents Chemother* (2006)vol50(11):3556-3561
33. *Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital.* Grant EM et al. *Pharmacother* (2002)22(4):471-83
34. *Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients.* Rafati M et al. *Intern Journ Antimicrob Agents* (2006)28:122-127

35. *Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion.* Lorente L et al. *Intern Journ Antimicrobiol Agents.* (2009)33:464-468
36. *Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin-tazobactam administered by prolonged infusion in hospitalized patients.* Shea KM et al. *Intern Journ Antimicrob Agents* (2009)34:429-433
37. *Outcomes of extended infusion piperacillin-tazobactam for documented Gram-negative infections.* Patel GW. *Diagn Microbiol Inf Dis* (2009)64:236-240
38. *First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis.* Roberts JA et al. *Intern Journ Antimicrobiol Agents* (2010)35:156-163
39. *Influence of Renal Function on the Pharmacokinetics of Piperacillin/Tazobactam in Intensive Care Unit Patients During CVVH.* Arzuaga et al. *Journ Clin Pharm* (2005)45:168-176
40. *Pharmacokinetics of Piperacillin-Tazobactam in Anuric Intensive Care Patients during CVVH.* *Antimicrobiol Agents Chemother* (2002)Vol46(5):1557-1560
41. *Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure.* Valtonen et al. *JAC* (2001)48:881-885
42. *Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients with renal failure, treated with continuous veno-venous hemofiltratio (CVVH).* Van der Werf T et al. *Intens Care Med.* (2000)26(6):830
43. *Single-Dose Pharmacokinetics of Meropenem during CVVH.* Thalhammer F et al. *Antimicrobiol Agents Chemother* (1998)Vol42(9)2417-2420
44. *Pharmacokinetics and Dosage Adaptation of Meropenem during Continuous Venovenous Hemodiafiltration in Critically Ill Patients.* Robatel C et al. *Journ Clin Pharm* (2003)43:1329-1340
45. *Stability of a 1 β -Methylcarbapenem Antibiotic, Meropenem in Aqueous Solution.* Takeuchi Y et al. *Chem Pharm Bull* (1995)43(4)689-692
46. *Simultaneous quantification of five betalactam antibiotic in human plasma by HPLC-DAD: clinical application for ceftazidime treatment in intensive care units.* Denooz R et al. *Acta Clinica Belgica* (2010)65supl1:24-30
47. *Simultaneous determination of five betalactam antibiotics (cefepim, ceftazidim, cefuroxim, meropenem and piperacillin) in human plasma by HPLC with ultraviolet detection.* Denooz R et al. *Journ Chromatogr* (2008)864:161-167
48. *Simultaneous determination of three carbapenem antibiotics in plasma by HPLC with ultraviolet detection.* Legrand T et al. *Journ Chromatogr* (2008)875:551-556
49. *Quantification of the carbapenem antibiotic ertapenem in human plasma by validated liquid chromatography-mass spectrometry method.* Koal T et al. *Clinica chimica acta* (2006)364:239-245
50. *Optimized LC-MS/MS quantification method for the detection of piperacillin and application to the development of charged liposaccharides as oral penetration enhancers.* Violette A et al. *Intern Journ Pharmac* (2008)351:152-157
51. *Validation of HPLC and UV spectrophotometric methods for the determination of meropenem in pharmaceutical dosage form.* Mendez et al. *Journ Pharmaceut Biomedical Analysis* (2003) 33:947-954
52. *Stability of Antibiotics in Portable Pumps Used for Bronchial Superinfection: Guidelines for Prescribers.* Arlicot et al. *Pediatrics* (2007)120:1255-1259
53. *Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion.* Berthoi K. *Journ of Antimicrobial Chemother* (2010)

5) Reference Works, Handbooks and Databases

1. Rowland M, Tozer TN: *Clinical pharmacokinetics: concepts and applications.* Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1995
2. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2008-2009*

6) Posters, "grey literature", presentations

1. *Antibiotica: Werkingsmechanismen, resistentiemechanismen en PK/PD inzichten. Prof. W. Peetermans. Lessen ASO IG*
2. *Bijsluiter Tazocin® (Wyeth)*
3. *Bijsluiter Meronem® (Astrazeneca)*

1. Doelstelling

Het doel van onze studie is enerzijds een analyse met HPLC (high performance liquid chromatography) voor dosage van piperacilline (PIP) en meropenem (MER) oppunt te stellen en anderzijds aan de hand hiervan een idee te krijgen over de bereikte concentraties van deze antibiotica bij de kritisch zieke patiënt indien deze antibiotica standaard in bolusschema om de 6/8 uren worden toegediend. Aan de hand van de bekomen resultaten kunnen we dan achterhalen of de $T > MIC > 50\%$ is. Deze farmacodynamische parameter laat toe te evalueren of er aanpassingen van dosis of toedieningswijze in bepaalde gevallen (nierinsufficiëntie, dialyse,...) noodzakelijk zijn om een maximaal bactericied effect te bekomen. Is het nuttig om deze analyses in de routine te implementeren? Tenslotte willen we dan ook nagaan of het invoeren van deze analyse logistiek haalbaar is in ons laboratorium.

2. Materiaal en methoden

2.1 Staalcollectie

In overleg met de dienst medisch intensieve zorgen (E516) werd er per 24 uren één bloedstaal afgenomen bij patiënten onder therapie met Tazocin® of Meronem®. Het bloedstaal werd opgevangen in een heparine-tube zonder gel van 4ml. De tubes werden gelabeld met de identificatie van patiënt, datum, type antibioticum (piperacilline-tazobactam (PTZ) of meropenem) en om de hoeveel uren het antibioticum werd toegediend. Bloedstalen werden afgenomen middenin een toedieningsinterval (3 of 4 uren na toediening van het antibioticum afhankelijk van een toedieningsinterval van 6 of 8 uren). Dit om te achterhalen of het antibioticum 50% van de tijd een concentratie boven de MIC heeft.

Aangezien de antibiotica zeer onstabiel zijn op kamertemperatuur, moesten de afgenomen stalen zo snel mogelijk naar het laboratorium worden verzonden. In het laboratorium werden deze tubes 15 minuten gecentrifugeerd aan 3000 toeren, het serum werd afgepipetteerd en op -20°C geplaatst. Nadien werden deze stalen in afwachting van analyse op -80°C bewaard.

Studies hebben aangetoond dat stalen tot 2-3 maanden kunnen worden bewaard op -20 tot -80°C en na drie vries-dooi cycli. In een studie van *Kipper et al* toonde MER een korte termijn-stabiliteit in plasma van 94%, 85%, 75% en 73% na respectievelijk 1, 2, 3 en 4 uren op kamertemperatuur. Langetermijn stabiliteit van MER in plasma bedroeg na 45 dagen op -80°C nog 95% van de originele concentratie. In waterige oplossing is MER stabiel gedurende 24 uren op 4°C en op 25°C met een degradatie van minder dan 5%. Recente studies van *Berthoin et al* toonde een concentratie en temperatuur afhankelijke degradatie van 10% na 12 uren op 25°C (concentratie $>4\text{g}/100\text{ml}$). Op 25°C is na 72 uren een degradatie van 12.7% opgetreden volgens *Mendez et al*. *Augey et al* kon een stabiliteit van tazobactam van 8 uren op kamertemperatuur, 24 uren op 4°C , 4 dagen op -30°C en 3 maanden op -80°C . PTZ in waterige oplossing is stabiel gedurende 12-24 uren op 4°C , op 25°C is er een verlies van maximaal 12% na 24 uren. PIP in plasma daarentegen is zeer onstabiel op kamertemperatuur en kan maximaal 1 uur op deze temperatuur worden gehouden zonder significante daling van de concentratie. Op 4°C is het stabiel gedurende 3 uren en op -30°C gedurende 6 uren. De langetermijn stabiliteit voor PIP in plasma op -80°C bedraagt eveneens 3 maanden. Tenminste 3 vries-dooi cycli kunnen worden verdragen voor PIP en tazobactam in plasma zonder een hoger verlies dan 10% van de oorspronkelijke concentratie. De stabiliteitsgegevens worden samengevat in [Tabel 1](#)

Tabel 1: stabiliteitsgegevens MER en PIP in waterige oplossing en in plasma

	25°C	4°C	-20°C	-80°C
MER H2O oploss	10% verlies na 12u (conc $>4\text{mg}/100\text{ml}$)	24u stabiel	/	/
MER plasma	73% na 4u	/	/	>45 dagen
PIP H2O oploss	12% verlies na 24u	12-24u stabiel	/	/
PIP plasma	max 1u stabiel	3u stabiel	6u stabiel	3 maanden

Via het Metavision programma (software op E516) konden gegevens van de patiënten betreffende leeftijd, nierfunctievervangende therapie, pathologie en antibiotica worden opgezocht. Nadien werd in het LWS per patiënt de culturen nagekeken op mogelijke oorzakelijke micro-organismen. Van deze micro-organismen werd dan de MIC waarde voor PTZ of MER opgezocht (Vitek@2 systeem, Biomérieux) of bepaald met E-test (AB Biodisk, Zweden).

2.2 HPLC (high performance liquid chromatography) analyse met UV detectie

2.2.1 HPLC inleiding

Chromatografie is een scheidingstechniek waarmee mengsels van verschillende stoffen gescheiden kunnen worden. Het principe van een chromatografiesysteem is een stilstaande stationaire fase waarlangs een mobiele fase stroomt. Indien deze mobiele fase een vloeistof is, spreekt men van vloeistofchromatografie. De verschillende componenten van het mengsel zullen zich in verschillende mate hechten aan de stationaire fase. Het verschil in tijd waarmee de verschillende componenten van het mengsel de kolom verlaten, staat toe de verschillende componenten te identificeren en te kwantificeren. High Performance Liquid Chromatography is een vorm van vloeistofchromatografie waarbij de mobiele fase onder hoge druk door een kolom gepompt wordt (tot 400 atm) waardoor de analyse veel sneller verloopt dan in de traditionele kolomchromatografie. Er worden voornamelijk twee varianten namelijk 'normal phase' en 'reversed phase' toegepast in deze techniek, afhankelijk van de polariteit van de gebruikte stationaire fase, de loopvloeistof en analiet. HPLC-kolommen van het *reversed phase* ("omgekeerde fase") type worden het meest gebruikt. *Reversed phase*-kolommen hebben een apolaire stationaire fase en worden gebruikt in combinatie met een polaire mobiele fase. De apolaire stationaire fase bestaat uit een silicapartikel waaraan een lipofiele organische laag (meestal bestaande uit lange koolstofwaterstofketens) is gehecht. Het polair solvent is bijvoorbeeld een mengsel van een waterige buffer in een organisch solvent bv. methanol of acetonitrile. Een te scheiden component zal zich naargelang zijn oplosbaarheid en affiniteit op elk moment verdelen tussen de stationaire fase en de loopvloeistof die langs de partikels wordt gepompt. De meeste polaire stoffen gaan het minst de neiging hebben om zich in de stationaire fase te verdelen en verlaten dus als eerste de kolom. De tijdsduur dat een partikel nodig heeft om de kolom te doorlopen heet de retentietijd. Verschillende componenten hebben verschillende retentietijden afhankelijk van de aard van de stationaire fase, de samenstelling van het solvent en de temperatuur van de kolom. De detectie van de verschillende componenten gebeurt meestal aan de hand van UV absorptie en retentietijd. Op basis van de grootte van de piek (wanneer de component zuiver met gekende concentratie voordien werd geanalyseerd) kan men de hoeveelheid component in de oplossing bepalen.

2.2.2 HPLC toegepast op analyse van piperacilline-tazobactam en meropenem

Plasma concentraties van PIP en MER werden gemeten met behulp van HPLC met ultravioletdetectie. HPLC scheiding werd uitgevoerd op 33°C in een C18 kolom (*reversed phase*) gebruikt. De mobiele fase bestond uit een methanol en ammoniakacetaatbuffergradiënt. De stabiliteit van de componenten in het extract verhoogt met 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS). De flowrate bedroeg 0.70 ml/min. De autosampler werd geprogrammeerd om 40µl te injecteren. De temperatuur van de autosampler carrousel was 4°C en tijd van één run bedroeg 20 minuten. Meropenem komt na een 3-tal minuten uit de kolom, piperacilline na ongeveer 12 minuten. Cefuroxime werd gebruikt als inwendige standaard. Er werden meestal 5 standaarden gebruikt voor het opstellen van een ijkcurve (5, 15, 30, 60, 120, en soms 240 mg/L voor hogere concentraties PIP). Twee controles van 20 en 80 mg/L werden bij elke run meegenomen voor en na de reeks patiëntenstalen. De interrun CV's bedroegen respectievelijk 10 en 12% voor de lage en de hoge QC. Stockstandaardoplossingen en plasma controle stalen werden vooraf bereid en in kleine vials ingevroren op -80°C tot analyse. De componenten werden gemeten bij 296nm in geval van meropenem en cefuroxime en bij 263nm in geval van piperacilline.

3. Resultaten

3.1 Patiëntenkarakteristieken

In totaal werden 177 stalen van 20 verschillende ICU patiënten verzameld tijdens de periode van 24/10/2009 tot 06/01/2010. Van deze 20 patiënten kregen vijf patiënten dialyse tijdens de staalafname

voor de studie. Een overzicht van de patiëntkarakteristieken wordt in [tabel 2](#) gegeven. In totaal werden er 8 van de 20 patiënten behandeld met PTZ en 16 met MER. Vier patiënten werden consecutief met beide antibiotica behandeld in de loop van hun verblijf op Intensieve Zorgen. Op E516 is er een tendens om meer MER te gebruiken omwille van interferentie van PTZ met de galactomannan test ter screening van invasieve aspergillose.

Tabel 2: Patiëntenkarakteristieken

Patientnr	Geslacht (M/F)	Leeftijd (jaren)	Verblijf ICU (in dagen)	Pathologie	Outcome	Dialyse (J/N)
1	F	27	103	CAP	Overleden	J
2	M	67	3	COPD opstoot	Genezen	N
3	F	61	25	Neutropene koorts	Overleden	J
4	F	77	4	Urosepsis	Overleden	N
5	F	87	16	HAP	Overleden	N
6	M	36	13	Pneumonie	Genezen	N
7	F	39	9	HAP	Genezen	
8	M	65	4	HAP	Overleden	N
9	M	77	16	Pancreatitis	Overleden	N
10	M	50	8	Pneumonie	?	N
11	F	52	7	Neutropene koorts	Genezen	N
12	M	51	10	Pneumonie	Genezen	N
13	M	59	5	Sepsis	Genezen	J
14	M	57	19	Pneumonie	Overleden	N
15	F	28	10	Shock eci	Genezen	N
16	F	59	147	Pancreatitis (MOF)	Overleden	J
17	M	60	26	Pneumonie	Genezen	N
18	M	76	16	Pneumonie	Overleden	N
19	M	58	27	Pneumonie	Genezen	N
20	M	52	120	Pancreatitis	?	J

Niet van alle patiënten kon een mogelijk oorzakelijke pathogeen worden geïsoleerd. Voor deze patiënten worden dan als richtwaarden de CLSI (Clinical en Laboratory Standards Institute) ([Tabel 3](#)) breakpoints gebruikt voor de gevoelige Enterobacteriaceae. Ter aanvulling worden ook de MIC waarden voor een aantal non-fermenters toegevoegd. De EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) breakpoints ([Tabel 4](#)) waar in de nabije toekomst de Europese Centra zich op zullen baseren worden ter illustratie aangegeven. Deze laatste

Tabel 3: CLSI breakpoints

CLSI (µg/ml)	Entero-Bacteriaceae (piperacilline-tazobactam)	Entero-Bacteriaceae (meropenem)	PSAE (PTZ)	PSAE (MER)	STMA (PTZ)	BUCE (PTZ)	BUCE (MER)	ACSP (PTZ)	ACSP (MER)
Sensitief	≤16	≤4	≤64	≤4	≤16	≤16	≤4	≤16	≤4
Intermediair	32-64	8		8	32-64	32-64	8	32-64	8
Resistent	≥128	≥16	≥128	≥16	≥128	≥128	≥16	≥128	≥16

(PSAE: *Pseudomonas aeruginosa*, STMA: *Stenotrophomonas maltophilia*, BUCE: *Burkholderia cepacia*, ACSP: *Acinetobacter species*)

Tabel 4: EUCAST breakpoints

EUCAST (µg/ml)	Enterobacteriaceae (PTZ)	Pseudomonas species (PTZ)	Enterobacteriaceae (MER)	Pseudomonas species (MER)
Sensitief	≤8	≤16	≤2	≤2
Resistent	>16	>16	>8	>8

3.2 Dosage betalactam-antibiotica

3.2.1 PTZ groep

Tabel 5 geeft een overzicht van de acht patiënten die met PTZ werden behandeld met bijhorende pathogenen, MIC waarden en de gemiddelde concentratie PIP die gemeten werd. Standaard wordt er een dosis van 3 x 4 g PTZ per dag toegediend.

Tabel 5: resultaten van PTZ groep

Patiënt nr	#stalen	MO	MIC (mg/L)	Gemiddelde concentratie (mg/L)	Conc range	%<MIC
1	13	BUCE/ STMA/PSAE	12-16/ >256/>256	450	117-765	31%
4	3	ESCO	≤4	188	51-205	0%
5	8	STMA	≥128	142	69-208	50%
6	4	SEMA/ PSAE/PRMI	2.0/ 0.75/0.50	56	10-126	0%
7	4	Onbekend	≤16	72	66-72	0%
12	4	Onbekend	≤16	46	18-64	0%
16	16	ESCO/ KLOX/KLPN	32/ ≥128/16	84	11-187	75%
17	3	Onbekend	≤16	22	12-28	33%

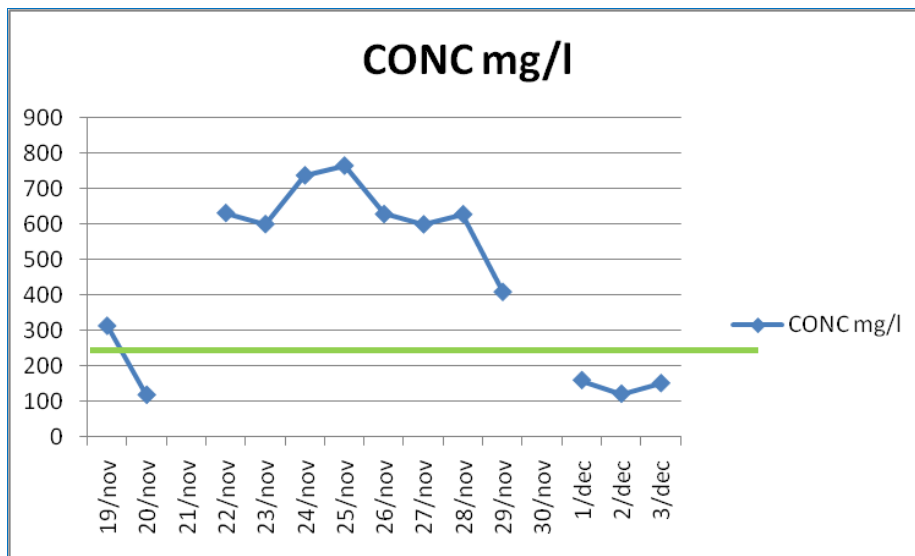
Acht verschillende patiënten werden behandeld met PTZ. Tabel 5 toont het aantal stalen die van elke patiënt geanalyseerd werden, de gekweekte micro-organismen (geïdentificeerd met VITEK 2, Biomerieux) met bijhorende MIC waarden bepaald op VITEK 2 (Biomerieux) of met E-test. Bij drie patiënten kon geen mogelijk oorzakelijk micro-organisme worden geïdentificeerd zodat als MIC waarde de cut-off voor de gevoelige Enterobacteriaceae wordt gebruikt (16 mg/L) (CLSI).

Aan de gemiddelde concentraties in mg/l zien we dat de gemeten concentraties PIP in plasma na intermitterende bolus-toediening relatief hoog liggen.

Vier patiënten hebben een aantal stalen onder de MIC-waarde (patient nr. 1, 5, 16 en 17). Patiënt nr.5 kan worden uitgesloten aangezien we bij deze patiënt enkel een STMA hebben gekweekt waarvoor de PTZ waarschijnlijk niet bedoeld was. Van patiënt 17 hebben we maar 3 stalen ontvangen doch 1 staal had een concentratie van 12 mg/L zodat voor intermediair gevoelige Enterobacteriaceae onvoldoende bactericid effect kan worden bekomen.

Onderstaande grafieken geven het individueel verloop van concentraties in functie van de tijd weer voor patiënt 1 en 16.

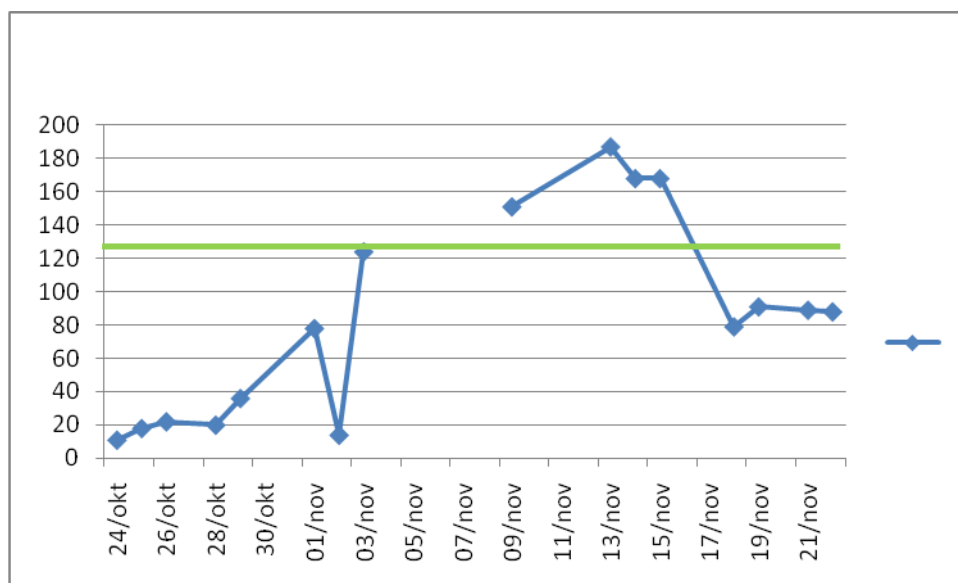
Grafiek patiënt 1:



Deze grafiek geeft voor patiënt 1 over het verloop van de opname op ICU (X-as) de verschillende concentraties PIP in het plasma weer (Y-as) in mg/L. De groene lijn illustreert de MIC waarde van de geïsoleerde *Pseudomonas Aeruginosa* (PSAE), nl >256 mg/L. Er werden bij deze patiënt eveneens een *Burkholderia Cepacia* (BUCE) en een *Stenotrophomonas Maltophilia* (STMA) gekweekt uit het sputum. De diagnose was een community acquired pneumonia (CAP) verwickeld met sepsis en nierinsufficiëntie. De patiënt werd gelijktijdig met PTZ en colistine behandeld. De dagen waarop geen waarde is ingevuld, zijn dagen waarop we geen stalen hebben ontvangen. Opvallend op de grafiek zijn de schommelingen in de gemeten concentraties ondanks het respecteren van het correcte afname-tijdstip. Vier stalen hebben een concentratie onder de MIC waarde van de PSAE die als mogelijke pathoëen kan worden weerhouden. Indien we beschouwen dat de colistine voor de PSAE werd gebruikt en de PIP voor de BUCE, dan zijn de concentraties over de hele lijn voldoende hoog (MIC BUCE 12-16 mg/L)

We weerhouden volgende mogelijke verklaringen voor de lagere concentraties. Vanaf 29 november kreeg deze patiënt CVVH (continue veno-veneuze hemofiltratie). De dosis van het antibioticum werd niet aangepast. De stalen die we nadien ontvingen bevatten alle drie een lagere concentratie PIP. De lagere concentratie op het staal van 20 november kan eventueel te wijten zijn aan een pre-analytische fout gezien de beperkte stabiliteit van PIP op kamer-of koelkasttemperatuur.

Grafiek patiënt 16:



De groene lijn geeft bij patiënt 16 de MIC van de *Klebsiella oxytoca* (KLOX) weer (128 mg/L). De *Klebsiella pneumoniae* (KLPN) en de *Escherichia coli* (ESCO) hebben lagere MIC-waarden, respectievelijk 16 en 32 mg/L. De lage concentraties van de stalen van 24 oktober tot 1 november kunnen waarschijnlijk worden toegeschreven aan het niet respecteren van de pre-analytische condities. Bij de aanvang van de staalcollectie was er een misverstand waardoor verschillende stalen gedurende langere tijd op koelkasttemperatuur werden bewaard. De patiënte kreeg CVVH van 5 november tot 9 november doch die periode werden er geen stalen naar het laboratorium gestuurd zodat we hier geen conclusies uit kunnen trekken. De lagere concentraties vanaf 19 november zijn wel reële waarden doch we kunnen hier geen verklaring voor vinden (veranderd Vd, albumine,...?). De dosis antibioticum dat werd toegediend bleef ongewijzigd.

3.2.2 MER groep

Tabel 6 geeft een overzicht van de zestien patiënten die met MER werden behandeld met bijhorende pathogenen, MIC waarden en de gemiddelde concentratie MER die gemeten werd in het plasma van deze patiënten. Standaard wordt er een dosis van 3 x 1 g MER per dag toegediend.

Tabel 6: resultaten van MER groep

Patiëntnr	#stalen	MO	MIC	Gemiddelde concentratie (mg/L)	Conc range	%<MIC
2	13	Onbekend	≤4	6	0-17	31%
3	22	KLPN	≤0.25	30	17-43	0%
4	2	ESCO	≤4	22	14-30	0%
5	2	STMA	R	7	4-9	100%
6	3	SEMA/PSAE/PRMI	≤0.25/0.19/≤0.25	4	3-6	0%
8	5	Onbekend	≤4	18	15-22	0%
9	8	ESCO	0.006	14	8-25	0%
10	7	KLOX	<0.25	37	14-53	0%
11	6	Onbekend	≤4	15	9-20	0%
13	2	ESCO	0.012	28	14-41	0%
14	5	ENCL	0.012	29	7-50	0%
15	3	Onbekend	≤4	2	0-4	66%
16	28	ESCO/KLOX/KLPN	≤0.25/≤0.25/≤0.25	15	1-40	0%
18	3	Onbekend	≤4	24	19-33	0%
19	3	ESCO	0.016	16	9-22	0%
20	4	PSAE/MMOR	≥16/<025	36	29-41	0%

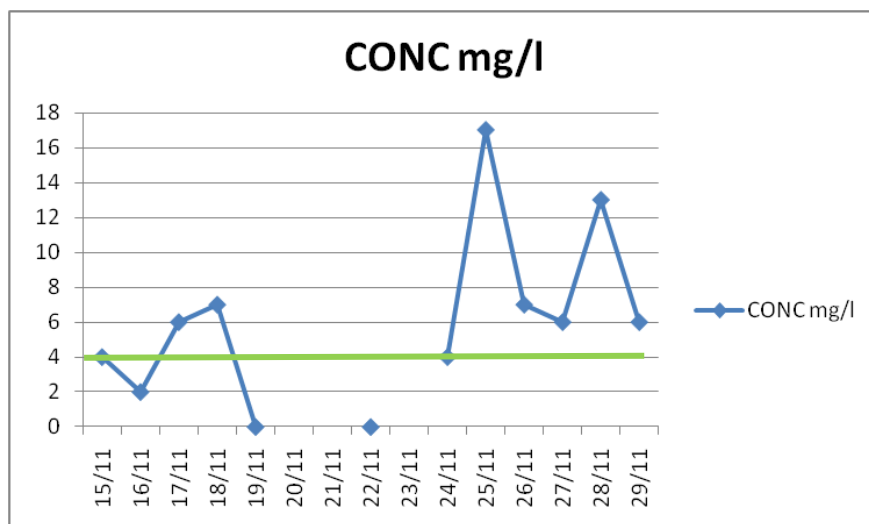
Zestien verschillende patiënten werden behandeld met MER. Tabel 6 toont het aantal stalen die van elke patiënt geanalyseerd werden, de gekweekte micro-organismen (geïdentificeerd met VITEK 2, Biomerieux) met bijhorende MIC waarden bepaald op VITEK 2 (Biomerieux) of met E-test (AB Biodisk, Zweden). Bij vijf patiënten kon geen mogelijk oorzakelijk micro-organisme worden geïdentificeerd zodat als MIC waarde de cut-off voor de gevoelige Enterobacteriaceae, PSAE en *Acinetobacter* species wordt gebruikt (4 mg/L) (CLSI).

Aan de gemiddelde concentraties in mg/L zien we dat de gemeten concentraties MER in het plasma na intermitterende bolus-toediening lager liggen in vergelijking met PIP.

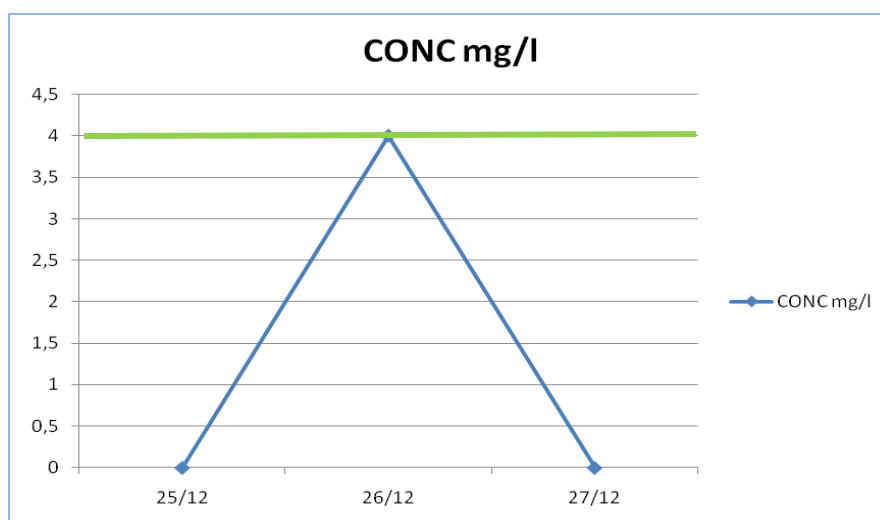
Drie patiënten hebben een aantal stalen onder de MIC-waarde (patient nr. 2, 5 en 15). Patiënt nr.5 kan worden uitgesloten aangezien we bij deze patiënt enkel een STMA hebben gekweekt waarvoor er intrinsiek resistentie tegen aan MER. Bovendien hebben we van deze patiënt slechts twee stalen ontvangen tijdens behandeling met MER.

Onderstaande grafieken geven het individueel verloop van concentraties in functie van de tijd weer voor patiënt 2 en 15.

Grafiek patient 2



Grafiek patient 15



Bij beide patiënten kon geen oorzakelijke pathogeen worden geïsoleerd. De groene lijn geeft dan ook de MIC waarde van de gevoelige Enterobacteriaceae weer, nl 4 mg/L. Bij de andere patiënten zien we dat de MIC waarden voor MER meestal veel lager liggen. Opnieuw zien we, voornamelijk bij patiënt 2 een grote variatie in concentraties MER gemeten in het plasma ondanks respecteren van het correcte afname-tijdstip. Zijn de drie lager gemeten concentraties bij patiënt 2 te wijten aan pre-analytische condities? Bij patiënt 15 betreft het slechts 3 stalen waarbij in 2 stalen geen ER werd gedetecteerd. Misschien kreeg deze patiënt toch een ander antibioticum? Geen van beide patiënten kreeg dialyse tijdens staalafname.

4. Discussie

4.1 Farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel van piperacilline-tazobactam en meropenem

4.1.1 PK/PD parameters en dosage piperacilline

Piperacilline heeft een T_{1/2} van 36 minuten tot 1u12 minuten. Het wordt voornamelijk geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Ongeveer 60-80% van de toegediende dosis wordt de eerste 24 uren in de urine geëxcreteerd. PIP wordt voor 16% gebonden aan humane serumproteïnen. De T_{1/2} is verdubbeld bij milde en matige nierinsufficiëntie en 5-6x gestegen bij ernstige nierinsufficiëntie.

Normale dosis bedraagt 4 g om de 6u-8u afhankelijk van, het type micro-organisme, de infectiefocus en de ernst van de infectie. Een CrCl >40 mL/min moet geen dosisaanpassing, voor een CrCl 20-40 mL/min beveelt men een dosis van 3-4g om de 8u aan afhankelijk van de infectie, voor een CrCl <20 mL/min wordt 3-4g om de 12u aanbevolen. De farmacokinetische eigenschappen zijn lineair met oplopende dosis.

Kim MK et al bestudeerde de PK/PD parameters van PIP op 12 gezonde vrijwilligers aan de hand van hoge doses verlengde toediening PTZ. De dosis 8.0/1.0g/12h gaf een 50% T>MIC voor MIC's ≤ 32 mg/L, daartegenover zien we voor 6.0/0.75g/12h vergelijkbare resultaten voor MIC's ≤ 16mg/L. Hoge doses met verlengde toediening worden goed verdragen en hebben een gunstig farmacodynamisch profiel voor een brede waaier gevoelige pathogenen. Het klinische nut van deze bevindingen is nog niet bewezen. *Boselli E* toonde aan op 10 patiënten met een nosocomiale pneumonie dat het standaard regime met PTZ 4.0/0.5 g onvoldoende concentraties geeft in het longweefsel om de MIC van verschillende oorzakelijke pathogenen te overtreffen.

De resultaten van onze analyses tonen aan dat de concentratie van piperacilline relatief hoog liggen zodat er voor gevoelige stammen geen probleem lijkt te zijn. Bij intermediair resistente of resistentere bacteriën zien we dat de gemeten serumconcentratie van PIP af en toe onvoldoende is. Is de standaard bolus toediening 3 x 4g of 4 x 4g wel voldoende?

4.1.2 PK/PD parameters en dosage meropenem

Meropenem heeft een T1/2 van ongeveer 1 uur. MER wordt primair renaal geëlimineerd zodat dosisaanpassingen bij nierinsufficiëntie aangewezen zijn. Bij leverfalen zijn geen dosisaanpassingen vereist. Het antibioticum bereikt snel na intraveneuze toediening hoge concentraties in lichaamsvochten en weefsels met een piekconcentratie na ongeveer 1 uur. Verschillende studies hebben de farmacokinetische eigenschappen van MER in weefsels en lichaamsvochten bestudeerd. Dit toont aan dat er een snelle en efficiënte penetratie is in een brede range van weefsels en lichaamsvochten. De T1/2 van MER neemt toe met de graad van renale insufficiëntie. De T1/2 is 10 maal hoger in een patiënt die hemodialyse ondergaat. Creatinine clearance kan gebruikt worden om de dosisaanpassing in te schatten. De aanbevolen dosis wordt om de 12 uren gegeven zo CrCl 26-50 mL/min, ½ van de aanbevolen dosis om de 12 uren zo CrCl 10-25 mL/min, ½ van de aanbevolen dosis om de 24 uren zo CrCl <10 mL/min.

Kuti et al toonde aan dat een standaarddosis van 1 g om de 8 uren voldoende is als empirische therapie voor patiënten onder hemodialyse. Voor MER wordt 40% T>MIC als farmacodynamisch doel gesteld voor het bereiken van maximaal bactericide activiteit, 20% T>MIC is het overeenkomstige doel voor een bacteriostatisch effect. Bij een standaard dosis van 1 g om de 8 uren zien we bij 98% van de niet-ESBL producerende stammen en bij 97% van de ESBL producerende stammen dat het farmacodynamisch doel bereikt wordt. *Data van de OPTAMA* (Optimizing Pharmacodynamic Target Attainment using MYSTIC (Meropenem yearly Susceptibility Test Information Collection) (*Nicolau et al*) tonen aan dat in 100%, 100%, 88% en 91% van respectievelijk ESCO, KLPN, ACBA en PSAE voldoende bactericide respons wordt bereikt met standaarddosis MER.

De resultaten in onze studie kunnen aansluiten bij de gegevens uit de literatuur. Bij 13 van de 16 patiënten bereiken we in 100% van de gevallen een MIC>50%. De 2 patiënten die weerhouden werden hebben enkele bepalingen van een concentratie van 0 waarbij we onze vragen kunnen stellen over het pre-analytisch aspect. Kregen ze wel MER toegediend? Bovendien werd als cut-off voor de MIC waarde 4 mg/L gebruikt omwille van geen oorzakelijke pathogeen terwijl vermoedelijk de MIC in praktijk lager zou liggen moest de ziekteverwekker wel geïdentificeerd zijn.

4.2 Intermittente toediening, verlengde (extended) of continu infuus

4.2.1 Betalactamantibiotica

Op welke wijze de betalactam antibiotica dienen te worden toegediend (bolus, extended (4-uren durend infuus om de 8 uren) bolus of continu), blijft een punt van discussie waarover nog geen duidelijke consensus is bereikt. Betalactam antibiotica worden standaard in bolus-schema's toegediend zodat de plasmaconcentraties van deze antibiotica op het einde van het dosis-interval lage waarden kunnen bereiken. Een recente prospectieve studie van *McKinnon et al* uitgevoerd op 76 patiënten toont aan dat

het onderhouden van een T>MIC van 100% geassocieerd wordt met een betere klinische outcome en bacteriologische eradicatie in geval van een ernstige infectie. Andere studies van *Mouton et al* hebben dan weer aangetoond dat maximaal bactericid effect wordt bekomen bij een plasmaconcentratie van vier-tot vijfmaal de MIC-waarde. Dit zou vooral belangrijk zijn voor patiëntengroepen met gecompromitteerde verdedigingsmechanismen zoals de ICU-patiënt. De toedieningswijze is ook van belang wanneer de patiënt een hoge GFR (glomerular filtration rate) en/of een verhoogd distributievolume ontwikkelt. Er zijn zelfs data die suggereren dat piperacilline en ticarcilline een verhoogde biliare klaring hebben wanneer de renale klaring afwezig is. Bovendien is een continu infuus farmaco-economisch gunstiger omdat een lagere dosis antibioticum nodig voor de therapie.

Een systematische review van *Roberts et al* in 2009 toont aan dat er geen verschil is naar clinical outcome tussen continu infuus van betalactam antibiotica in vergelijking met hoger gedoseerde bolus toedieningen. Wel lijkt er een verschil te zijn tussen de geselecteerde patiëntengroepen in de verschillende studies zodat kritisch zieke patiënten mogelijk wel een voordeel zouden kunnen hebben met continu infuus. De meeste studies hebben slechts een beperkt aantal patiënten. Bacteriële gevoeligheden worden meestal niet gerapporteerd. Er zijn dus wel enkele beperkingen bij de verschillende studies. Bovendien is het nuttig om ook andere parameters zoals hospitalisatieduur en farmaco-economische factoren te bekijken.

4.2.2 Piperacilline tazobactam

Er werden al talrijke studies uitgevoerd om de optimale toedieningsstrategie van PTZ te achterhalen (Tabel 7). De verschillende studies hebben vaak een verschillende omvang, opzet en patiëntenpopulatie waardoor ze niet éénduidig te vergelijken zijn. Meestal is de dagelijkse dosis van het antibioticum wel hoger in de bolusgroep vergeleken met het continu infuus, hierdoor zijn er veel studies die toch in het voordeel van de bolustoedieningen zijn. Attachment 3 toont verschillende studies in het voor- of nadeel van continu infuus.

Onderstaande tabel (Tabel 7) geeft een overzicht van de belangrijkste studies ter vergelijking van bolus toediening versus continu infuus.

Tabel 7: vergelijkende studies PTZ intermittent versus continu.

	# patn	Type patn en pathologie	Antibiotica	Resultaat
Grant EM et al	89	Gehospitaliseerde patn met CAP (prospectieve studie)	3/0.375g/6u of 4/0.5g/8u vs 12/1.5 g continu	Clinical outcome: 82% vs 94% Microbiological outcome: 73% vs 89%
Lorente L et al	37	VAP (retrospectieve studie)	4/0.5g om 6u vs 4/0.5g bolus dan 4/0.5g over 6u	Genezing 56.6% vs 90.5%
Rafati et al	40	ICU patiënten (18 resp infectie)	3g/6u vs 2g bolus dan 8g/24u	Mortaliteit: 30% vs 25%
Roberts JA et al	13	ICU patiënten met seps (geen shock)	4/0.5g om 6u vs 12/1.5 g/24u	Concentraties in subcutaan weefsel hoger in continu groep
Li C et al	262	Intra-abdominale infectie	3.0g/6u vs 13.5g/24u	Geen verschil
Lau WK et al	262	Intra-abdominale infectie	3.0g/6u vs 12g/24u	Geen verschil in klinische, bacteriologische outcome

Uit bovenstaande tabel blijkt dat de studies op kritisch zieke patiënten eerder in het voordeel van een continu infuus zijn. De twee studies bij patiënten met een intra-abdominale infectie konden geen statistisch significant verschil tussen beide toedieningsstrategieën aantonen. Deze gegevens zouden kunnen betekenen dat een continu infuus met PTZ met monitoring van de spiegels een voordeel naar

klinische en bacteriologische outcome zou betekenen bij kritisch zieke patiënten met een pulmonale infectie en/of resistentere micro-organismen (hogere MIC-waarde ≥ 8 mg/L).

Drie studies hebben het effect van verlengde infusies van PTZ over 3-4 u ipv 30 min bestudeerd. *Patel et al* konden op 129 patiënten met een gramnegatieve infectie geen duidelijke verschillen in klinische outcome tonen tussen de intermitterende en verlengde infusies. De MIC waarden van de gramnegatieven waren wel eerder laag (MIC ≤ 8 mg/L). *Lodise et al* daarentegen deed een studie met 194 patiënten met een gedocumenteerde *Pseudomonas aeruginosa* (PSAE) infectie. Mortaliteit en hospitalisatieduur waren significant lager in de groep met een verlengd infuus (infuus met 3g/8h over 4h) tov de groep met standaard intermitterende toedieningen, respectievelijk 12.2% vs 31.6%; 21 dagen vs 38 dagen. Een kleinere studie van *Shea et al* op 13 patiënten toonde een 50% T>MIC van 100% bij verlengde infusies (over 4 uren) tegenover 80% bij intermitterende toedieningen voor bacteriën met een MIC waarde ≤ 16 mg/L. Voor enkele gramnegatieven waaronder PSAE met hogere MIC waarden 32-64 mg/L kon geen voldoende concentratie voor maximale bactericide activiteit bereikt worden. Mogelijk is hiervoor een hogere dosis of continu toediening met PTZ noodzakelijk.

Verlengde infusies hebben een bijkomend voordeel dat er ze farmaco-economisch interessanter zijn door het verminderen van het dagelijks aantal toedieningen.

Samenvattend kunnen we stellen dat intermitterende toedieningen van PTZ bij lagere MIC waarden meestal voldoende zijn. Uitzonderingen hierop zijn kritisch zieke patiënten of bacteriën met hogere MIC waarden (≥ 16 mg/L) waarvoor mogelijk verlengde infusies over 4 uren of eventueel continu infuus aangewezen zijn. Bijkomende studies naar klinische outcome zijn zeker noodzakelijk om conclusies omtrent de exacte dagdosis te kunnen trekken. Een heel recente studie van *Roberts et al* benadrukt dat monitoring van betalactamantibiotica zoals PTZ bij kritisch zieke patiënten, omwille van variabele farmacokinetische parameters mogelijk nuttig zou zijn ongeacht de manier waarop het antibioticum wordt toegediend. Ook benadrukt hij dat in zijn studie de verlengde infusies of continu infuus in deze patiëntengroep farmacodynamisch gezien de voorkeur wegdragen.

4.2.3 Meropenem

Standaard bolus toediening van MER (3 x 1g/d) bereikt over het algemeen een voldoende concentratie in het plasma voor maximaal bactericide activiteit (T>MIC 40%). Sommige studies suggereren bijkomende voordelen naar klinische outcome en minder resistentievorming indien de T>MIC 100% bedraagt. Om dit te bekomen moet MER in continu infuus worden toegediend. Farmaco-economisch heeft deze toedieningsvorm ook voordelen: kleinere hoeveelheid antibioticum nodig, kortere duur behandeling en minder arbeidsintensief in vergelijking met bolus toedieningen.

Belangrijk is dat MER maar gedurende 4-6 u stabiel is op kamertemperatuur zodat continu infuus geen goede optie lijkt. 24-uren stabiliteit kan echter worden bekomen door de temperatuur van het antibioticum onder de 4°C te houden. Verlengde infusies over 3 uren overkomen dit probleem en verhogen ook de T>MIC ([attachment 4](#)).

Lorente et al vergeleek in een retrospectieve studie twee patiëntengroepen met VAP. Resultaten toonde een beter klinisch resultaat voor de groep die MER continu (1 g over 360 min elke 6u) kreeg toegediend in vergelijking met de groep met bolus toedieningen (1 g over 30 min elke 6u). *Kuti et al* (7 patiënten) toonden aan dat met continu toediening van MER aan 125mg/u of 250 mg/u serumconcentraties worden bereikt hoger dan de MIC voor gevoelige (<4 mg/L) en intermediair resistente pathogenen (8 mg/L). *Roberts et al* kon in een beperkte studie op 10 patiënten een hogere subcutane en serumconcentratie van MER bevestigen na continu infuus (500mg bolus, nadien 3000 mg/24u) ivm bolus toediening van 3 x 1g per 24u. Voor de meeste pathogenen is de gevoeligheid aan MER heel hoog. Enkel voor minder gevoelige PSAE en *Acinetobacter* species kan een verlengde of continu toediening een voordeel betekenen in kritisch zieke patiënten met sepsis en zonder nierfunctiebeperking. De grootste studie is afkomstig van *Kim et al* waarbij 5000 patiënten geïncludeerd werden van het 2007 MYSTIC Program. Bij deze groep patiënten met een HAP (hospital acquired pneumonia) vergeleek men infusies van verschillende antibiotica over 30 minuten en over 3 uren ([attachment 5](#)). De succesratio's werden uitgedrukt als 'cumulative fraction of response' (%) (optimaal is >90%). Hierbij wordt de vooropgestelde T>MIC bij verschillende toedieningsvormen, vermenigvuldigd met het aantal bacteriën die binnen deze criteria vallen. De conclusie was dat verlengde infusies van MER enkel nut hadden voor laattijdige HAP waarvoor vooral multi-resistente *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter* species verantwoordelijk zijn.

Op basis van onze resultaten lijkt er weinig meerwaarde van een continu infuus toediening. De meeste studies in de literatuur zijn maar op een beperkt aantal patiënten uitgevoerd. Voor bijna alle patiënten in onze groep werden voldoende hoge concentraties van meropenem bereikt. Verlengde toediening over 3 uren voor late onset HAP met meer resistentere bacteriën zou misschien wel kunnen worden overwogen maar wordt in praktijk op de intensieve eenheden nog niet toegepast.

4.3 Invloed dialyse op concentraties piperacilline en meropenem

Aangezien zowel PTZ als MER voornamelijk renaal worden geklaard is dosisaanpassing bij nierfunctiebeperking aangewezen. Onderstaande tabel geeft de dosisaanpassingen aanbevolen obv The Sanford Guide. (Tabel 8).

Tabel 8: Dosisaanpassingen bij nierfunctiebeperking

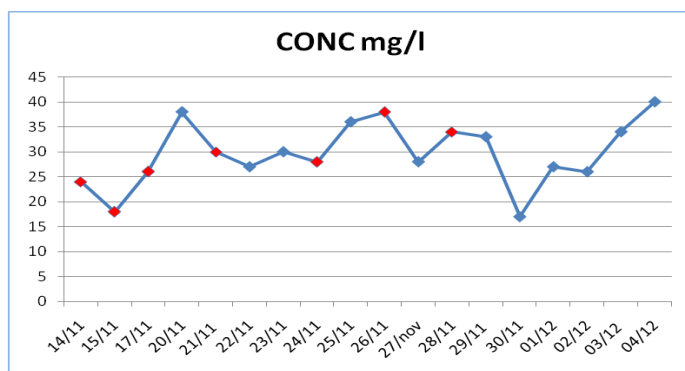
GFR ml/min	Normaal	GFR 50-90	GFR 10-50	GFR < 10	Suppl hemodialyse	CVVH
PTZ	4g/6-8u	4g/6-8u	4g/8u	4g/12u	4g na	4g/8u
MER	1g/8u	1g/8u	1g/12u	500mg/24u	500mg na	1g/12u

(GFR: glomerular filtration rate in ml/min)

Anderzijds verwijderen intermitterende hemodialyse en CVVH (continuous veno-veneuze hemofiltration) antibiotica uit het bloed zodat er een risico van onderdosering, klinisch falen van therapie en verhoogde kans op resistentie-ontwikkeling is.

Ter illustratie voor MER toont onderstaande grafiek het verloop van de concentraties MER bij een patiënt onder CVVH en nadien intermitterende hemodialyse. De rode punten op de grafiek geven de dialyse-dagen aan. De dosis antibioticum werd bij deze patiënte niet aangepast. De gemeten concentratie MER wordt niet beïnvloed door dialyse.

Grafiek: verloop concentratie MER ifv dialyse



Piperacilline-tazobactam

De clearance van PTZ is klinisch significant bij patiënten onder CVVH met een CrCL < 50 mL/min en bedraagt ongeveer 95 mL/min. PIP heeft een laag moleculair gewicht en een lage proteïnebinding (20-30%) waardoor het gemakkelijk met CVVH wordt verwijderd. Tazobactam heeft de neiging bij sommige patiënten te accumuleren. *Mueller et al* toonde aan dat bij een dosis van 4g/12u de T > MIC van > 50% kon worden bekomen voor gevoelige stammen (MIC = 16mg/L). Een andere studie van *Valtonen et al* toont dat bij de aanbevolen dosis van 4g/12u bij acute nierinsufficiëntie de concentraties 9-12u post-dosis onder de MIC waarde voor pathogenen zoals Enterobacteriaceae en Pseudomonas spp. vallen. In principe is dit nog voldoende voor een 50% T > MIC. Voor PIP wordt een hogere dosis aangeraden voor patiënten met nierfunctievervangende therapie.

Meropenem

Meropenem heeft een lage proteïnebinding (+/-2%). De totale clearance bedraagt ongeveer 15 L/u en de renale clearance bedraagt 9.8 L/u. Er zijn verschillende studies die aantonen dat een dosis van 1g/8u of 1.5g/12u voldoende is om patiënten onder CVVH adequaat te behandelen. Dit betekent dat dosisaanpassing van MER niet nodig is bij nierfunctie vervangende therapie.

In onze populatie patiënten waren er maar 5 patiënten die tijdelijk CVVH of intermitterend hemofiltratie kregen, waarvan 3 patiënten MER kregen toegediend en 2 PTZ. Bij de patiënten van de MER groep zien we geen enkel effect van dialyse op de concentraties van het antibioticum zodat dosiswijziging niet nodig lijkt. Van de 2 andere patiënten kregen we van 1 patiënt geen stalen tijdens de dialyse-periode. De andere patiënt heeft na het opstarten van dialyse wel duidelijk lagere concentratie PIP in het plasma. Bovendien was het bij de staalcollectie niet steeds duidelijk of er dosisaanpassingen waren doorgevoerd op basis van nierfunctie. Onze bevindingen lijken overeen te stemmen met de literatuur.

4.4 HPLC analyse

Voor wat betreft de HPLC analyse zijn er een aantal punten waarmee we rekening moeten houden:

- 1) De **pre-analytische fase** van de stalen is van groot belang voor een correcte bepaling van de concentratie antibioticum. De staalcollectie is bij het begin van het collecteren niet zo vlot verlopen waardoor waarschijnlijk veel stalen te lang op kamertemperatuur of 4°C hebben gestaan.
- 2) De **duur** van de analyse: Er kunnen 22 stalen in 1 run geanalyseerd worden. De voorbereiding van de stalen, standaarden en controles duurt ongeveer 30 minuten (hands on time). Nadien moeten de stalen 50 minuten afdraaien en kan intussentijd de HPLC opstarten, conditioneren en kan de werklust ingevuld worden (15 minuten hands on time). Stalen dag en overnacht laten lopen (chromatogram duurt 20 minuten per staal). Interpretatie van de resultaten duurt ongeveer 30 minuten indien geroutineerd.
In totaal komt de duur van de analyse neer op **1u15min**. Deze duur is onafhankelijk van het aantal stalen.
- 3) De **kostprijs** van de analyse:
Vectaspin Micro Cellulose Triacetate 12K MWCO filters (Whatman): 3.73 euro per filter
Reagentia (MeOH, acetaatbuffer, MOPS) en vials zijn verwaarloosbaar van prijs
Overheadkost: 5 euro per staal
Werkuren MLT: 37 euro per uur: +/-46 euro
TOTAAL: +/-55 euro per staal
- 4) **TAT**: maximaal 5 werkdagen, vooropgesteld dat de analyse 1 x per week zou worden uitgevoerd hetgeen naar beschikbaarheid van apparatuur en MLT's haalbaar lijkt

5. Besluit ahv vraagstelling CAT

Vraag 1:

Bereiken we met de huidige standaard met bolus-toedieningen voldoende hoge concentraties? Moet een continu infuus of verlengde toediening met piperacilline-tazobactam en meropenem worden overwogen?

Voor MER lijkt het huidige doseringsschema voldoende te zijn. Aangezien de MIC waarden voor dit antibioticum nog relatief laag zijn, is systematische dosage niet aangewezen. Ook continu infusies zijn niet aangewezen en vragen nog extra aandacht omwille van de instabiliteit van MER in waterige oplossing bij hogere dosering zodat de pomp op 4°C moet worden gehouden.

Voor PTZ is de situatie minder éénvoudig. PTZ wordt ongeacht nierfunctie reeds in verschillende doseringen gebruikt op basis van het oorzakelijk microorganisme, bijhorende MIC waarde (bacteriën vaak hogere MIC waarde voor PTZ) en pathologie. PTZ concentraties kunnen bij standaard doseringen soms onvoldoende zijn bij kritisch zieke patiënten, respiratoire infectie en bij hogere MIC waarden.

Verlengde infusies of continu infuus met dosage zouden een alternatief kunnen zijn om niet steeds naar MER te moeten overschakelen en geen bijkomende resistentie te induceren. PIP in waterige oplossing is meer stabiel dan MER doch er is toch een maximaal verlies van 12% na 24 uren. Momenteel worden er op de verschillende intensieve eenheden nog geen continu infuus met PTZ of MER gegeven. Bovendien wordt op de medisch intensieve eenheid (E516) soms sneller gekozen voor MER omwille van interferentie van PTZ met de galactomannan analyse voor het vroegtijdig detecteren van een invasieve aspergillose.

Vraag 2:

Heeft dialyse invloed op de concentratie van het antibioticum waardoor dosisaanpassing vereist is?

In onze studie was de groep gedialyseerde patiënten te klein voor een duidelijke besluitvorming. Bijkomende literatuurstudie toont dat dialyse weinig invloed heeft op de concentraties van MER. Concentratie van PTZ is meer onderhevig aan schommelingen zodat een bijkomende dosis PIP in geselecteerde patiënten onder nierfunctievervangende therapie zou kunnen noodzakelijk zijn voor bacteriën met een hogere MIC waarde ($MIC \geq 16$ mg/L).

De klinici vragen eerst bijkomend onderzoek om de concentraties PIP bij dialyse-patiënten beter in te schatten. Een goed gedefinieerd studie-protocol (eventueel verlengd infuus tov continu) met de nodige aandacht voor de preanalytische aspecten van de stalen is dan noodzakelijk.

Vraag 3:

Is het uitvoeren van dosage met HPLC haalbaar in de routine-praktijk? Kan deze test praktisch geïmplementeerd worden (duur voorbereiding staal, beschikbaarheid HPLC, MLT's, kostprijs...)?

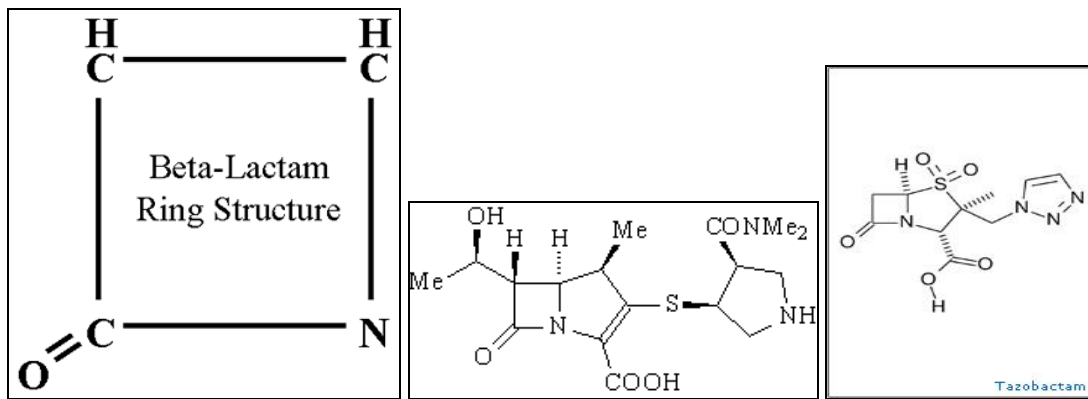
De test is relatief arbeidsintensief en duur en is, gezien beschikbaarheid van apparatuur en MLT's, niet dagelijks maar eerder wekelijks aan te bieden. Is een wekelijkse analyse voldoende om het antibioticabeleid te optimaliseren? Bovendien is er nog geen duidelijke vraag voor de analyse vanuit de kliniek zodat we nog niet weten over hoeveel stalen het wekelijks zou kunnen gaan. Bovendien is het preanalytisch aspect niet te verwaarlozen: PIP in plasma toont al degradatie na 1 uur op kamertemperatuur. Zelfs om -20°C is het maar maximaal 6 uren houdbaar hetgeen voor routine-stalen een bijkomend probleem zou kunnen opleveren. Dosage van ceftazidime wordt in routine uitgevoerd voor kritisch zieke patiënten in CHU, Liège. In het universitaire ziekenhuis Erasmus (ULB, Anderlecht) wordt wel systematisch dosages van PTZ uitgevoerd. Mogelijk is het economisch interessanter om stalen op te sturen voor dosage indien de vraag uit de kliniek zich zou opdringen. Is bovendien een TAT van 5 dagen niet te lang om hierop dosisaanpassingen van antibiotica te baseren?

TO DO/ACTIONS

- 1) Bijkomende inclusie van dialyse-patiënten op ICU onder PIP om de nood van dosage in te schatten in deze patiëntengroep en bij hogere MIC waarden.
- 2) Overleg met intensivisten omtrent toedieningsbeleid MER en PTZ. Verlengde infusies, continu? Is er vraag naar dosage van piperacilline?
- 3) Eventueel nagaan in welke centra (UCL, ULB, CHU (enkel ceftazidime)) de dosage van piperacilline wel wordt uitgevoerd en wat de kostprijs is.

ATTACHMENTS

[Attachment 1](#) (betalactam ringstructuur, meropenem, piperacilline-tazobactam)



[Attachment 2](#): Pharmacodynamische parameters van verschillende antibioticaklassen

Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient.

Roberts, Jason; Lipman, Jeffrey; FJICM, MD

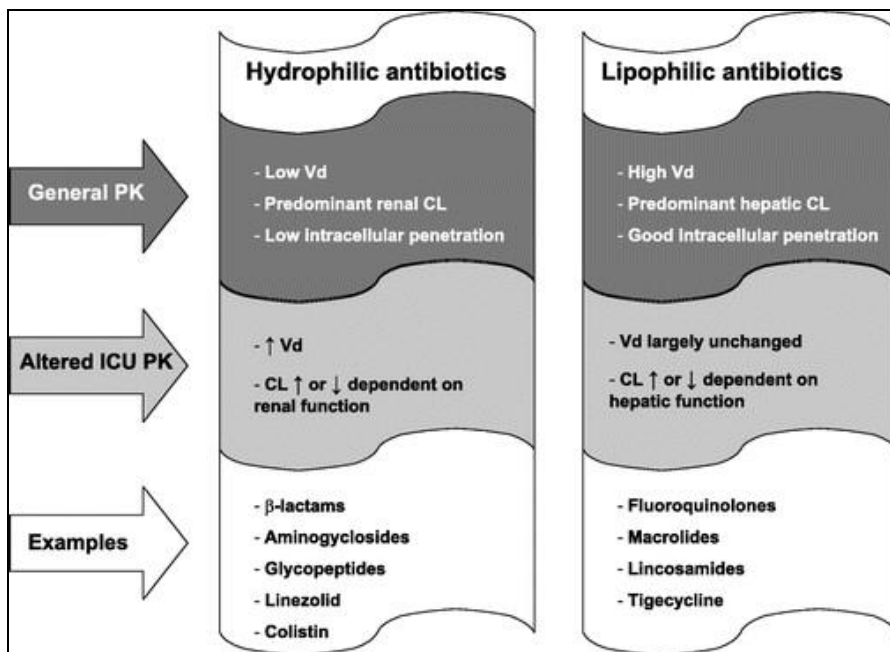
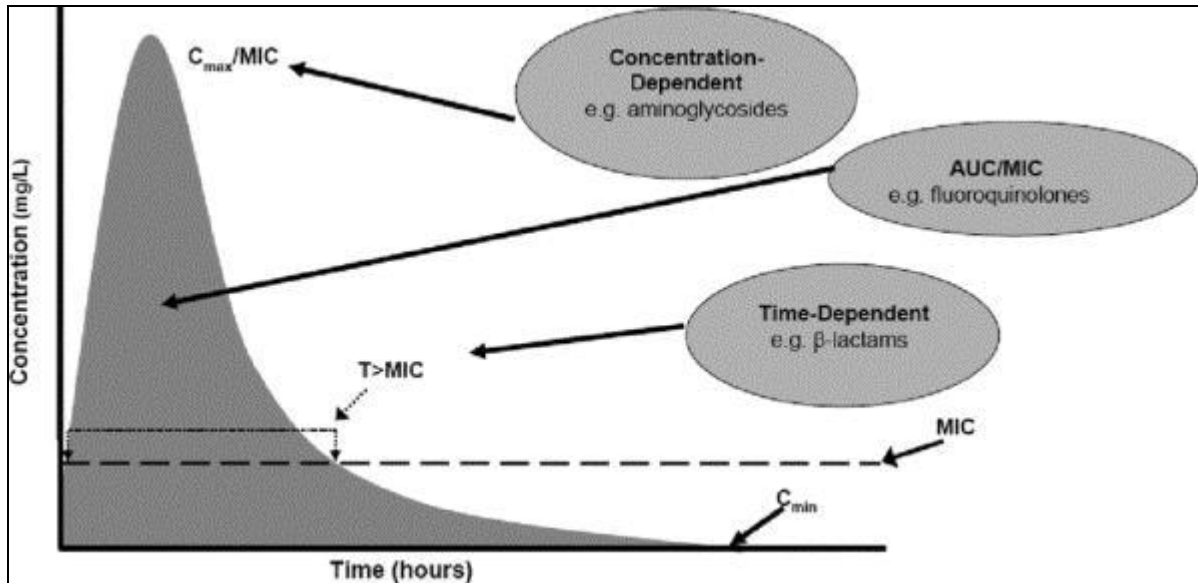
Critical Care Medicine. 37(3):840-851, March 2009.

DOI:10.1097/CCM.0b013e3181961bff

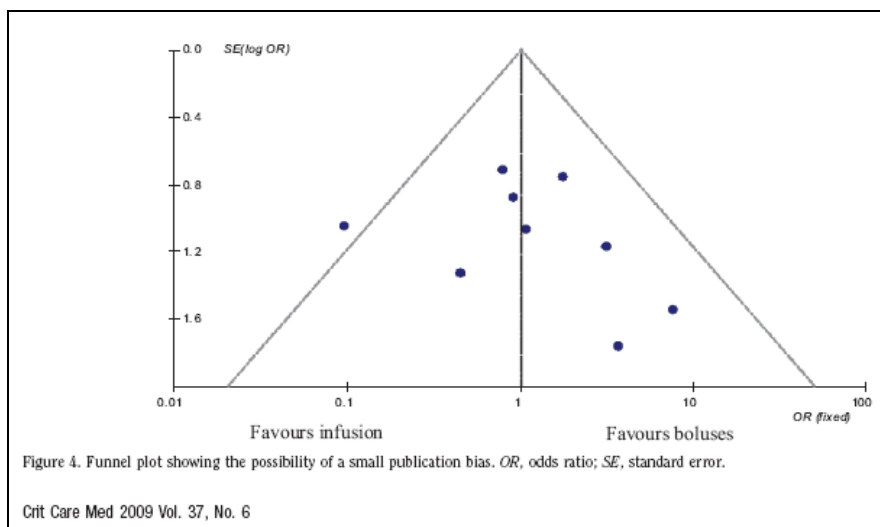
Table 1. Pharmacodynamic properties that correlate with efficacy of selected antibiotics

Antibiotics	β-lactams Carbapenems Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamides	Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Telithromycin Daptomycin Quinupristin/dalfopristin	Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Quinupristin/dalfopristin Linezolid
PD kill characteristics	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Optimal PD parameter	T > MIC	C _{max} :MIC	AUC ₀₋₂₄ :MIC

MIC, minimum inhibitory concentration; AUC, area under curve; PD, pharmacodynamics; C_{max}, maximum concentration.

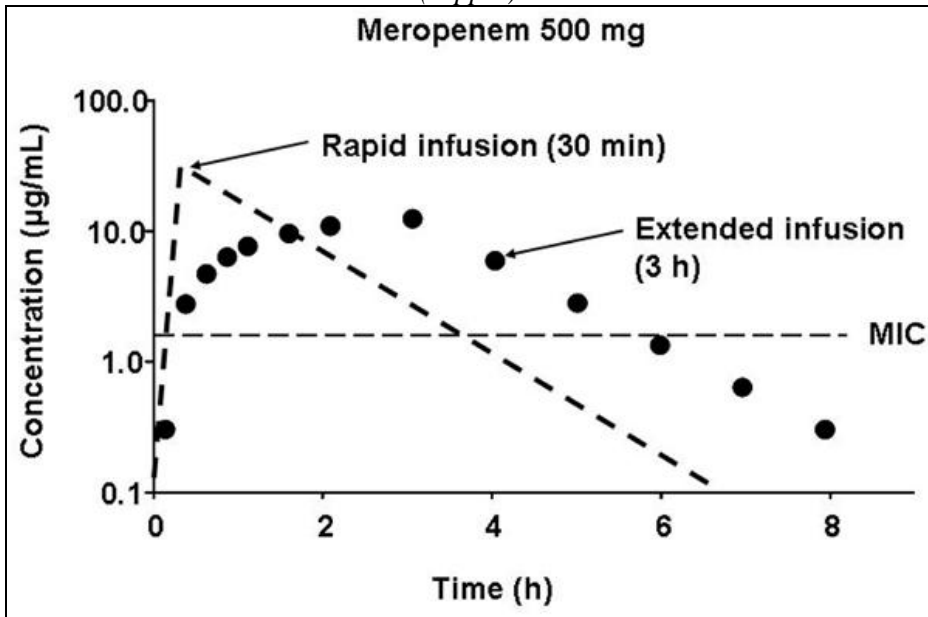


[Attachment 3: Studies pro-contra continu vs bolus toediening](#)



[Attachment 4:](#) Schematisch impact van verlengde infusies op de T>MIC

Nicolau DP. *Critical Care* 2008 12(suppl4):S2



[Attachment 5:](#) Cumulatieve respons fractie in % bij de verschillende toedieningsregimes van piperacilline en meropenem

Aryun Kim et al. *Clin Ther* 2009vol31(11):2765-2778

Table III (continued).

Antibiotic Regimen*	Cumulative Fraction of Response, %									
	STA	PSA	SPN	KL	EB	ESC	SR	AC	PRM	CB
Meropenem										
500 mg q6h	100.0	72.9	99.8	81.9	100.0	100.0	100.0	37.8	100.0	100.0
1 g q8h	100.0	76.7	99.8	83.0	100.0	100.0	100.0	42.0	100.0	100.0
1 g q8h (3-h infusion)	100.0	83.3	100.0	84.8	100.0	100.0	100.0	49.1	100.0	100.0
2 g q8h	100.0	86.0	100.0	86.4	100.0	100.0	100.0	53.1	100.0	100.0
2 g q8h (3-h infusion)	100.0	93.4	100.0	89.5	100.0	100.0	100.0	62.3	100.0	100.0
Piperacillin/tazobactam										
4.5 g q6h	93.2	72.5	92.9	55.3	80.6	78.5	91.7	20.1	93.2	75.3
4.5 g q6h (3-h infusion)	100.0	84.1	100.0	60.5	94.3	85.2	99.7	26.9	100.0	86.8

STA - *Staphylococcus aureus*; PSA - *Pseudomonas aeruginosa*; SPN - *Streptococcus pneumoniae*; KL - *Klebsiella* spp; EB - *Enterobacter* spp; ESC - *Escherichia coli*; SR - *Serratia* spp; AC - *Acinetobacter* spp; PRM - *Proteus mirabilis*; CB - *Citrobacter* spp.
 *Infusion times are 0.5 hour for dosage regimens unless otherwise indicated.