

Forøget renal udskillelse af antibiotika kan resultere i underdosering ved sepsis

Claus Moser¹, Tom Hartvig², Jens Schierbeck³ & Niels Høiby^{1,4}

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Rigshospitalet

2) Anæstesiologisk Afdeling, Intensiv 4131, Rigshospitalet

3) Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V, Odense Universitets-hospital

4) Institut for Immunologi og Mikrobiologi, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2016;178:V05150426

Sepsis er livstruende, da legemets systemiske inflammationsrespons på infektionen beskadiger egne væv, hvilket medfører høj dødelighed eller sequelae [1, 2]. Sepsis defineres for nuværende som systemisk inflammatorisk respons-syndrom (SIRS) med ledsagende mistanke om eller dokumenteret infektion, eventuelt bakteræmi, og jo tidligere dækkende antibiotisk behandling indledes, des bedre er prognosen (Figur 1) [3, 4]. Der er nogen evidens for, at overlevelsen bedres, hvis patienter med svær sepsis behandles med virksomme antibiotika [5]. Ved farmakokinetisk/farmakodynamisk optimal dosering har man især fokuseret på patienter uden SIRS eller med svigtende organfunktion [6].

SYSTEMISK INFLAMMATORISK RESPONS-SYNDROM

Ved sepsis er mere end én af SIRS-kriterierne til stede (temperatur > 38,3 °C eller < 36 °C; hjertefrekvens > 90 slag/min; respirationsfrekvens > 20 åndedrag/min eller partialtrykket af kuldioxid < 4,3 Kpa; leukocyt-koncentration > 12 × 10⁹/l eller < 4 × 10⁹/l eller > 10% umodne former). Ved svær sepsis har patienten påvirkede organfunktioner. Ved septisk shock responderer patienten ikke på væsketerapi eller inotropi-/pressorbehandling [7-9]. Sepsis beskriver et konti-

FIGUR 2

Nyrerne skåret igennem på tværs, post mortem. Fra en patient, som døde af svær *Escherichia coli*-sepsis. Der ses en hyperæmisk zone i ydre del af medulla, hvilket kan være tegn på begyndende akut nyreskade.



num, hvor insufficient behandling medfører progression til næste mere alvorlige trin med højere komplikationsrate og dødelighed [10]. Der observeres skader på celleniveau allerede i de tidlige stadier, ligesom følgerne af sepsis rækker ud over det akutte forløb med efterfølgende lang rekonvalescens med nedsat livskvalitet i kognitive og fysiske funktioner for de overlevende patienter (Figur 2) [11].

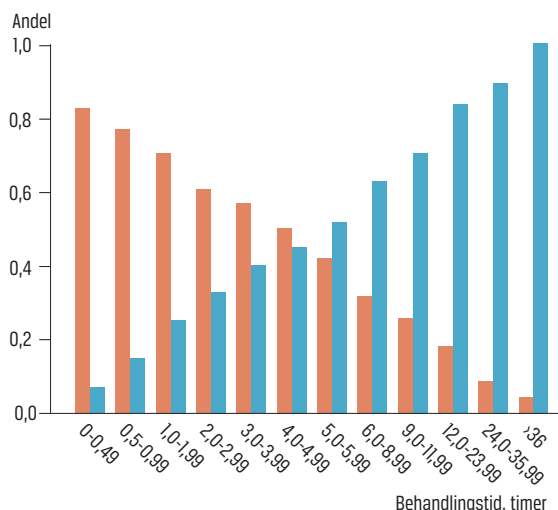
De tidlige kliniske tegn på sepsis er vasodilatation, kapillær-lækage og øget kardialt minutvolumen. Det fører til væsketab og hypoalbuminæmi med øget fordelingsvolumen af hydrofile antibiotika og nedsat proteinbinding af antibiotika (Tabel 1). Behandling med væske og vasoaktive lægemidler fører til øget renal blodgennemstrømning og forøget renal udskillelse (augmented renal clearance (ARC)) [12]. Den nedsatte proteinbinding medfører en stigning i den frie antibiotikakoncentration, men som følge af ARC øges udskillelsen. Det rammer især de hydrofile antibiotika som betalactam- og carbapenemantibiotika, aminoglykosider og glykopeptider (Tabel 1). ARC defineres som en 24-timers kreatinin-clearance (24t CL_{Cr}) > 130 ml/min/1,73 m² stigende til > 300 ml/min [13].

KLINISKE KONSEKVENSER AF FORØGET RENAL UDSKILLELSE

I et studie med 93 kritisk syge patienter fandt man nedsatte S-vancomycin-koncentrationer, på trods af at man behandlede med kontinuerlig lægemiddelinfusion efter

FIGUR 1

Retrospektivt kohortestudie af 2.731 intensivpatienter med septisk shock. De røde søjler angiver andelen af overlevende patienter med septisk shock inddelt i tid til start af effektiv behandling fra indsættelse af hypotension. De blå søjler angiver den kumulative andel af patienter, hvor dækkende behandling er indledt. Fra [3] med tilladelse.



TABEL 1

Hydrofile og lipofile antibiotika.

Hydrofile antibiotika	Lipofile antibiotika
<i>Dosering</i>	
Øget <i>loading-dosering</i>	Ikke øget <i>loading-dosering</i>
Øget vedligeholdelsesdosering	Ikke øget vedligeholdelsesdosering
<i>Grupper</i>	
Aminoglykosider	Fluorquinoloner
Betalactamantibiotika:	Glycylcyklin
Carbapenemer	Ketolider
Cefalosporiner	Lincosamider
Penicilliner	Makrolider
Monobactam	Metronidazol
Glykopeptider	Oxazolidinoner
Lipopeptider	

en initial bolusdosering. Studiet viste en lineær korrelation mellem $24t\ CL_{Cr}$ og vancomycinkoncentrationerne. Kun 10% af patienterne i ARC-gruppen nåede et terapeutisk niveau på første dag [14]. I et andet studie, hvor man opdelte 81 patienter efter, om de opfyldte to, tre eller fire SIRS-kriterier, sammenlignede man $24t\ CL_{Cr}$ - og S-vancomycin-arealet under kurven (AUC)/ *minimum inhibitory concentration* (MIC) [15]. Ud over signifikant stigende $24t\ CL_{Cr}$ havde 69% af patienterne i gruppen, der opfyldte fire SIRS-kriterier, ikke opnået AUC/MIC-målet på mindst 400. Ovenstående viser, at vancomycinkoncentrationerne ligger væsentligt under det ønskede ved ARC. Også for betalactamantibiotika er ARC påvist at resultere i lave koncentrationer. Populationsfarmakokinetik ved standarddosering af cefuroxim på $1,5\text{ g} \times 3$ hos 20 kritisk syge patienter og med en øverste MIC på 8 mg/l sås underdosering ved $24t\ CL_{Cr}$ helt ned til 50 ml/min [16]. I et andet studie undersøgte man en række betalactamantibiotikakoncentrationer hos kritisk syge patienter ved 50% og 100% af doseringsintervallet [17, 18]. Af de 248 kritisk syge patienter, som blev behandlet for infektion, fik 16% ikke antibiotikakoncentrationen $> MIC$ i $\geq 50\%$ af doseringsintervallet [18]. Af disse patienter havde en tredjedel en dårligere prognose end de øvrige bedømt ud fra deres farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) resultater [18]. Højere PK/PD-ratio var associeret med bedre forløb end lavere, især hvis koncentrationen var $> MIC$ i 100% af doseringsintervallet [18]. I et andet studie med 100 patienter (64 med ARC) fandt man ikke relation mellem ARC og svigt af antibiotisk behandling, men infektion blev kun dokumenteret i 48% af tilfældene, patienterne var ikke opdelt efter sepsissværhedsgrad, og patienter med ARC havde lavere komorbiditet og *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE)-score end de øvrige patienter [19].

Vigtigt er også, at der er store individuelle variationer i serumkoncentrationerne [18, 20]. Piperacillin-tazobactam-doseringer på $4,5\text{ g} \times 4$ har heller ikke givet tilstrækkelige koncentrationer hos 16 ud af 48 patienter pga. ARC [21]. I to kasuistikker om merope-nemdosering er det anført, at dosering på henholdsvis $2\text{ g} \times 6$ og $2\text{ g} \times 4$ i døgnet var nødvendig for at opnå tilstrækkelige antibiotikaniveauer og klinisk effekt [22]. I et studie med 71 kritisk syge patienter (43 med sepsis og 28 med multitraume) fandt man, at yngre mænd med lavere APACHE II- og *sequential organ failure assessment* (SOFA)-score, samt øget *cardial output* havde øget risiko for udvikling af ARC [23]. Om en inddeling efter risikofaktorer for ARC er anvendelig i daglig praksis, er nok tvivlsomt, da der var stor variation og betydeligt overlap imellem grupperne [23].

FARMAKOKINETIK/FARMAKODYNAMIK OG FORØGET RENAL UDSKILLELSE

De fleste farmakokinetiske studier er udført med raske personer uden organpåvirkninger. Der inkluderes oftest normalvægtige personer, og grupperne er små. I PK-studier med kritisk syge patienter har man fokuseret mest på dosisreduktioner pga. organpåvirkning (Figur 2), mens ændret perfusion og fordelingsvolumen har haft mindre interesse. Et særligt problem er, at randomiserede, kontrollerede kliniske studier pga. strikte eksklusions- og inklusionskriterier risikerer at underrepræsentere de patienter, som efterfølgende i den kliniske hverdag bliver behandlet med lægemidlet [24]. Således ville kun 13% af 187 patienter, der blev behandlet med tigecyclin uden for protokol, kunne være blevet randomiserede i et klinisk studie, og de behandlede patienter var signifikant mere syge end de randomiserede patienter [24].

Patienternes immunologiske status er også vigtig for PK/PD. Prækliniske studier har vist god effekt af carbapenemer, hvis serumkoncentrationen var $> MIC$ i 40% af doseringsintervallet, mens det hos neutropene patienter ($n = 60$) skulle være $> MIC$ i 75% af doseringsintervallet [25, 26]. Tilsvarende for cefalosporiner, hvor serumkoncentrationer $> MIC$ i 60-70% af doseringsintervallet syntes at være tilstrækkeligt, mens efterfølgende studier har vist, at de skulle være $> MIC$ i hele doseringsintervallet hos 76 kritisk syge patienter [27, 28]. Ved behandling af invasive *S. aureus*-infektioner hos 186 patienter medførte en dicloxacillindosering på $1\text{ g} \times 4$ en signifikant lavere dødelighed og recidivrate end en dosering på $1\text{ g} \times 3$ [29]. Effekten af fluorquinoloner er ligeledes påvist øget signifikant fra AUC_{0-24}/MIC 30-100 til ≥ 125 og yderligere til > 250 i en opgørelse med 178 patienter med Enterobacteriaceabakteriæmi [30]. Ved antibiotika, der kun doseres en gang i døgnet (f.eks. ertapenem, ceftriaxon, aminoglykosider eller moxifloxacin), og hvor der kun gives et

FAKTABOKS

- ▶ Sepsis defineres som et systemisk inflammatorisk respons-syndrom med ledsagende mistanke om eller dokumenteret infektion, eventuelt bakteræmi. Sepsis er en alvorlig tilstand med høj komplikationsrate og dødelighed.
- ▶ Organdysfunktion er en alvorlig komplikation i forbindelse med sepsis, der progredierer til svær sepsis eller septisk shock.
- ▶ Den hyperdynamiske fase af sepsis er øget renal blodgennemstrømning, der kan resultere i forøget renal udskillelse (ARC) af lægemidler herunder antibiotika.
- ▶ ARC fører ofte til underdosering af antibiotika i de tidlige faser af sepsis – de faser, hvor patienterne har mest brug for antibiotika.
- ▶ ARC er et væsentligt begreb ved systemisk inflammatorisk respons-syndrom, og vi har derfor beskrevet begrebet i denne artikel for at øge kendskabet hertil. Vi foreslår, at initial antibiotikadosering ved sepsis baseres på en individuel beregning for at kompensere for effekten af ARC hos patienten.

virksomt antibiotikum, kan C_{max} eller tiden, hvor antibiotikadoseringen er $> MIC$, blive kritisk lav. Det er vigtigt at opnå serumkoncentrationer, der giver tilstrækkelige koncentrationer i infektionsfokus for bakteræmien og ikke kun i blodet. Ved ARC med over 100% øgning af den renale udskilleleshastighed er det således vigtigt at være opmærksom på, at det kan være nødvendigt at øge dosis betragteligt.

TERAPEUTISK ANTIBIOTIKAMONITORERING

Terapeutisk antibiotikakonzentrationsmonitorering sikrer ikke, at den initiale dosering er sufficient, og er ofte kun tilgængeligt for få antibiotika (aminoglykosider og vancomycin). Desuden ændrer kritisk syge patienters tilstand sig hurtigt med deraf følgende behov for dosisjusteringer, der heller ikke kan afvente resultaterne af sådanne målinger [18]. Den inficerende mikroorganisme kendes som regel ikke ved behandlingens start, og man kan derfor ikke dosisjustere efter MIC-værdier.

Den bedste fremgangsmåde er derfor at undgå at underdosere antibiotika til kritisk syge patienter, hvor man har mistanke om infektion. De fleste antibiotika har et højt terapeutisk indeks og ved aminoglykosider, vancomycin og colistin er bivirkningsrisikoen lille under de første par dages behandling, hvor effekten er afgørende for at opnå infektionskontrol. Herefter kan dosis justeres vejledt af koncentrations- og organfunktionsmålinger. Tæt kontrol af organfunktionerne og den hyperdynamiske fase er således væsentligt for at monitorere perioden, hvor antibiotikadoserne bør øges, og hvornår doserne evt. bør reduceres. Aminoglykosid-

dosering, hvor hele døgndosis gives som en stor dosis, blev indført for at nedsætte bivirkningerne, men den imødekommer også behovet for større initialdosis. Det samme gælder for colistin. Vancomycin kan doseres højere, end det normalt anbefales, og man kan give en såkaldt mætningsdosis for at sikre et tilstrækkeligt antibiotikaniveau tidligt. Andre muligheder er kontinuerlige infusioner eller forlænget infusion af betalactam-antibiotika og måske også vancomycin [14].

SÆRLIGE FORHOLD VED GRAVIDITET

Ved truende sepsis hos gravide, der er tæt på terminen, er situationen yderligere kompliceret, da fosteret og fostervandet er et særligt farmakokinetisk kompartment, hvor det er vanskeligt at opnå tilstrækkelige antibiotikakonzentrationer.

Den gravide har ved fødslen 4-5 l ekstra væske tilknyttet fosteret afhængigt af dettes vægt. Den gravides distributionsvolumen for f.eks. et cefalosporinantibiotikum er øget fra 7 l til 12 l, og den glomerulære filtrationsrate er øget med 50% allerede fra første trimester og fortsætter med at stige frem til uge 37. Da infektionerne kommer fra vagina gennem livmoderhalsens *mucus plug* til amnionvæsken og derfra spredes til fosteret og gennem amnionhinden til livmodervævet, skal antibiotikabehandling sikre tilstrækkelige koncentrationer hurtigt nok i amnionvæsken, fosteret og livmodervævet. Der er en koncentrationsgradient fra den gravides blod til fosteret og derfra til amnionvæsken, der hovedsageligt (for fem sjettedeles vedkommende) dannes fra fosterets urin og i mindre grad fra fosterets lunger (for en sjettedeles vedkommende) samt i slutningen af graviditeten i ringe grad fra livmoderen gennem hinderne. Amnionvæsken fjernes ligeligt gennem absorption over amnionmembranen og ved, at fosteret sluger den. Der er derfor en forsinkelse, som bliver meget større ved hydramnios, før tilstrækkelig høj antibiotikakonzentration kan opnås i amnionvæsken. Adækvat PK/PD af aminoglykosider (koncentrationsafhængigt drab af bakterier) er meget vanskeligt at opnå, mens betalactamantibiotika (tidsafhængigt drab) kan opnås ved tilstrækkelig hyppig og høj dosering. Det er derfor også her nødvendigt med øget dosering og/eller øget hyppighed af dosering af antibiotika for at opnå infektionskontrol hurtigst muligt. Ved brug af betalactam- og carbapenemantibiotika skal der gives en ekstra dosis mellem de to første standarddoser.

PRAKTISK HÅNDTERING OG KONKLUSION

En European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-studiegruppe anbefaler følgende praktiske fremgangsmåde: 1) Tag prøver til mikrobiologisk diagnose, 2) vurder patientens fysiologiske status (vægt, køn, kreatinin-clearance, S-albuminkonzentration, væskebalance og evt. ekstrakorporal cirku-

lation), 3) estimer første dosering ud fra førnævnte, 4) giv antibiotika i den besluttede dosis, og 5) tag blodprøver til måling af koncentrationer af antibiotika i blodet [18].

En praktisk tilgang til dosering af empirisk antibiotika hos en normalvægtig septisk præget patient med mulig ARC (SIRS-kriterier opfyldt, ekstra væske givet, perifere ødemer, ikke nyresyg eller påvist nyrepåvirkning) er flg.: 1) Tag relevante prøver til mikrobiologiske undersøgelser, 2) overvej forøget initialdosering af anbefalet antibiotikabehandling, 3) overvej, om øgning i døgndosis er indiceret, og om denne øgning skal opnås gennem hyppigere dosering eller kontinuerlig infusion (f.eks. ekstra betalactamdosering mellem første og anden dosering) eller øgning i enkelt doseringen (f.eks. aminoglykosid). Genovervej og juster dagligt under hensyntagen til nyrefunktionen, 4) tag stilling til fokus som f.eks. centralnervesystemet, der kræver højere dosering, 5) estimer $24t\ CL_{Cr}$ mhp. fortsat vurdering af eventuel ARC, 6) vurder regelmæssigt fokuskontrol, f.eks. klinisk vurdering og monitorering af inflammationsvariable eller organdysfunktionsvurdering, f.eks. monitorering af arteriel ilttension/inspiratorisk iltfraktion-ratio ved pneumoni, 7) ved daglig beregning af SOFA-score, vil faldende score alt andet lige tyde på øget fokuskontrol og 8) brug kombinationsterapi for over 95% af mulige potentielle inficerende mikroorganismer i pågældende fokus om muligt. Brug kombination med lipofile antibiotika, da disse kun påvirkes lidt af ARC (Tabel 1).

Som ovenstående har vist, er kendskab til ARC og til de specielle forhold ved sepsis ved slutningen af graviditeten vigtigt for alle læger, der behandler patienter med sepsis, så underdosering af antibiotika undgås. Ud over ændrede doseringer vil bedre muligheder for koncentrationmålinger i realtid muligvis blive en del af antibiotikabehandlingen af patienter med sepsis.

SUMMARY

Claus Moser, Tom Hartvig, Jens Schierbeck & Niels Høiby:
Augmented renal clearance of antibiotics may lead to inadequate dosings for patients with sepsis
Ugeskr Læger 2016;178:V05150426

Early, relevant antibiotic treatment is of pivotal significance for survival for patients with sepsis. Recent reports reveal, that critically ill patients may need substantially higher dosing of antibiotics than the usual standards. The background is the newly described augmented renal clearance (ARC), which can be observed in critically ill patients with sepsis. ARC results in significantly reduced antibiotic concentrations in patients with sepsis and can potentially have fatal consequences. The purpose of this paper is to make medical doctors aware of the phenomenon and to compensate for the increased antibiotic clearance.

KORRESPONDANCE: Claus Moser. E-mail: moser@dadnet.dk

ANTAGET: 9. december 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. marts 2016

En fuldstændig referenceliste kan fås ved henvendelse til den korresponderende forfatter.

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Vincent JL, Opal SM, Marshall JC et al. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013;381:774-5.
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 2013;369:840-51.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42:1749-55.
- Kumar A, Zarychanski R, Light B et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1773-85.
- Moser C, Elung-Jensen T, Høiby N. Nye retningslinier for antibiotikadosering til patienter med nedsat nyrefunktion. *Ugeskr Læger* 2008;170:629-32.
- Levy B. Epinephrine in septic shock: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Crit Care Med* 2003;31:1866-7.
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 2013;369:2063.
- Klein Klouwenberg PM, Ong DS, Bonten MJ et al. Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria. *Intens Care Med* 2012;38:811-9.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995;273:117-23.
- Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010;304:1787-94.
- Udy AA, Roberts JA, Boots RJ et al. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:1-16.
- Carlier M, Carrette S, Roberts JA et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care* 2013;17: R84.
- Baptista JP, Sousa E, Martins PJ et al. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:420-3.
- Shimamoto Y, Fukuda T, Tanaka K et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis. *Intens Care Med* 2013;39:1247-52.
- Carlier M, Noe M, Roberts JA et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of cefuroxime in critically ill patients: non-standard dosing approaches are required to achieve therapeutic exposures. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2797-803.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14:498-509.
- Roberts JA, Paul SK, Akova M et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014;58:1072-83.
- Huttner A, von Dach E, Renzoni A et al. Augmented renal clearance, low beta-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:385-92.
- Høiby N, Pers C, Johansen HK et al. Excretion of beta-lactam antibiotics in sweat – a neglected mechanism for development of antibiotic resistance? *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2855-7.
- Udy AA, Lipman J, Jarrett P et al. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care* 2015;19:28.
- Tröger U, Drust A, Martens-Lobenhoffer J et al. Decreased meropenem levels in intensive care unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:370-2.
- Udy AA, Roberts JA, Shorr AF et al. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Crit Care* 2013;17:R35.
- Zimmermann JB, Horscht JJ, Weigand MA et al. Patients enrolled in randomised clinical trials are not representative of critically ill patients in

- clinical practice: observational study focus on tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:436-42.
25. Ong CT, Tessier PR, Li C et al. Comparative in vivo efficacy of meropenem, imipenem, and cefepime against *Pseudomonas aeruginosa* expressing MexA-MexB-OprM efflux pumps. *Diag Microb Infect Dis* 2007;57:153-61.
 26. Ariano RE, Nyhlen A, Donnelly JP et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann Pharmacotherap* 2005;39:32-8.
 27. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10, 11-2.
 28. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:345-51.
 29. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F et al. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Internal Med* 2002;162:25-32.
 30. Zelenitsky SA, Ariano RE. Support for higher ciprofloxacin AUC 24/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1725-32.