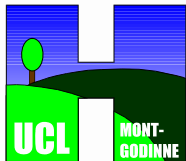


Het toedienen van antibiotica in continu infuus




Paul M. Tulkens,¹ Stéphane Carryn,¹
Karine Berthoin,¹ en Els Ampe^{1,2}

- 1 Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire & Centre de Pharmacie clinique, Université catholique de Louvain, Brussel
2 Cliniques universitaires UCL de Mont-Godinne, Yvoir



Edegem (ter Elst)

6 mei 2008

De dia's zijn beschikbaar op <http://www.facm.ucl.ac.be> (volg "Lectures" → "  Voordrachten in het Nederlands")

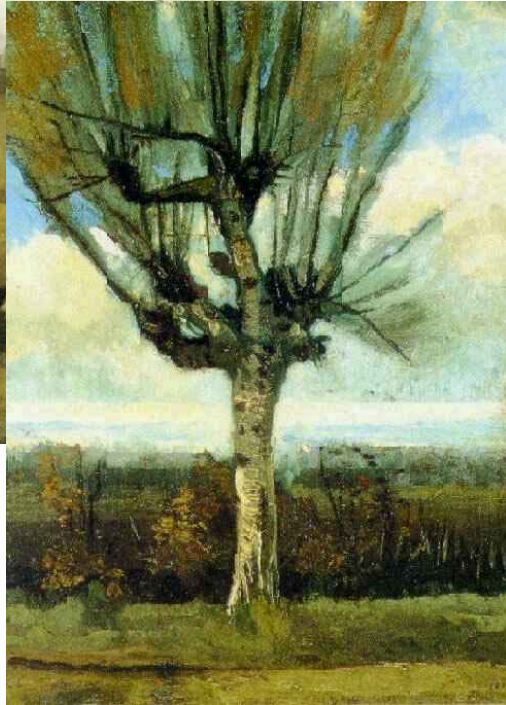
Zijn de antibiotica op hol geslagen?



ze werden ontdekt in de natuur ...



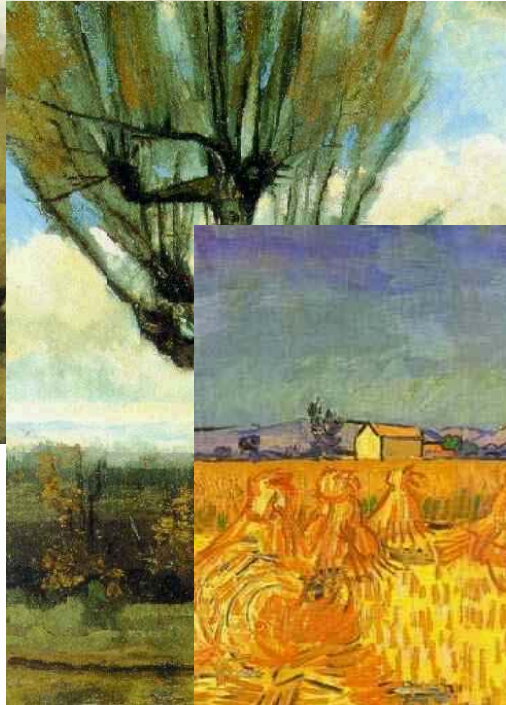
Zijn de antibiotica op hol geslagen?



... kenden een weelderige
bloei van derivaten allerhande
dankzij de scheikunde ...



Zijn de antibiotica op hol geslagen?



... en we dachten dat de oogst binnen was.



Zijn de antibiotica op hol geslagen?



Maar...



Optimaal gebruik van antibiotica ...

Vragen ...

- Hebben we antibiotica op een **rationele** manier gebruikt ?
- Wat moeten we doen met de **gevoeligheidsvermindering** ?
- Kunnen we de **kosten drukken** ?

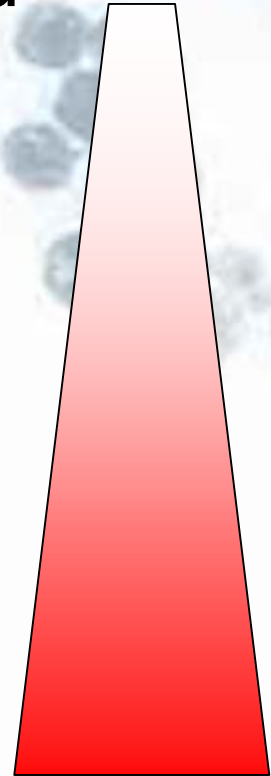
Maar hoe krijgt u betere resultaten?

- door een verhoogde doeltreffendheid

→ **pharmacodynamie (PK/PD)**

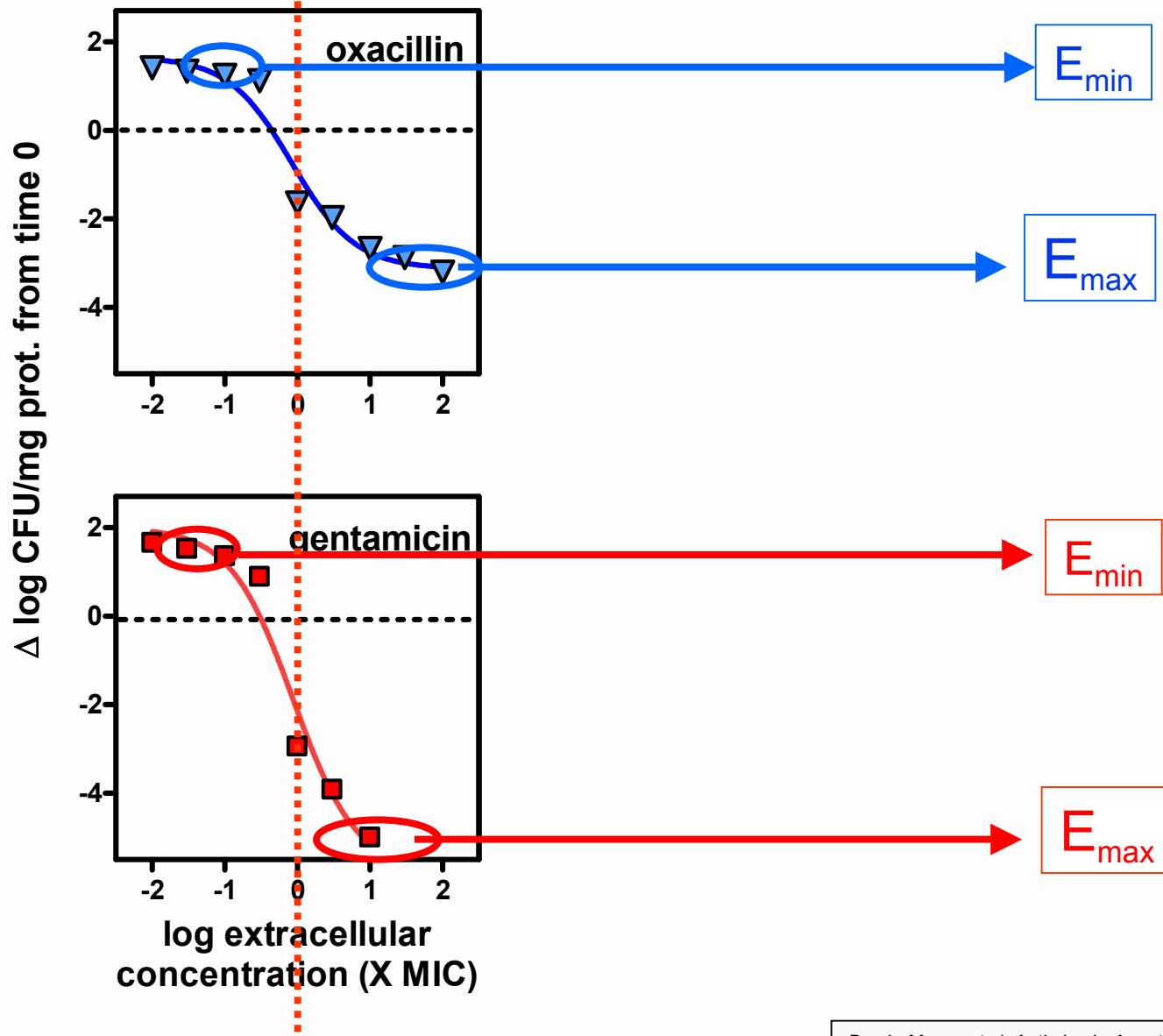
→ **optimale toediening**

→ **is continu infuus goedkoper ?**



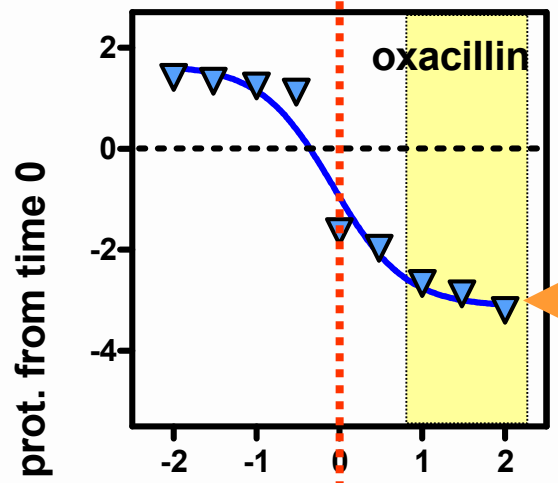
MIC

Over doeltreffendheid gesproken...



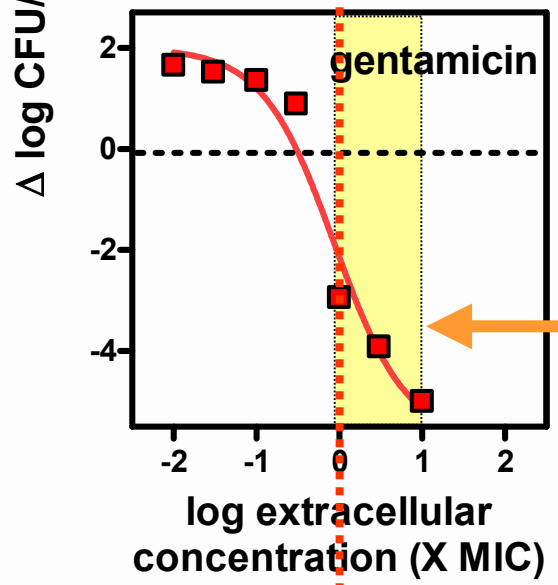
MIC

En de farmacokinetiek ?



geringe concentratie-afhankelijkheid

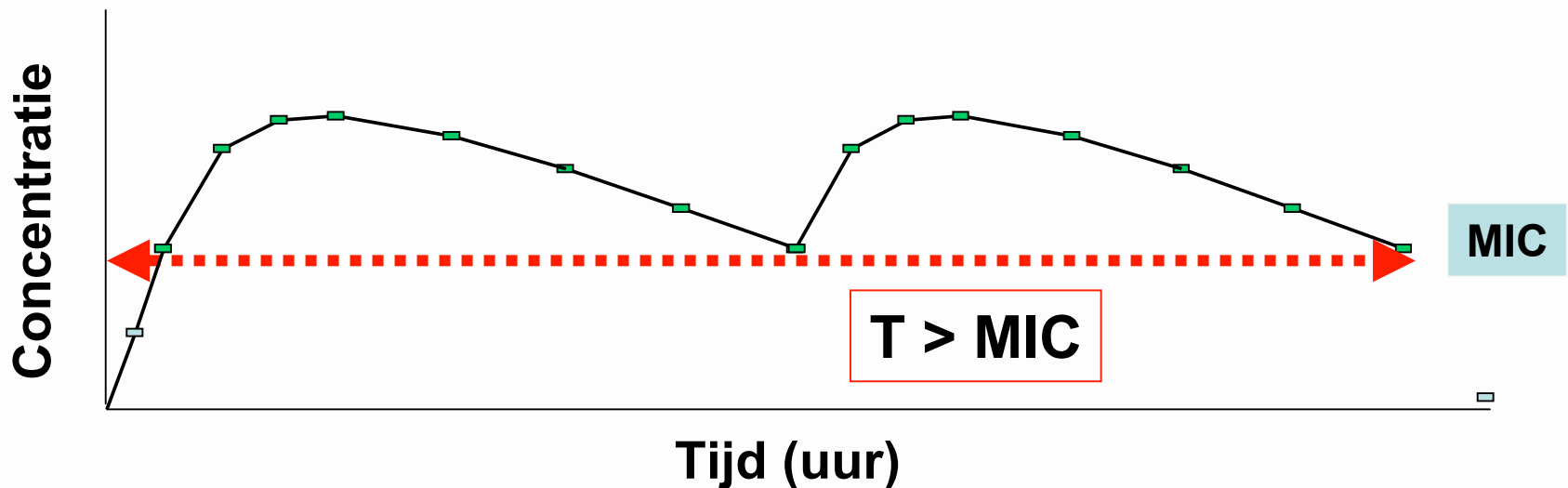
$C_{min} - C_{max}$



hoge concentratie-afhankelijkheid

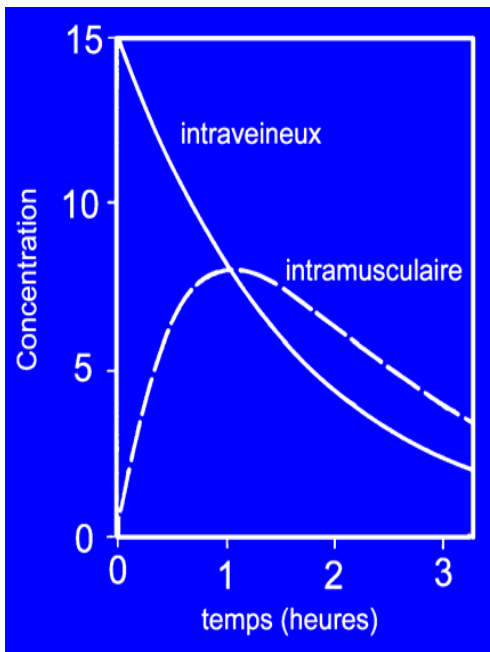
Eerste conclusies (1 van 3)...

- Alle antibiotica zijn in principe concentratie-afhankelijk ...
- **MAAR:** voor β -lactams is de activiteit reeds optimaal vanaf een concentratie hoger dan 3-4 x de MIC. Dit kan al met gewone dosissen bereikt worden ... en er is geen post-antibiotica effect.
 - ➔ Daarom worden de **β -lactams** in de klinische praktijk nu voornamelijk beschouwd als **tijdsafhankelijk** ... (➔ **tijd boven de MIC**)



Eerste conclusies ... (2 van 3)

- De situatie is verschillend voor concentratie-afhankelijke antibiotica binnen de normale serumspiegel waarden... met een belangrijk post-antibiotica effect
 - Daarom worden **aminoglycosiden concentratie-afhankelijk...** (→ **piek concentratie**)



Naar Schorderet, 1998

1. Gepast toedieningsmethode (IV)

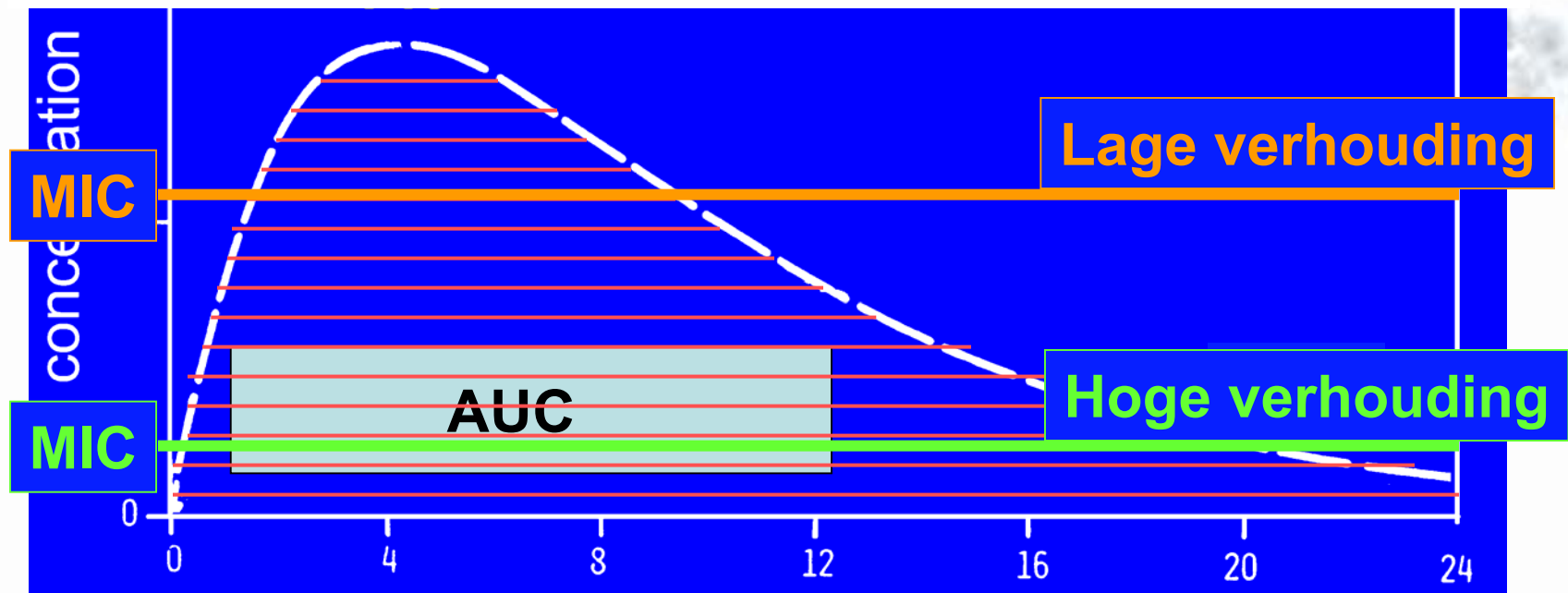
2. Berekening van de gewenste piek (8 X MIC)

3. Berekening van de gewenste dosis (8 x MIC x Vd)

- gentamicin, tobramycin : 4-6 mg/kg → **MIC tot 2 mg/L**
- amikacin: 15 mg/kg → **MIC tot 4 mg/L**

Eerste conclusies ... (3 van 3)

- Voor de meeste andere antibiotica is de situatie gemengd (**tijds- en concentratie afhankelijk**), met matig tot belangrijk post-antibiotica effect
 - Deze antibiotica worden **AUC-afhankelijk*** genoemd



* AUC is dosis/klaring !! → hogere unit dosis betekent hogere piek, hoger AUC en langere tijd > MIC

Continu infuus



Infusion will push music to its limits

- Met welke antibiotica ?
- Klinische evidentie
- Problemen en voorzorgsmaatregelen
- In het praktijk ...



Continu infuus: welke antibiotica ?

antibiotica

dosis-
respons

invloed
van tijd

klinische
consequenties

Ja!

- β -lactams
- glycopeptiden (*)



gering

kritiek



- Blootstelling aan geneesmiddel is belangrijk
- Zeer hoge concentraties zijn onbelangrijk

* globaal AUC afhankelijk maar met gering post-antibiotica effect

Nee!

- aminoglycosiden
- fluoroquinolonen (**)



belangrijk

beperkt



- Concentraties zijn wél belangrijk
- Tijdsduur is niet bepalend

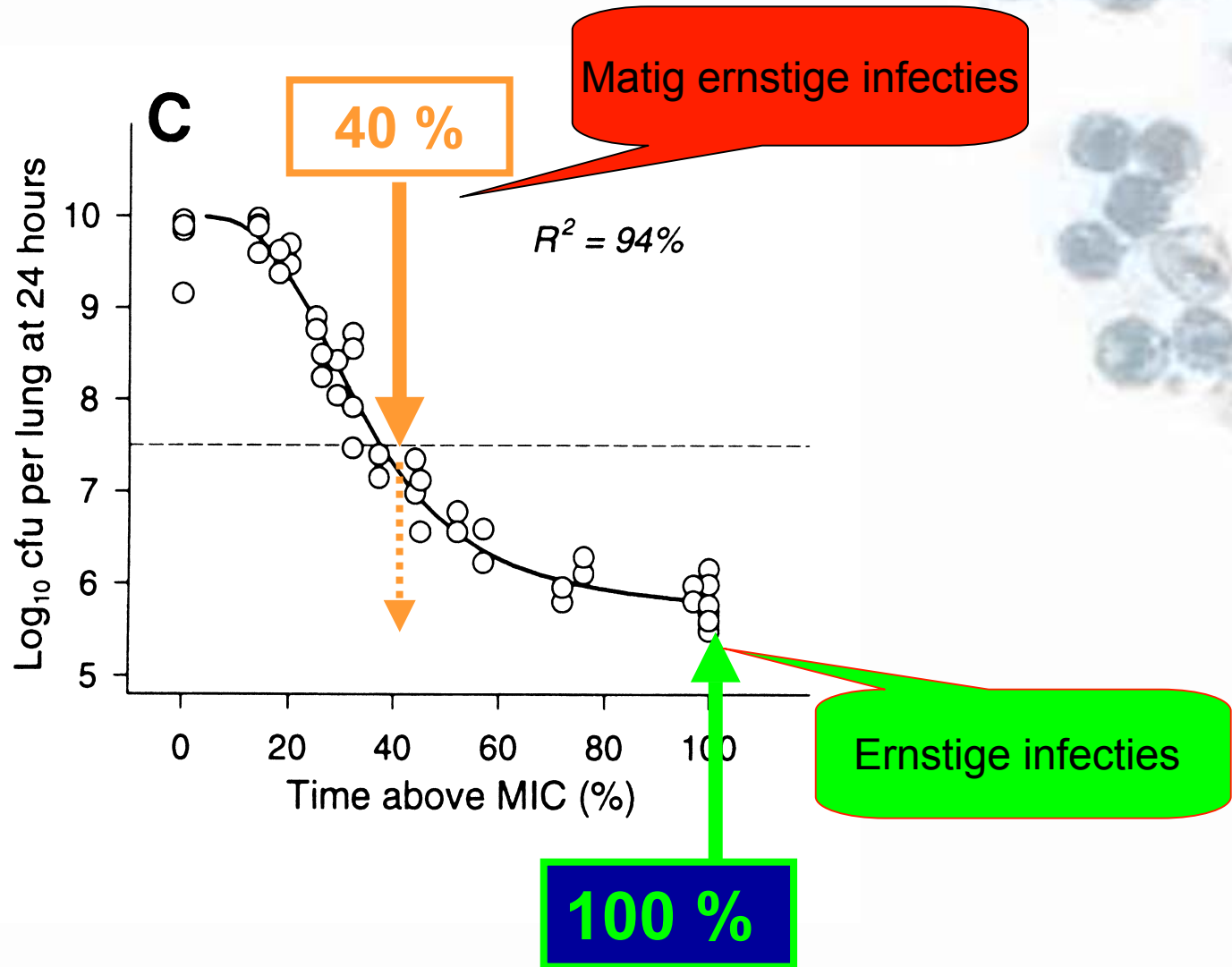
* piek is ook belangrijk voor preventie van resistentie

Continu infuus met beta-lactams

- Hoelang boven de MIC ?
- Hoe hoog boven de MIC ?
- Hoe in de praktijk ?
- Klinische ervaring
- Problemen



Hoelang moet men boven de MIC blijven ?



originale gegevens van Craig *et al.* met ticarcilline

Hoe hoog ?

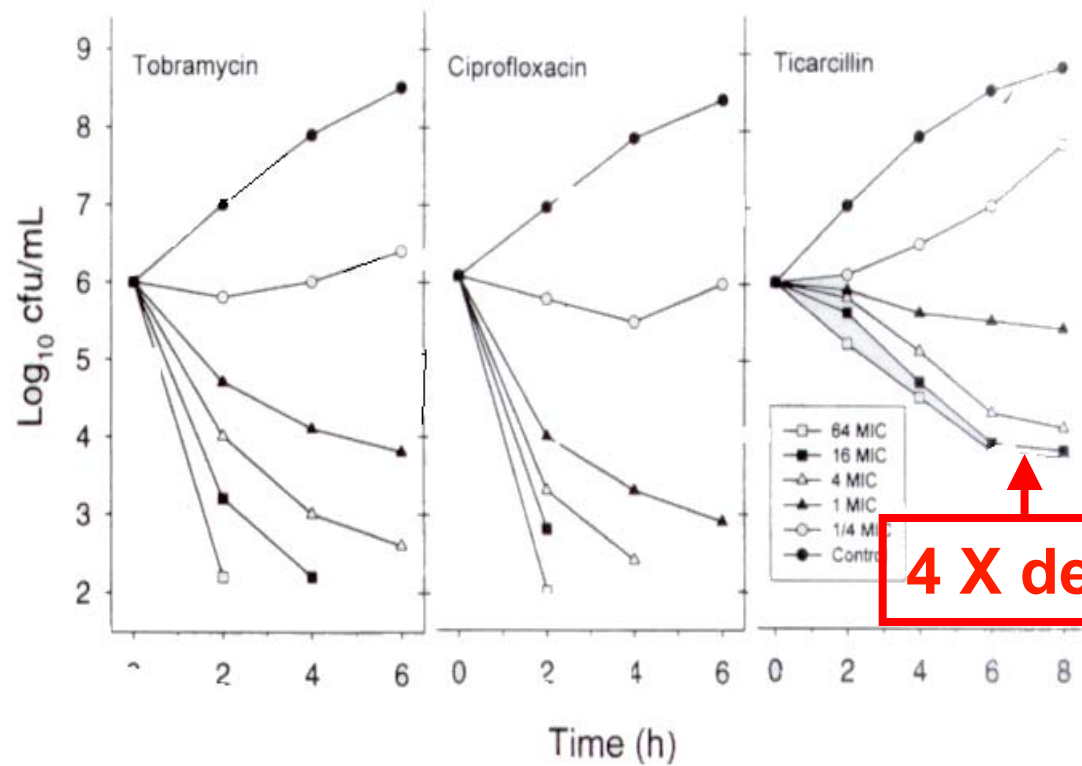
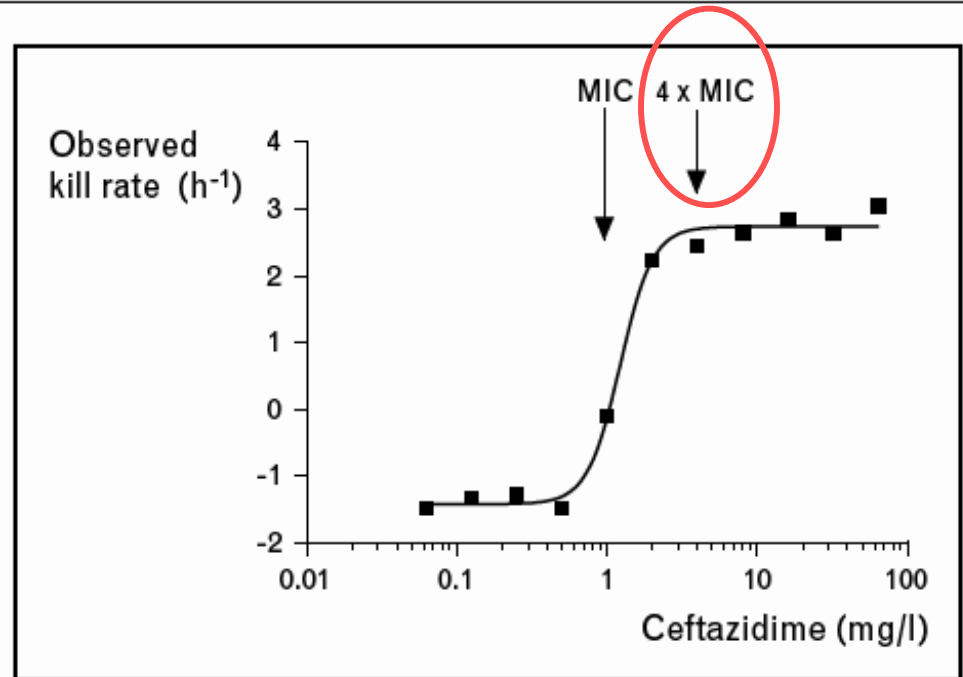


Figure 2. Time-kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one-fourth to 64 times the MIC. Reprinted with permission from *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* [3].

recente confirmatie voor ceftazidime

Figure 2 Relationship between concentration of ceftazidime and kill rate



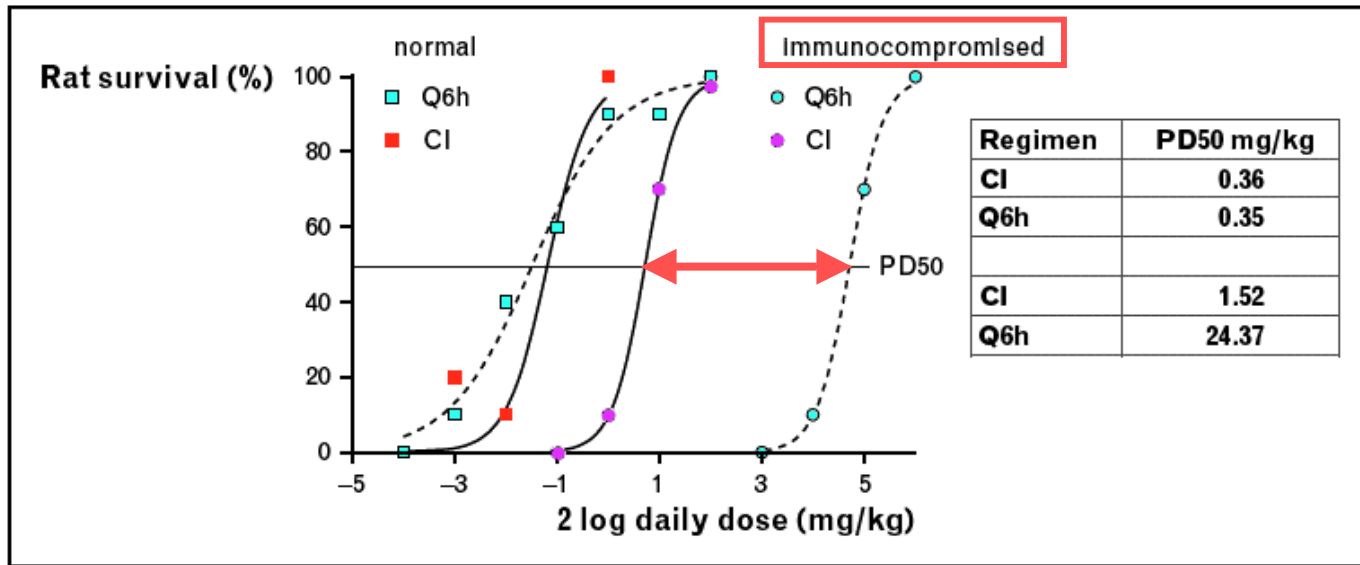
Hoe hoog ?

The relationship follows a Hill-type model with a relatively steep curve; the difference between no effect (growth, here displayed as a negative kill rate) and maximum effect is within two to threefold dilutions. The maximum kill rate is attained at around four times the minimum inhibitory concentration (MIC). Modified with permission from [16].

Mouton JW, Vinks AA. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Oct;13(5):598-606.

Voordelen van continu infuus in een dierenmodel

Figure 3 Relationship between daily dose and mortality in a pulmonary infection models in rats

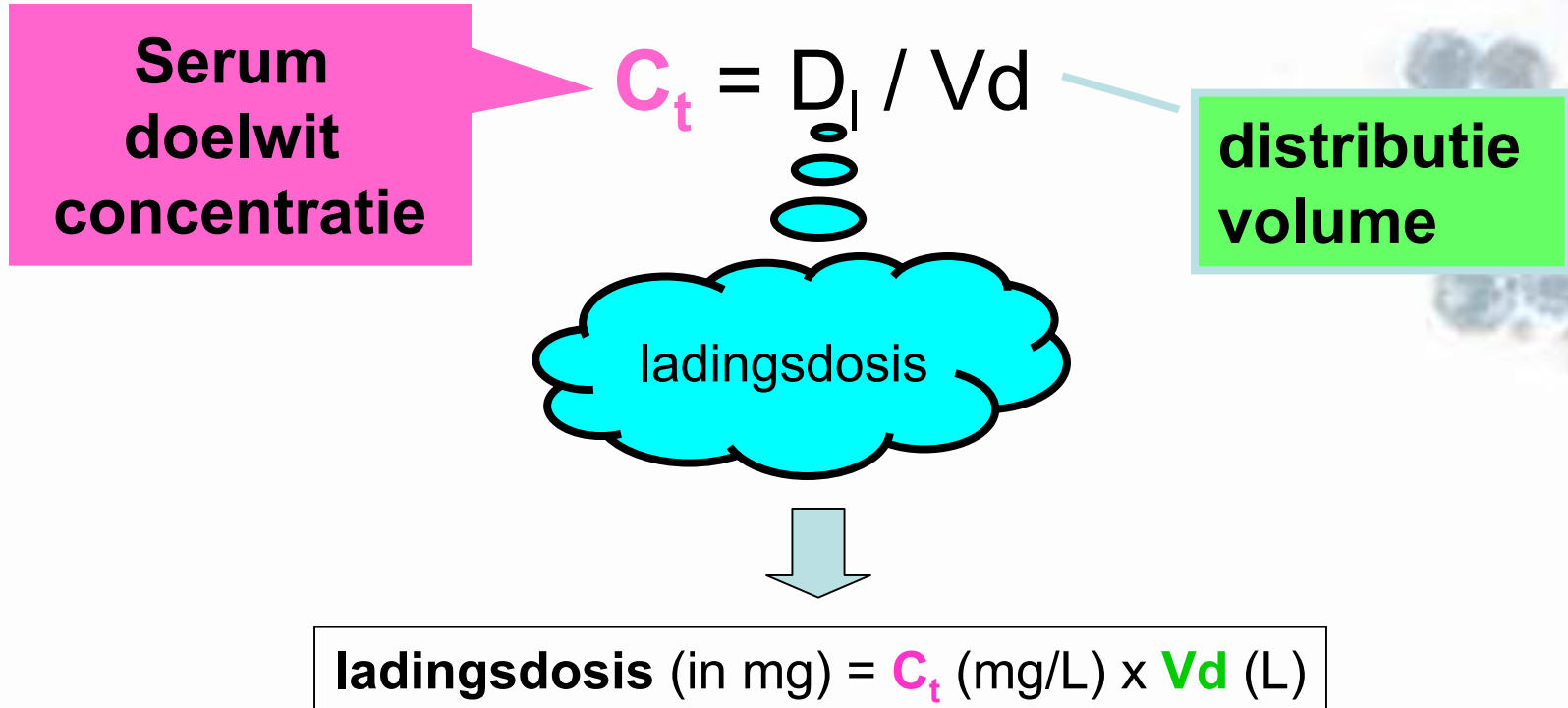


The daily dose needed to protect 50% of the animals from mortality (PD50) for two different dosing regimens in immunocompetent as well as immunodeficient animals is also displayed. Efficacy of continuous infusion (CI) is higher than intermittent infusion in immunodeficient animals. Q6h, every 6 h.

Mouton JW, Vinks AA. Curr Opin Crit Care. 2007 Oct;13(5):598-606.

Continu infuus in het praktijk:

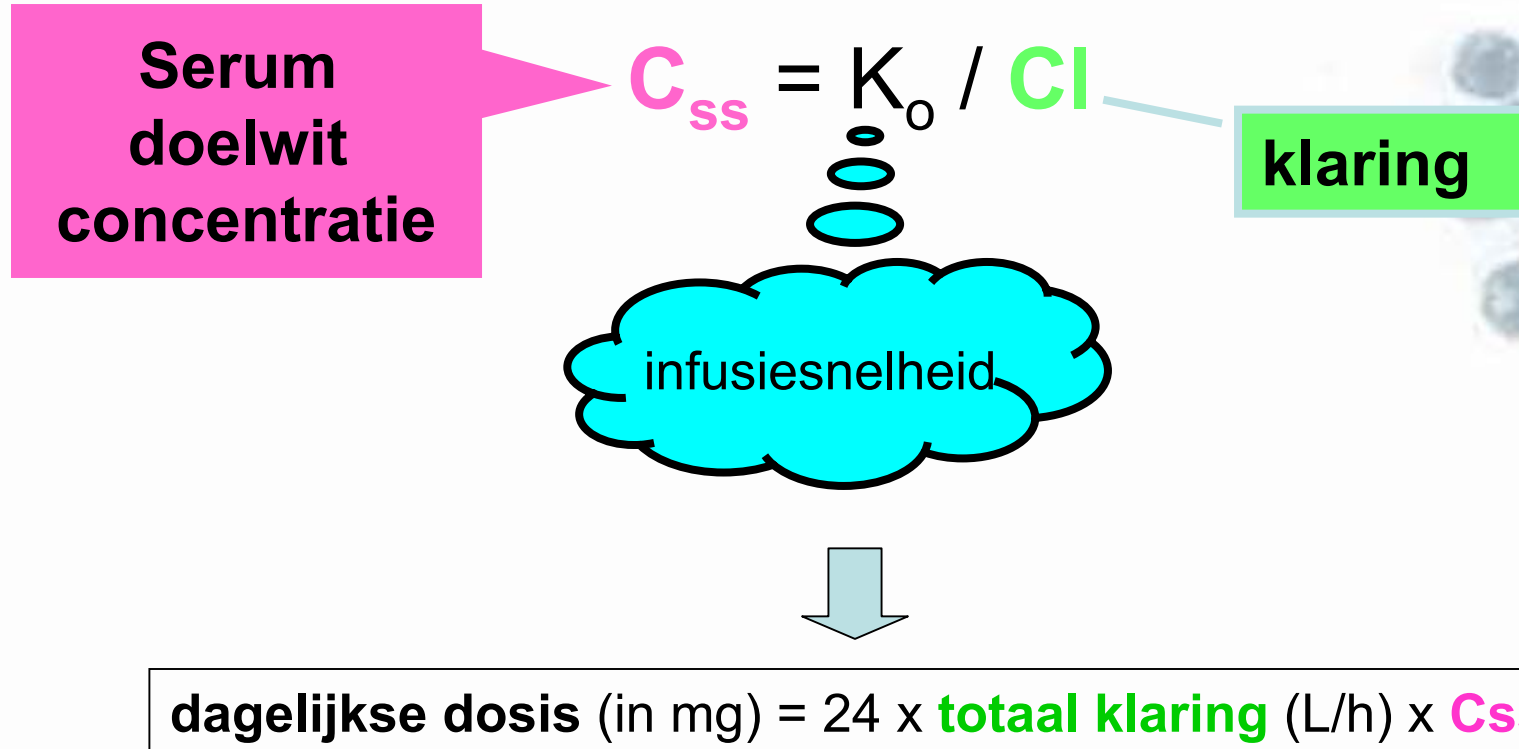
1. ladingdosis



- * **ladingdosis is afhankelijk van het distributievolume, en dus, van het gewicht van de patient EN zijn/haar medische situatie...**

Typische distributievolumes voor een beta-lactam zijn tussen 0.2 L/kg in vrijwilligers tot 0.4-0.5 in Intensieve zorgen patiënten

Continu infuus in het praktijk: 2: infusie



* gedurende het continu infuus is de dosis uitsluitend afhankelijk van de klaring (dus is het gewicht niet meer van belang)

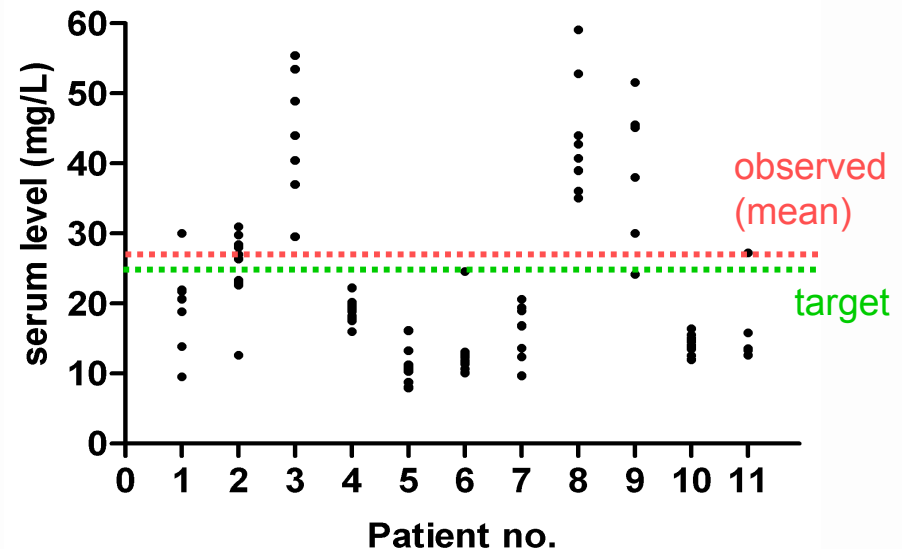
Continu infuus van β -lactam antibiotica: persoonlijke ervaringen...



Continuous Infusion of Ceftazidime (4 g/day) vs Conventional Schedule and dosis (3 X 2 g/day) for Treatment of Ventilator-associated Pneumonia in Intensive Care Units.

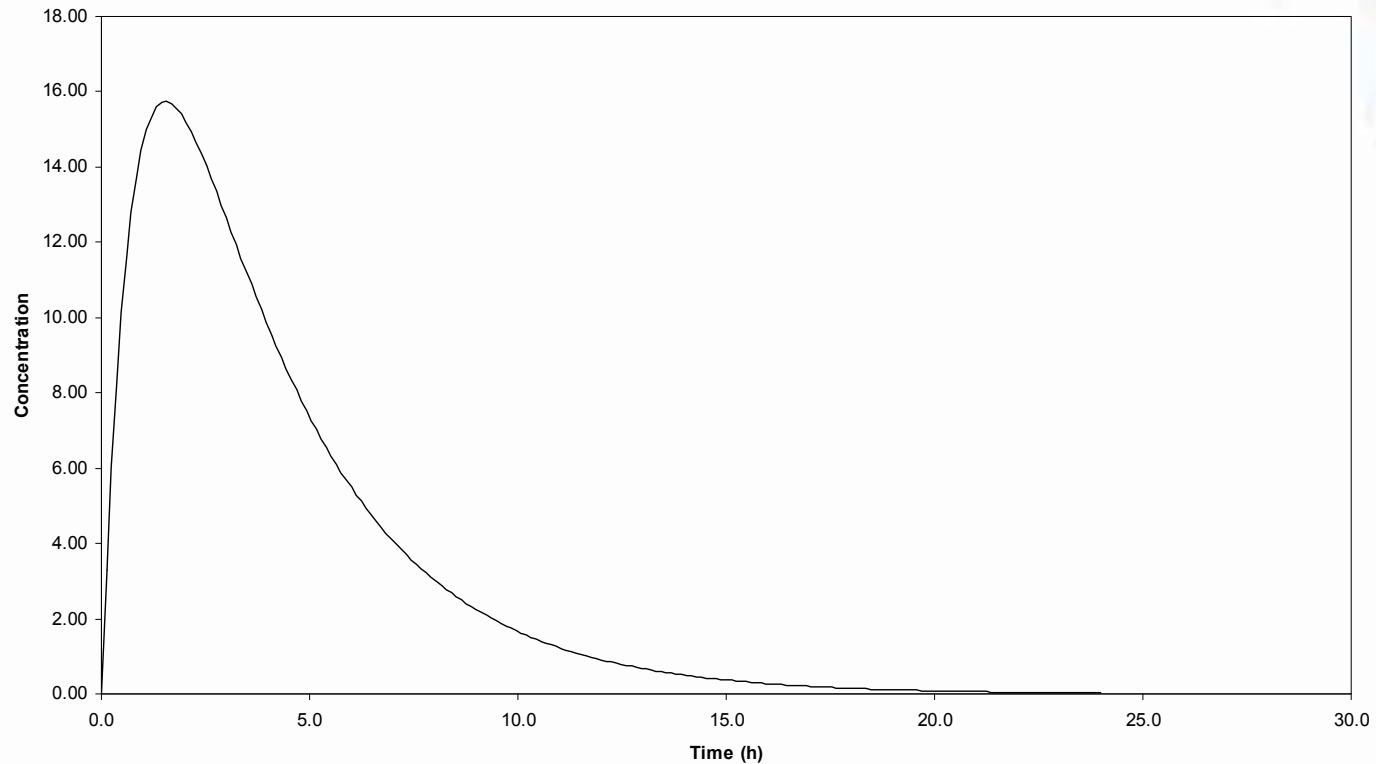
P.F. Laterre, N. Baririan, H. Spapen, T. Dugernier, M. Simon, D. Pierard, H. Servais, C. Seral and P.M. Tulkens
Cliniques universitaires St-Luc & Université catholique de Louvain, Brussels; Akademische Ziekenhuis, Vrije Universiteit Brussel, Brussels; Clinique St-Pierre, Ottignies; Clinique St Joseph, Arlon; Belgium.

- target level: 24 mg/L
(max. MIC: 6 mg/L [EUCAST bkpt = 8 mg/L])
- loading dose: 10.8 mg/kg
(assumed Vd: 0.4 L/kg)
- infusion: 4 g/day
- assumed clearance: 102 ml/min (6.12 L/h)
- drug diluted in 48 ml of water
- infusion through motor-operated syringe at a rate of 2 ml/h;
- temperature 25°C or lower



Waarom waren de bloedspiegels zo onvoorspelbaar ?

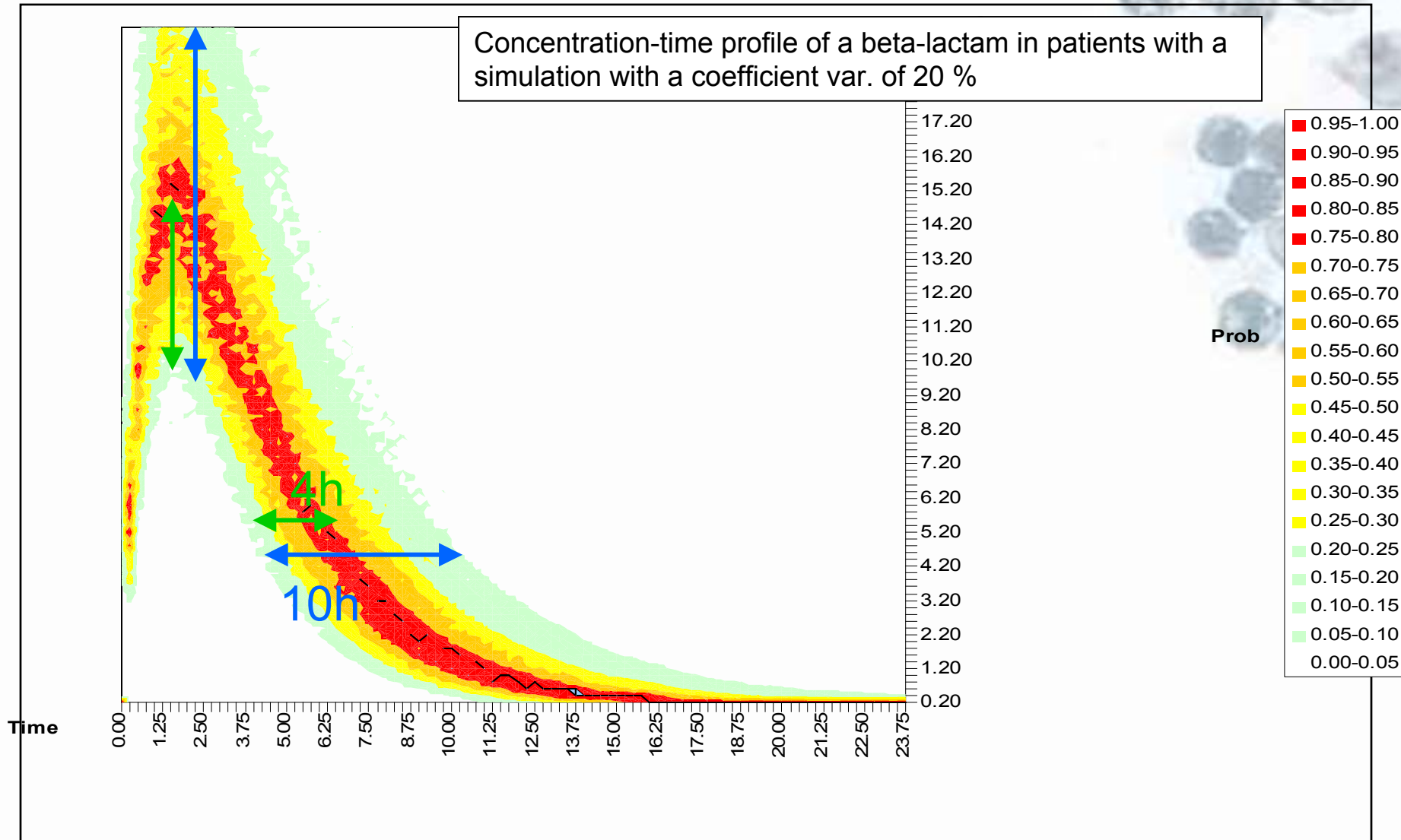
Concentration-time profile of a beta-lactam in volunteers
 $V_d = 20 \text{ L}$, $k_a = 1.2 \text{ h}^{-1}$, $k_e = 0.3 \text{ h}^{-1}$



vanaf J. Mouton, ISAP workshop

Waarom waren de bloedspiegels zo onvoorspelbaar ?

Concentration-time profile of a beta-lactam in patients with a simulation with a coefficient var. of 20 %



vanaf J. Mouton, ISAP workshop

Continu infuus van β -lactam antibiotica: persoonlijke ervaringen...



Continuous versus Intermittent Infusion of Temocillin in Intensive Care Patients

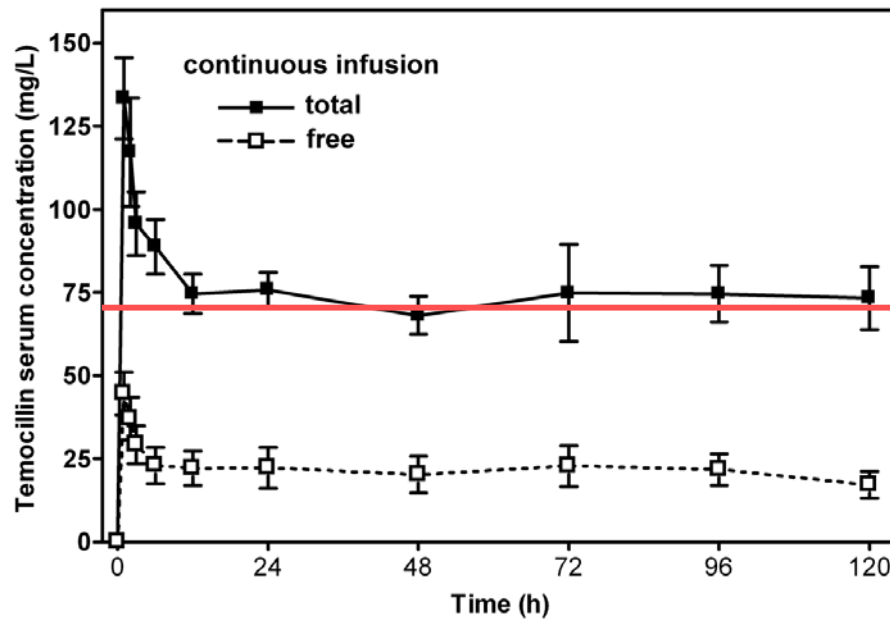
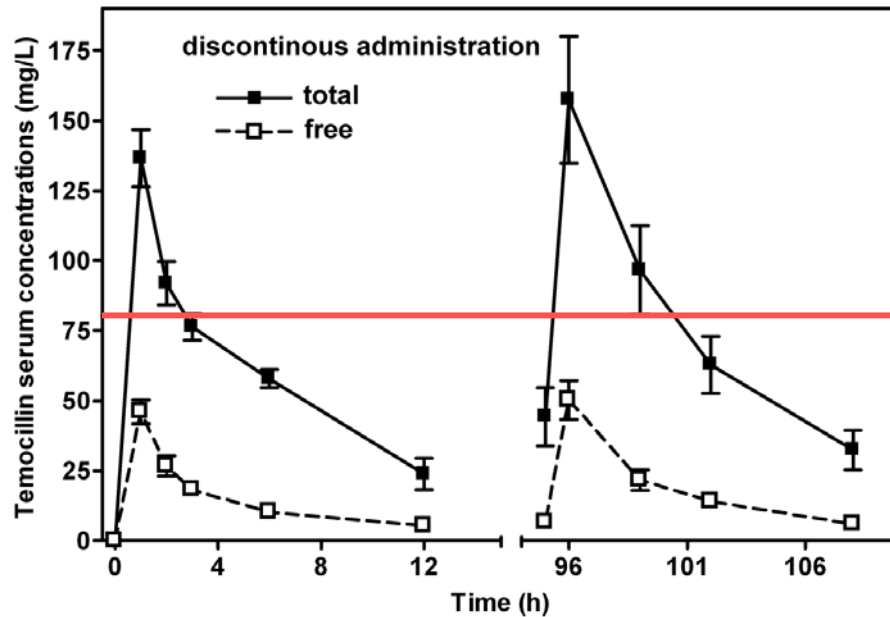


V. Basma, R. de Jongh, F. Van Bambeke, M.P. Mingeot-Leclercq, P.M. Tulkens
(Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles;
Dienst voor intensieve zorgen, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk; Belgium)

- RICAI, Paris, Frankrijk (december 2004)
- J. Antimicrob. Chemother. 2008 Feb;61(2):382-8

- target level: 64 mg/L
(max. MIC: 16 mg/L; Belgian bkpt = 16 mg/L)
- loading dose: 2g
- infusion: 4 g/day (2.778 mg/min; assumed clearance: 40 ml/min)
[drug diluted in 48 ml of water; infusion through motor-operated syringe at a rate of 2 ml/h; temperature 25°C or lower].

Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag

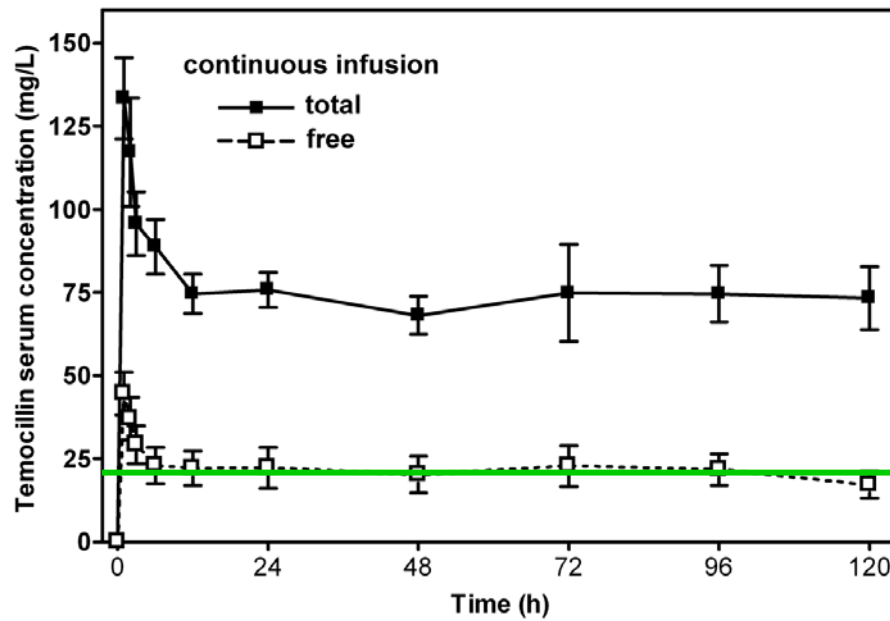
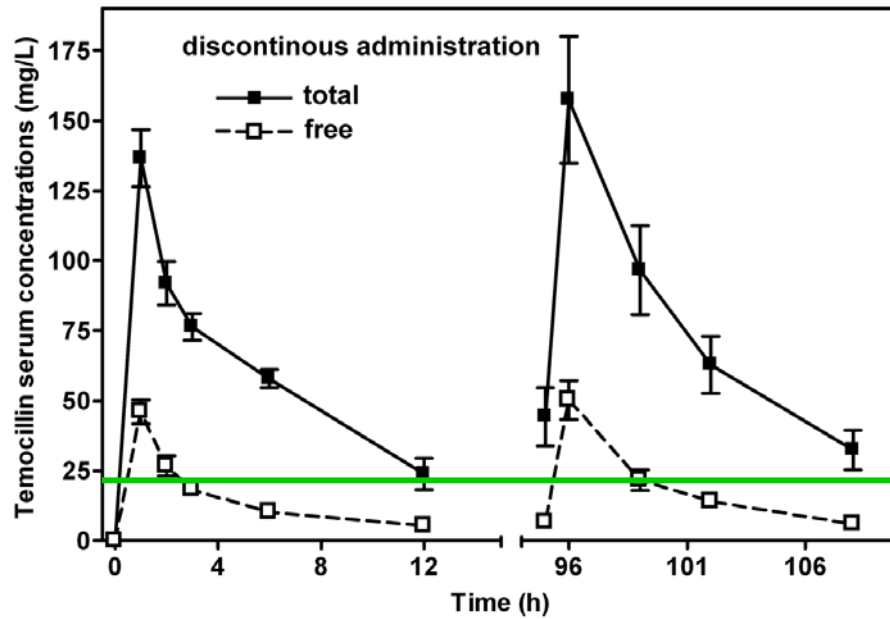


**Concentration
at equilibrium (total):
 73 ± 3
(40 - 142)**

J. Antimicrob. Chemother. 2008 Feb;61(2):382-8



Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag



Concentration
at equilibrium (free):
 23 ± 2
(12 - 42)

J. Antimicrob. Chemother. 2008 Feb;61(2):382-8



Continu infuus van β -lactams in klinische praktijk

NCBI PubMed A service of the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health **My NCBI** Welcome ptulkens. [Sign Out](#)

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals

Search PubMed for beta-lactam and continuous infusion [Save Search](#)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Limits: **Clinical Trial**

Display Summary Show 20 Sort By Send to

All: 76 Review: 0

Items 1 - 20 of 76 Page 1 of 4 Next

1: [Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Suyama H.](#) [Related Articles, Links](#)

Pharmacokinetic modeling and dosage adaptation of biapenem in Japanese patients during continuous venovenous hemodiafiltration.

J Infect Chemother. 2008 Feb;14(1):35-9. Epub 2008 Feb 24.
PMID: 18297447 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2: [De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S.](#) [Related Articles, Links](#)

Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection.

J Antimicrob Chemother. 2008 Feb;61(2):382-8. Epub 2007 Dec 10.
PMID: 18070831 [PubMed - indexed for MEDLINE]

en er zijn veel meer...

Continu infuus van β -lactams: een overzicht...

International Journal of Antimicrobial Agents 30 (2007) 11–18

Review

Continuous infusion of β -lactam antibiotics in severe infections: a review of its role

Jason A. Roberts^{a,b}, Jennifer Paratz^{a,b}, Elizabeth Paratz^a,
Wolfgang A. Krueger^c, Jeffrey Lipman^{a,b,*}

^a *Burns Trauma and Critical Care Research Centre, University of Queensland, Brisbane, Australia*

^b *Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia*

^c *Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Tübingen University Hospital, Tübingen, Germany*

Received 16 January 2007; accepted 23 January 2007



Continu infuus van β -lactams: een overzicht...

- The exact role of continuous infusion of β -lactam antibiotics in the treatment of severe infections remains unclear...
- However, increasing evidence is emerging that suggests potential benefits
 - better attainment of pharmacodynamic targets for these drugs
 - More reliable pharmacokinetic parameters in seriously ill patients
 - when the MIC of the pathogen is ≥ 4 mg/L (empirical therapy where the susceptibility of the pathogen is unknown)
- Clinical data supporting continuous administration are less convincing, but
 - Some studies have shown improved clinical outcomes from continuous infusion
 - none have shown adverse outcomes.
 - clinical and bacteriological advantage are visible in seriously ill patients requiring at least 4 days of antibiotic therapy.
- **Seriously ill patients with severe infections requiring significant antibiotic courses (≥ 4 days) may be the subgroup that will achieve better outcomes with continuous infusion.**

Roberts et al., Intern. J. Antimicrob. Agents 30 (2007):11-18

β - lactams en continu infuus



EEN BRILJANT IDEE....



Maar vergeet de problemen niet...

Continu infuus van β - lactams in de praktijk: farmaceutische aspecten ...

Probleem:

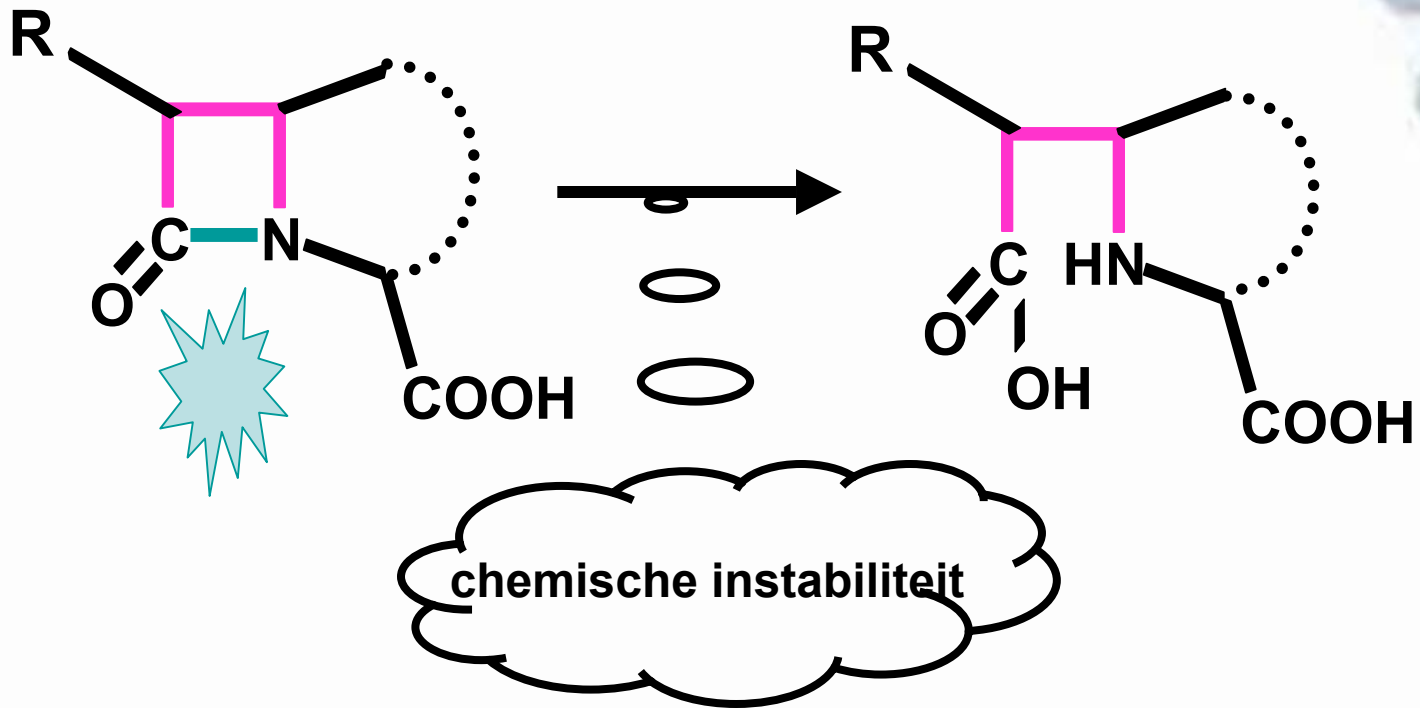
Zijn ze chemisch stabiel genoeg?

antwoord : testen is de boodschap

reden : een β lactamring kan spontaan
ontbinden !



De β -lactamring is zeer reactief



Welke β -lactam antibiotica zijn stabiel ?

(24 u in 8-12% oplossing)

	molecule	stabiliteitsgrens	referentie
voldoende	temocilline	> 24 u op 37°C	De Jongh et al. JAC 2008
	aztreonam	> 30 u op 37°C	Chanteux et al. (abstract)
	piperacilline	24 u op 37°C	Viaene et al. AAC 2002
matig	ceftazidime	24 u op 25°C / 8 u op 37°C	Servais et al. AAC 2001
problematisch	cefepime	verkleuring binnen 6 u	Baririan et al. JAC 2003
onvoldoende	imipenem	< 5 u	Viaene et al. AAC 2002
	meropenem	< 5u	Viaene et al. AAC 2002

Welke β -lactam antibiotica zijn stabiel ?

(meer gegevens)

Table 2 In-vitro stability of β -lactam antibiotics in solutions for intravenous infusion during storage at different temperatures

Antibiotic	Concentration (mg/ml)	Diluent	Room temperature at 25°C (h)	Refrigerated at +5°C (days)	Frozen at -20°C (weeks)	Reference
Amoxicillin	10–20	NS	8	1	2 (below -30)	[62]
	30	NS	3	not recommended		
Amoxicillin with clavulanic acid	10	SW, NS	4	8	not recommended	[63]
Aztreonam	100	NS, SW	24–36 ^a	8	24	[55]
Benzylpenicillin	16 MU	NS	12–13	7		[64]
		NS	5 ^a			
Cefamandole	100	D5W, NS, SW	24 (protect from light)	4	24	[62]
Cefepime	24	D5W	24	5	14	[65]
	50	SW	20 (13 ^a)			[66]
Cefpirome	32	SW	23 (7 ^a)			[66]
Ceftazidime	100–180	D5W	24	4–7	12	[62,67,68]
	100–180	NS, SW	24 (8 ^a)	7	12	[66]
Cefuroxime	22.5–45	SW	8–12 ^b	7	4	[62]
Flucloxacillin	100–125	SW	24	3	12	[62]
Imipenem with cilastatin	2.5–5	D5W	4	1	not recommended	[62]
	2.5–5	NS	10	2	not recommended	
Meropenem	100	SW	8–12	2	4	[46,69]
	30	NS	12–16			[46]
Piperacillin	20–80; 200–500	D5W, NS, SW	24–48	7	4	[62,70]
Piperacillin with tazobactam	80–200	D5W, NS, SW	24	7	4	[62]
			12 ^c			
Ticarcillin	200–300	D5W, NS, SW	48	3	12	[62,70]
Ticarcillin with clavulanic acid	10–100	NS, D5W, SW	48	3	4	[62,70]

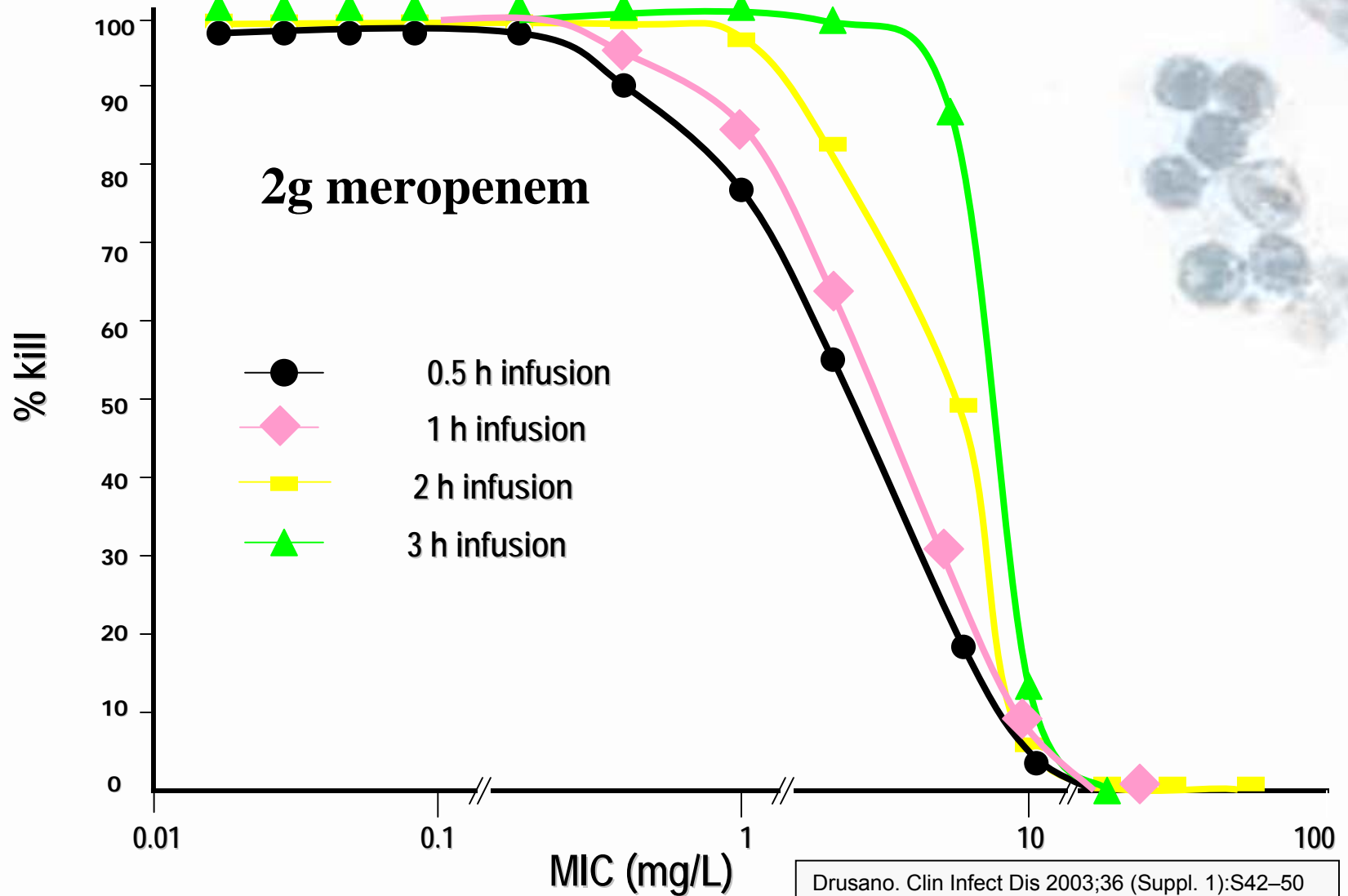
NS, normal saline (NaCl 0.9%); SW, sterile water for injection; D5W, dextrose 5%. Antibiotic stability and compatibility under the specified conditions indicate the period for which a minimum of 90% of the drug remains intact and available for delivery (i.e. decomposition of 10% or less).

^a At 37°C.

^b At 30°C.

^c In ambulatory infusion pump.

Use a "long infusion" of meropenem vs. *P. aeruginosa*



Compatibiliteitsstudies : principes

Simuleer het beoogde klinisch gebruik om de volgende punten in detail te bestuderen :

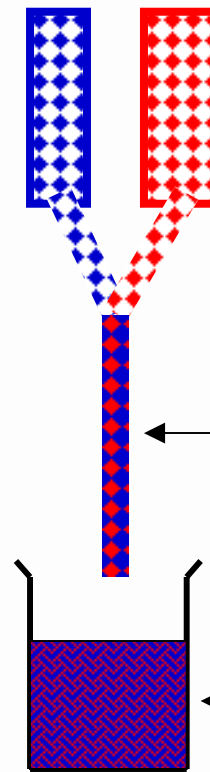
- stabiliteit → HPLC
- gebrek aan fysische interactie → Viewer
- gebrek aan chemische interactie → HPLC

Compatibiliteitsstudies: methodes

(met ceftazidime als voorbeeld)

Ceftazidime
8 g %

Geneesmiddel X
in infusieset



**1^{ste} contact bij 37°C en
aan hoge concentraties
(10 min)**

**2^{de} contact bij 37°C en
aan lagere
concentraties (1u)**

Compatibiliteitsstudies: gegevens voor ceftazidime



Verenigbaar:

- **antiinfectiva**
 - **aminoglycosiden, macroliden** (verdunde oplossingen), **fluconazole**
- **sedativa / anticonvulsiva**
 - **ketamine, valproïnezuur, sufentanil, remifentanil, morfine**
- **antihypertensiva / diuretica**
 - **urapidil, furosemide**
- **diversen**
 - **oplossingen van aminozuren (VAMIN)**
 - **insuline, methylprednisolone**
 - **isosorbidedinitraat (CEDOCARD)**
 - **dopamine, adrenaline**

Servais & Tulkens, AAC, 2001 Sep; 45(9):2643-7.
Baririan et al., JAC, 2003 Mar; 51:651-8.

Compatibiliteitstudies: gegevens voor ceftazidime

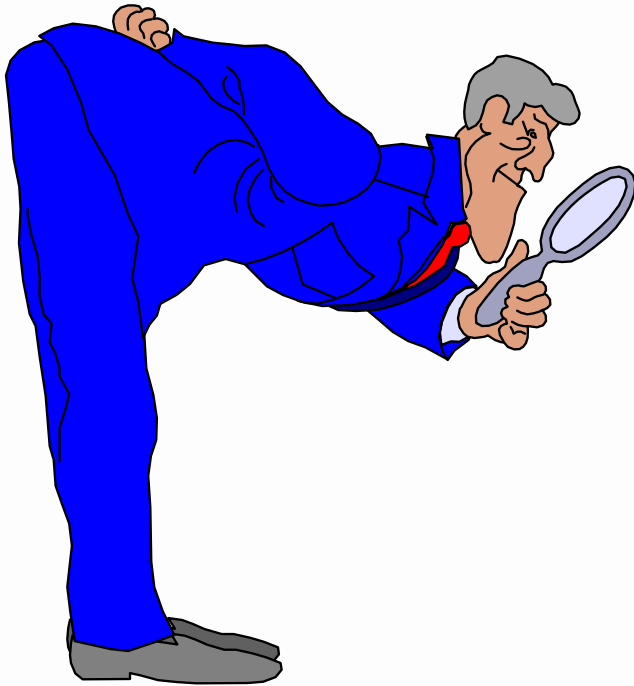
Onverenigbaar

- **antibiotica**
 - **vancomycine** (precipitatie); **macroliden** (geconcentreerd)
- **sedativa**
 - **propofol** (in emulsie); **midazolam** (precipitatie)
 - **piritramide** (precipitatie), **phenytoïne** (precipitatie)
- **antihypertensiva**
 - **nicardipine** (precipitatie)
- **Diversen**
 - **N-acetylcysteïne** (chemische reactie)
 - **dobutamine** (geconcentreerd)
 - **euphyllin** (chemische reactie)



Servais & Tulkens, AAC, 2001 Sep; 45(9):2643-7.
Baririan et al., JAC, 2003 Mar; 51:651-8.

Is continu infuus van β -lactam antibiotica mogelijk ?



Elke molecule
afzonderlijk testen
is de boodschap ! *

* Gegevens zijn gepubliceerd voor **ceftazidime** (AAC 2001;45:2643-7), **cefepime** (JAC 2003; 51:651-8) en **temocillin** (JAC 2008;61:382-8) en zijn beschikbaar voor **vancomycine** (zie volgende dias)

En met vancomycine ?

Continuous versus Intermittent Infusion of Vancomycin in Severe Staphylococcal Infections: Prospective Multicenter Randomized Study

MARC WYSOCKI,^{1*} FREDERIQUE DELATOUR,² FRANÇOIS FAURISSON,² ALAIN RAUSS, YVES PEAN,⁴
BENOIT MISSET,⁵ FRANK THOMAS,⁶ JEAN-FRANÇOIS TIMSIT,⁷ THOMAS SIMILOWSKI,⁸
HERVE MENTEC,⁹ LAURENCE MIER,¹⁰ DIDIER DREYFUSS,¹⁰
AND THE STUDY GROUP†

Medico-Surgical Intensive Care Unit¹ and Microbiology,⁴ Institut Mutualiste Montsouris, Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital Saint-Joseph,⁵ Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital de Diaconesses,⁶ INSERM U13² and Infectious Diseases Critical Care Unit,⁷ Hôpital Bichat-Claude Bernard, and Respiratory Intensive Care Unit, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,⁸ Paris, Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital V. Dupouy, Argenteuil,⁹ and Medical Intensive Care Unit, Hôpital Louis Mourier, Colombes,¹⁰ France

Received 28 June 2000/Returned for modification 2 January 2001/Accepted 5 June 2001

AAC 45:2460-2467, 2001

- 119 kritisch zieke patiënten met MRS infectie (bacteriëmie, 35%; pneumonie, 45%).
- Microbiologische en klinische outcomes,
- Veiligheid, farmacokinetiek, gemak bij dosisaanpassing, kost
 - klinische outcome en veiligheid equivalent
 - doelwitconcentraties (20-25 mg/L) sneller bereikt
 - minder staalnames vereist voor therapieopvolging
 - AUC_{24h} minder variabel
 - kosten 23% lager

Eracaring met vancomycin in Mont-Godinne

- ladingsdosis

$$C_t = \text{Dosis} / V_d$$

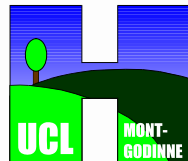
$$\text{Dosis} = C_t \times V_d$$



0.2 l / kg



0.7 l / kg



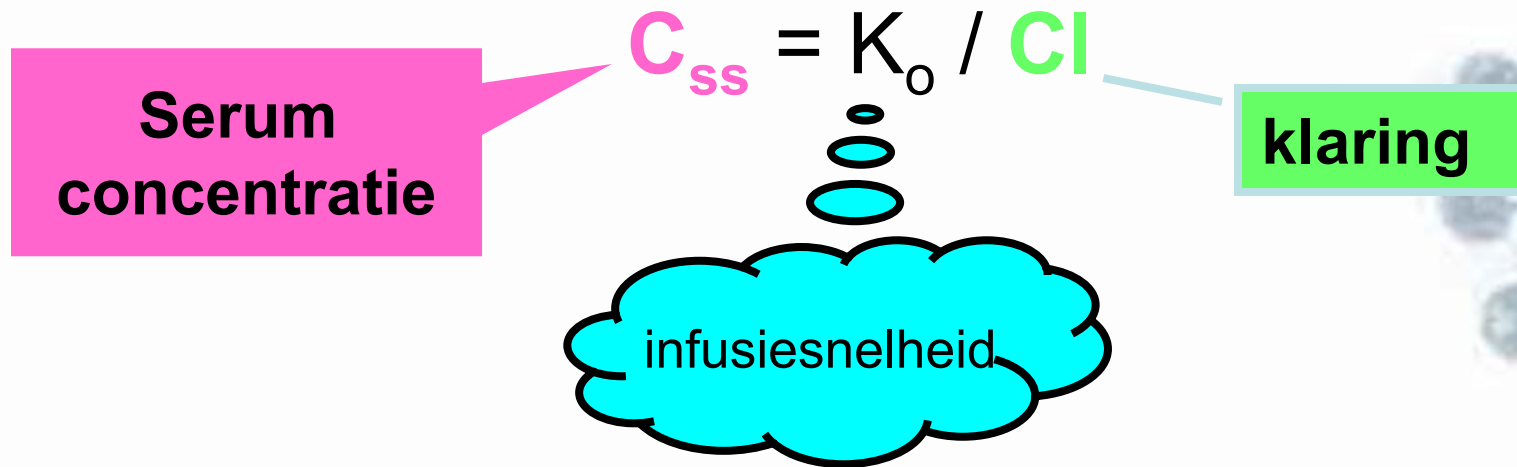
Vancomycine: doelspiegel 25 µg/ml

Vd (L/kg):	0.5	0.6	0.7 *	0.8
	↓	↓	↓	↓
dosis (mg/kg):	12.5	15.0	17.5	20.0

* Het "steady-state" distributie volume (V_{dss}) van vancomycin varieert tussen 0.39 tot 0.97 L/kg

Matzke et al. Clin Pharmacokinet. 1986 Jul-Aug;11(4):257-82.

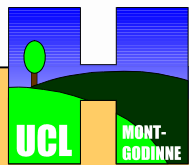
Continu-infuus in de praktijk: infusie snelheid



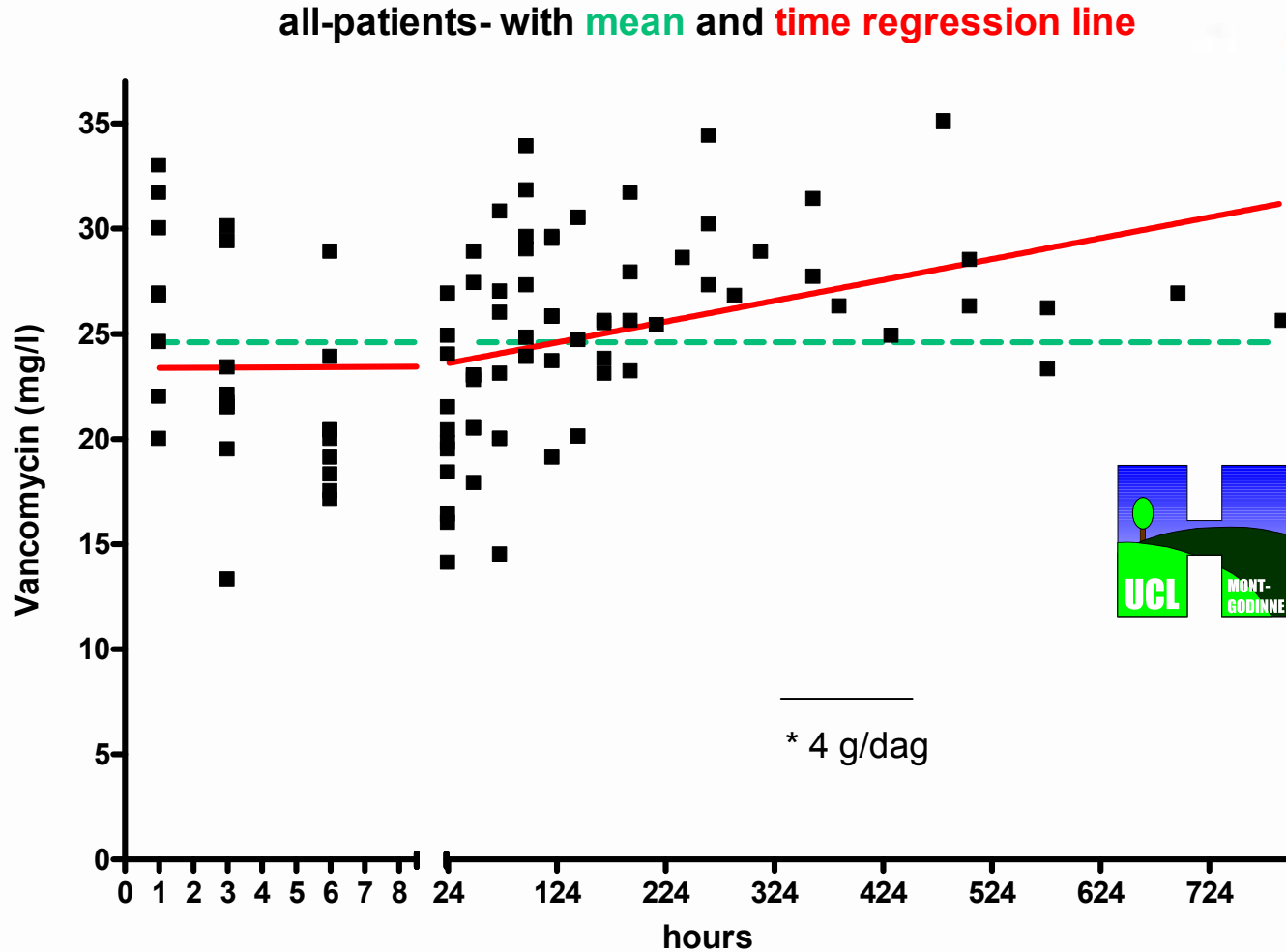
Vancomycine:

- 4 g / dag ... om een doel concentratie van **27.7 mg/L** te bereiken (klaring: 100 ml/min)

* Dosis in continu infuus is niet per kg !!
Het gewicht is niet van belang (na de lading dosis), wel de klaring



Continu-infuus in de praktijk: resultaten van Els Ampe voor vancomycine * (11 patiënten)



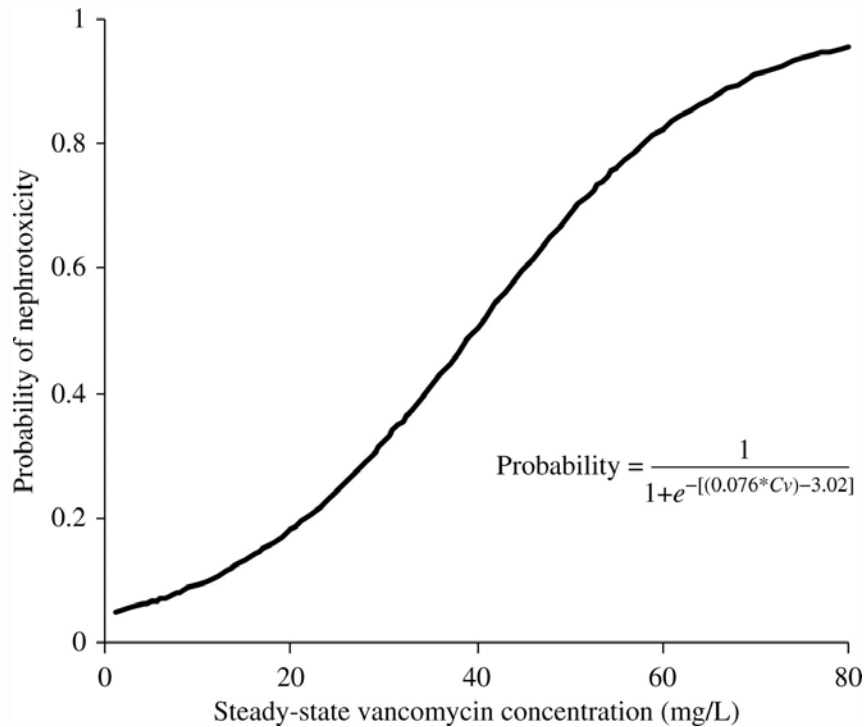
Welke serum spiegel voor vancomycine ?

- Recente gegevens tonen aan dat vancomycin tot een AUC_{24h}/MIC van ten minste 400 moet reiken voor patiënten met ernstige *S. aureus* infecties (Moise-Broder et al., Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):925-42)

MIC (mg/L)	minimale AUC (mg x h/L)	doel C _{ss} (24h) (mg/L)
1	400	16.6
2	800	33.3
4	1600	66.6

Er is, inderdaad, een risico op toxiciteit...

Relationship between vancomycin concentration and the likelihood of nephrotoxicity



- 102 adult patients
- nephrotoxicity was found to be associated with
 - ✓ hypertension
[OR 5.302; $P = 0.031$],
 - ✓ exposure to aminoglycosides
[OR 6.594; $P = 0.047$],
 - ✓ loop diuretics
[OR 8.123; $P = 0.017$],
 - ✓ **steady-state vancomycin concentration > 28 mg/L**
[OR 21.236; $P = 0.004$].

Ingram, P. R. et al. J. Antimicrob. Chemother. 2008 Mar 10 [Epub ahead of print]

Welke serumspiegel voor vancomycine ?

- Recente gegevens tonen aan dat de vancomycine AUC_{24h}/MIC ten minste 400 dient te zijn voor patiënten met ernstige *S. aureus* infectie (Moise-Broder et al., Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):925-42)

MIC	minimale AUC	doel C _{ss} (24h)
1	400	16.6
2	800	33.3
4	1600	66.6

huidige breekpunt voor *S. aureus* in V.S. is 2 mg/L

Farmaco-economie van continu infuus (beta-lactams / vancomycine)

- Vergelijkbare doeltreffendheid met verminderde dosissen ...
 - is ceftazidime 4g/dag even doeltreffend als 6 g/dag ?
- Verminderde verpleegtijd ...
 - Continu infuus met een pomp is gemakkelijker in vergelijking met een 30 min infusie elk 8 u ...
- Mogelijkheid tot gecentraliseerde aflevering van antibiotica...
 - Ready-to-use infusiesets, afgeleverd door de ziekenhuisapotheek
- Vereenvoudigde monitoring...
 - stalen kunnen op elk moment afgenomen worden...

Farmaco-economie van continu infuus (ceftazidime)

Pharmacoeconomic evaluation in the continuous infusion (4g/day; CI) vs. the conventional administration (2g every 8h; CA) of ceftazidime **

criteria	C.I.	C.A.
mean duration of treatment	7.8	7
total amount of ceftazidime used (g)	703.2	945
mean amount per patient (g)	27.05	39.37
total ceftazidime expenses (euros)	16,208.76	21,797.23
mean ceftazidime expense per patient (euros)	643.41	908.21
mean difference per patient (euros)		264.81

* clinical results were identical

** Baririan, Laterre & Tulkens, unpublished

Voordelen / Nadelen van continu infuus

(beta-lactams / vancomycine)

- Een theoretisch meer doeltreffende en logischere manier om beta-lactams toe te dienen
(in het bijzonder voor moeilijke kiemen [dicht van het breekpunt] en, meer dan in theorie, voor risicopatiënten met beta-lactams)
- Een gemakkelijkere toedieningmethode in het ziekenhuis
- "Monitoring made easy" en meer betrouwbaar
- Mogelijkheid om kosten te verminderen

Voordelen / **Nadelen** van continu-infuus (beta-lactams / vancomycine)

- De stabiliteit van elk beta-lactam moet beoordeeld worden
- compatibiliteit is een probleem dat bestudeerd dient te worden (in geval van unieke toedieningsweg)
- Voor vancomycine is een serum spiegel van 28 mg/L waarschijnlijk een grens wat betreft toxiciteit (en dus, bij een veroorzakende kiem met een MIC van 2 mg/L ...)
- Serumspiegels zijn (nog) niet voor direct (en "on-line" monitoring zal meer dan waarschijnlijk nuttig zijn in de toekomst voor "moeilijke kiemen")

Belangenconflicten ... en dankbetuigingen

- Belangenconflicten
 - onderzoekstoelagen van het *Fonds de la Recherche Scientifique*, Bayer, Pfizer, Wyeth, GSK, ...en de Waalse en de Brusselse Gewesten
 - Vergoedingen voor voordrachten van AstraZeneca, Aventis, Bayer, Lilly ...
 - Presentiegeld van RIZIV en FOD "Volksgezondheid"
- Dankbetuigingen
 - Johan Mouton (Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen) voor inleiding tot de populatiefarmacokinetiek, slides, en discussies
 - Y. Glupczynski, B. Delaere, P.F. Laterre (UCL), E. De Jongh (ZOL) voor medewerking