

Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques : une aide à la prescription efficace

P. M. Tulkens

Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire
Université Catholique de Louvain (UCL), Brussels, Belgium

International Society of Anti-infective Pharmacology



**Groupe local d'Etude
de la Médecine (GLEM)
Flémalle -- 21 juin 2001**

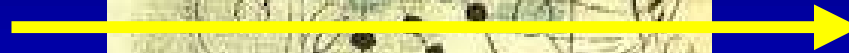


www.md.ucl.ac.be/facm

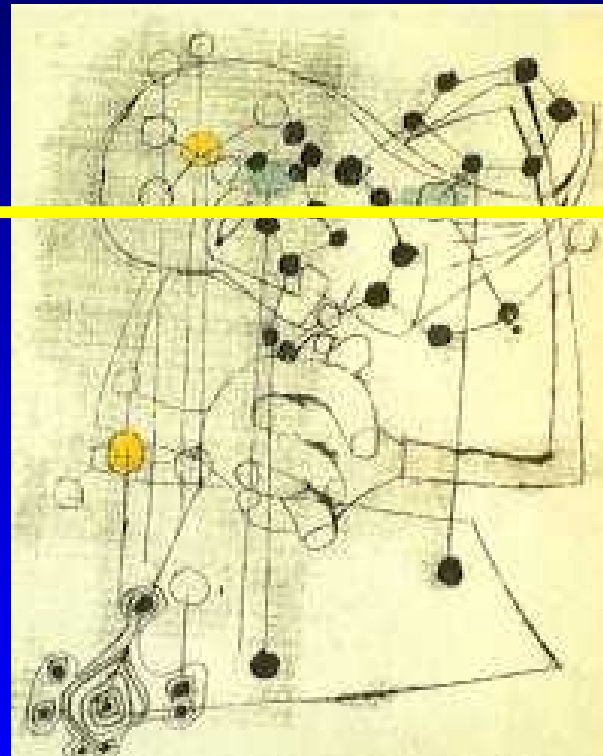
www.isap.org

Bien utiliser un antibiotique : quel est le problème fondamental ?

molecule



man



"Scientist" by Ben Shahn
New Jersey State Museum,
Trenton, N.J.

L'antibiotique idéal ...

la
molecule

Solutions
claires et
brillantes

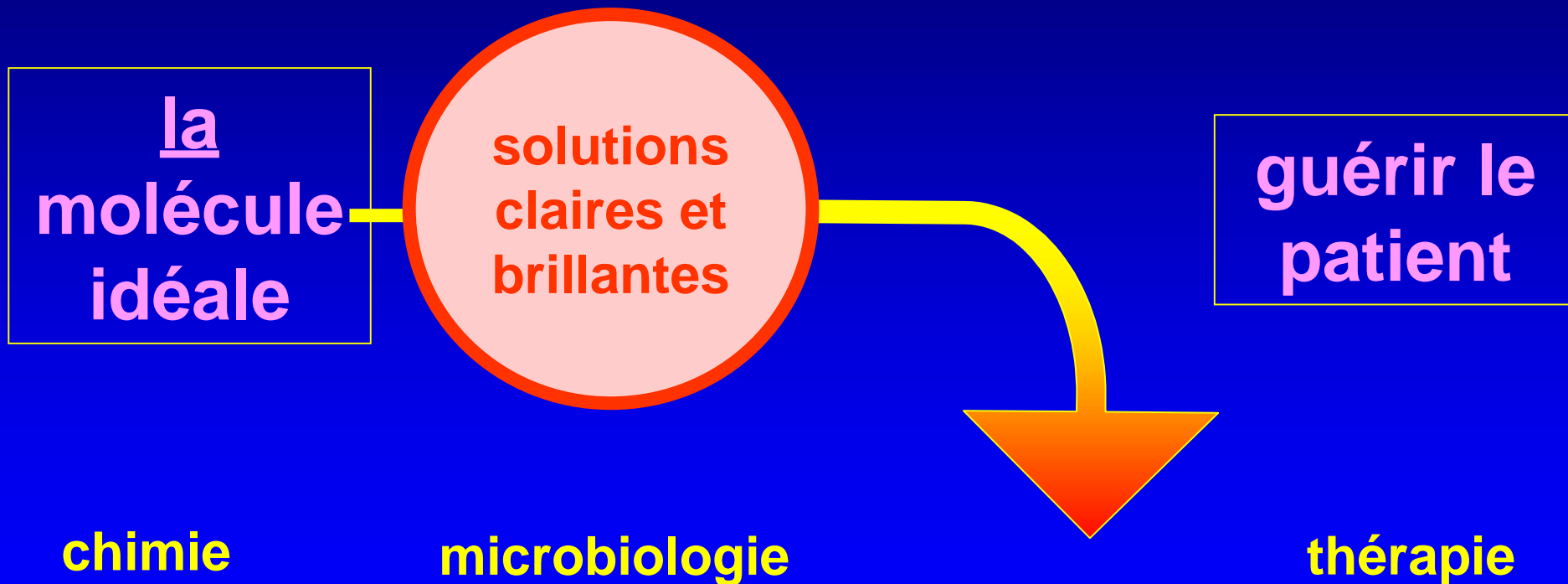
guérir le
patient

chimie

microbiologie

thérapie

Est-il toujours idéal ?



Principales causes d'échec antibiotique...

• Faux échecs

- diagnostic erroné
- maladie sous-jacente non influencée par les antibiotiques
- manque de patience injustifié
- inactivation de l'antibiotique

• Echecs dus au patient

- observance insuffisante (au sens large)
- voie d'administration inadaptée (au sens large)
- sujets immunodéprimés

• Echecs pharmacologiques

– **quantité insuffisante de médicament**

– **ignorance des paramètres pharmacodynamiques**

– inactivation *in situ* ou manque de drainage

• Echecs liés au micro-organisme

– erreur sur le pathogène

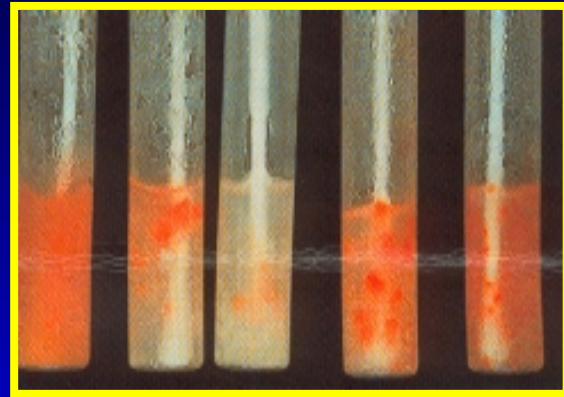
– **résistance acquise pendant le traitement**

– **activité bactericide insuffisante
persistance bactérienne**

– effet inoculum

Adapté de J.C. Pechère (*In Schorderet et coll.*, 1988, 1993, 1998

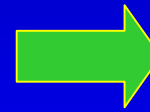
Les méthodes d'évaluation microbiologiques sont (le plus souvent) statiques



identification



sensibilité



Réponse du
laboratoire
au médecin

microbiologiste

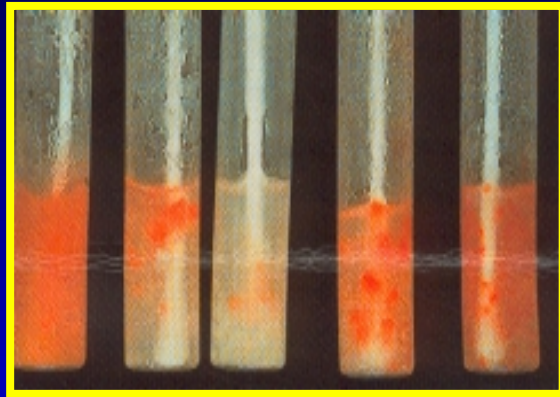
enregistrement

CMI

“Point critique”
(breakpoint)

S - I - R

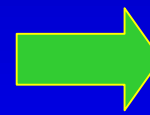
Les méthodes d'évaluation microbiologiques sont (le plus souvent) statiques



identification



sensibilité



CMI

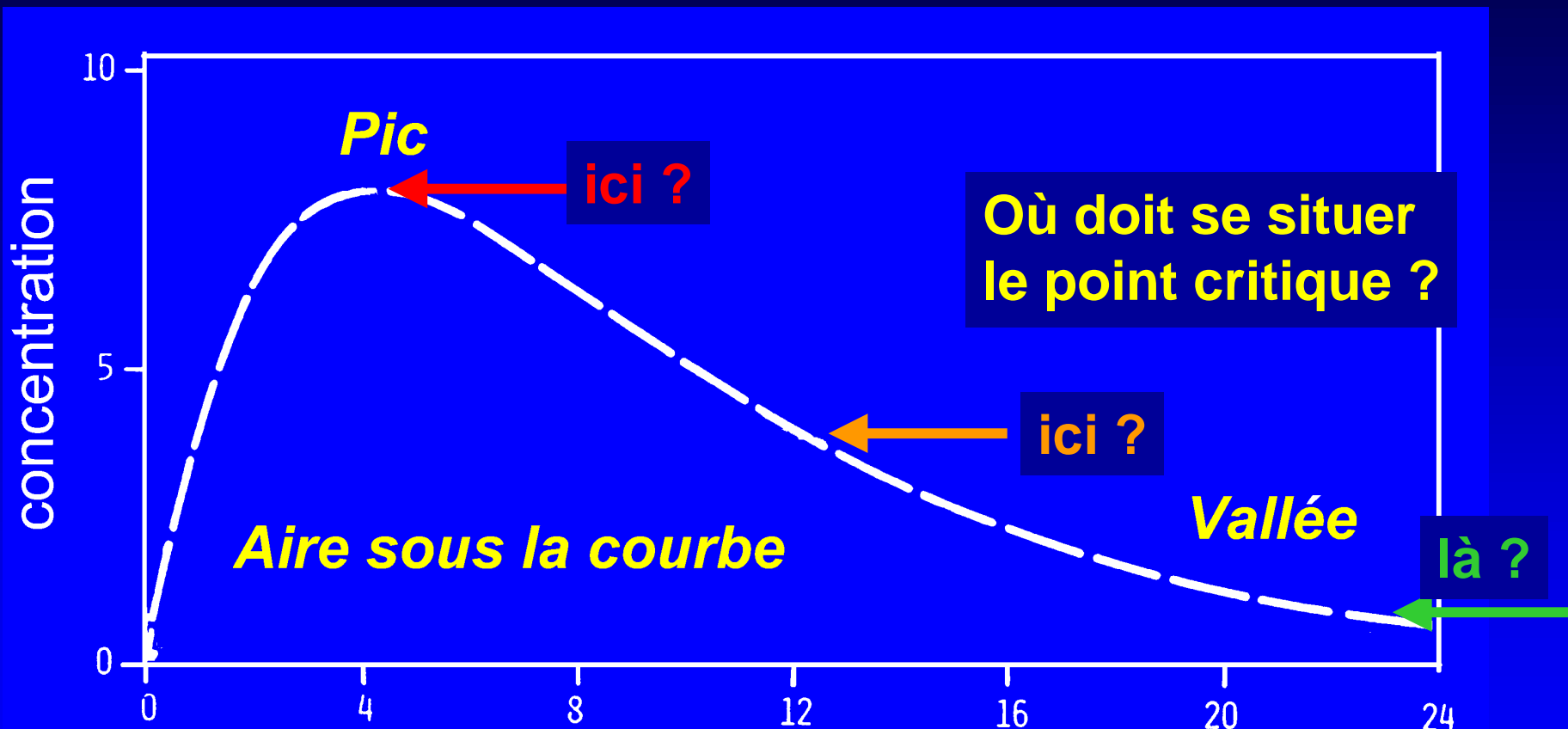
“Point critique”
(breakpoint)

S - I - R



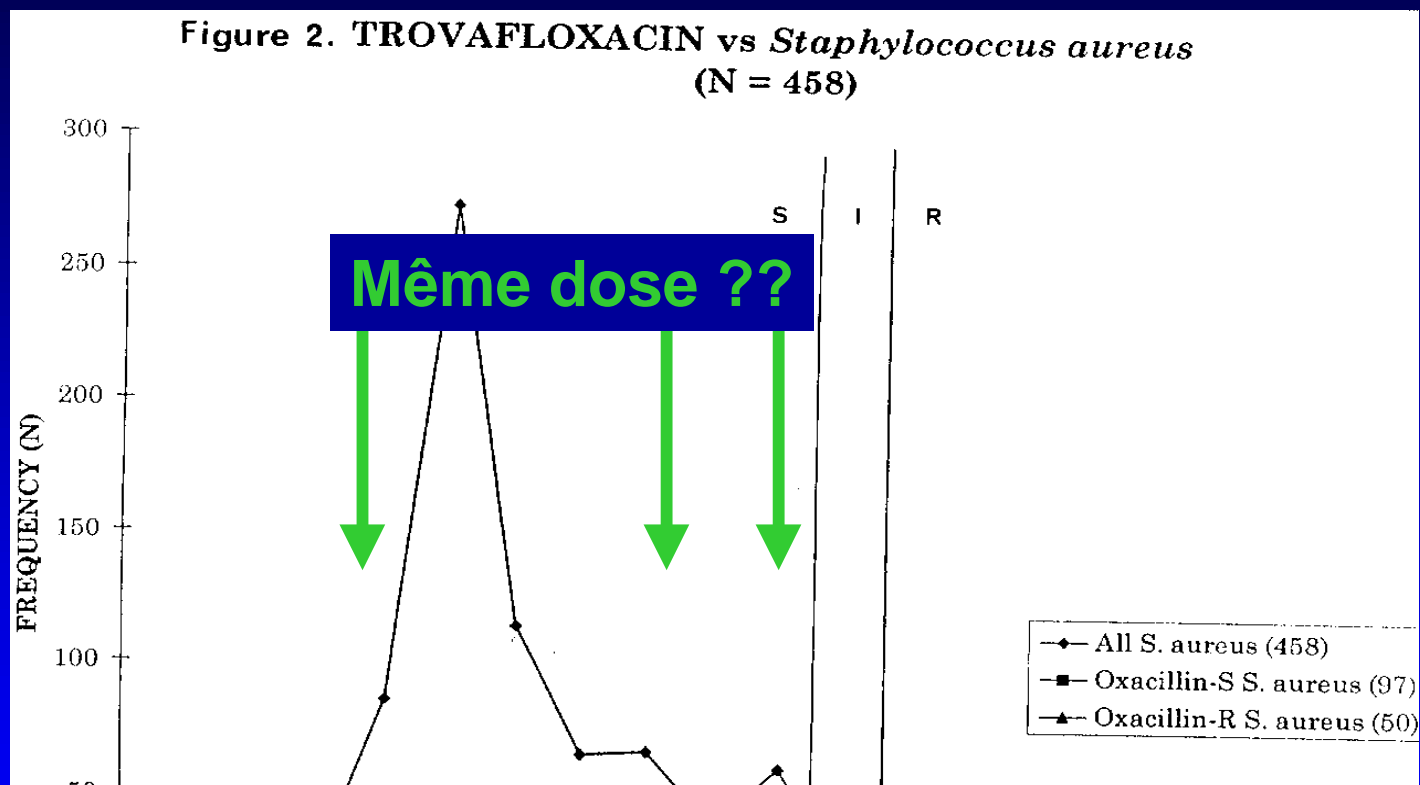
**concentrations
constantes
dans le temps**

Les méthodes statiques sont (souvent) inadaptées pour définir les conditions de sensibilité *in vivo*



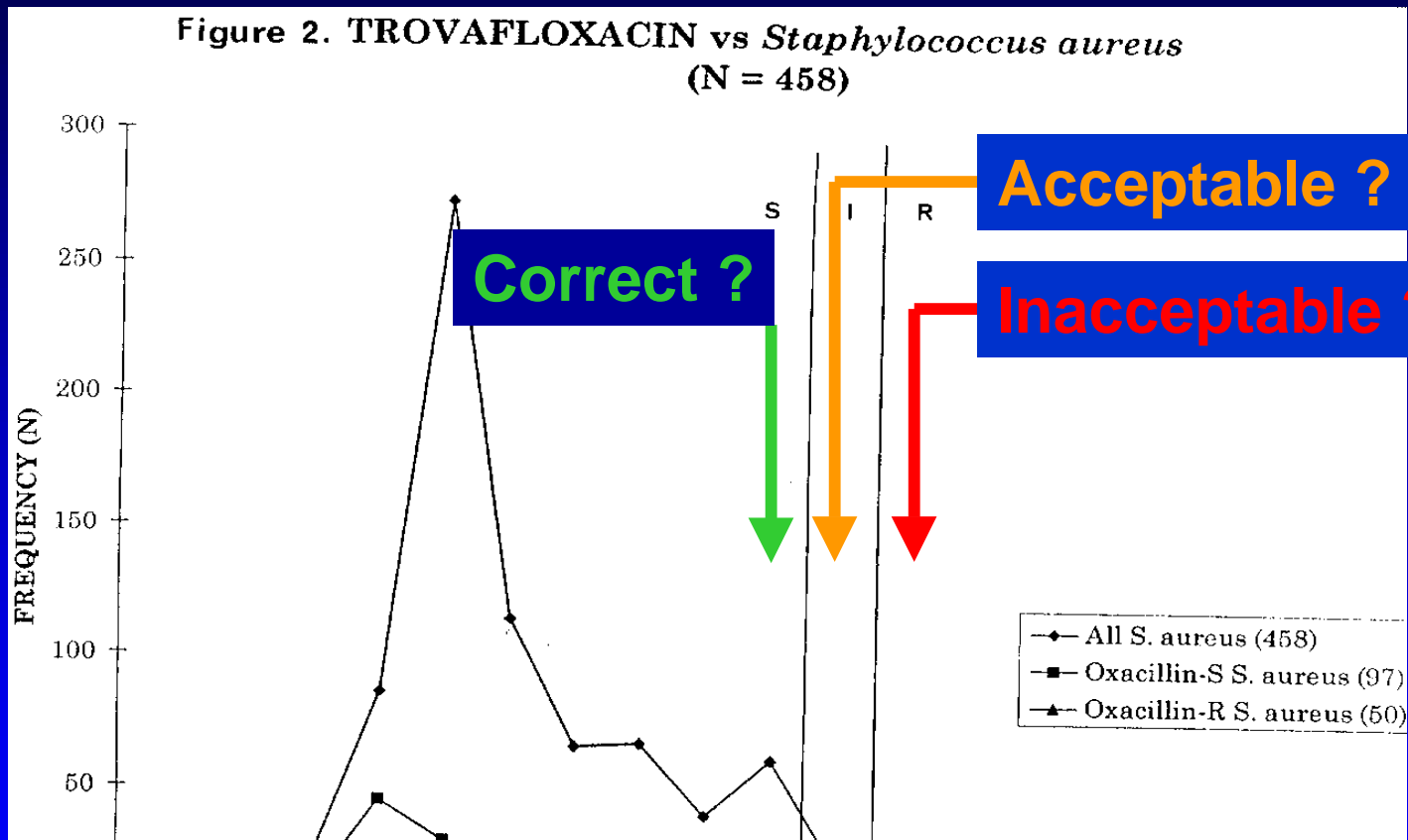
Première difficulté: les points critiques ignorent le caractère dynamique des taux sériques de médicament

La sensibilité des microorganismes suit une fonction continue (potentiellement) complexe



Deuxième difficulté: les points critiques introduisent des limites quantiques (parfois arbitraires) dans ce qui est fondamentalement une distribution continue

S est-il tellement différent de R ?



Troisième difficulté : S, R et I donnent l'illusion d'une certitude de réussite (S) alors que S est très proche de R

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie des AB

- Pharmacocinétique

Ce que l'**hôte** fait avec le médicament ...

- absorption
- métabolisme
- élimination

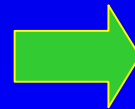


C_{max}
ASC
demi-vie

- Pharmacodynamie

Ce que le médicament fait au **micro-organisme** ...

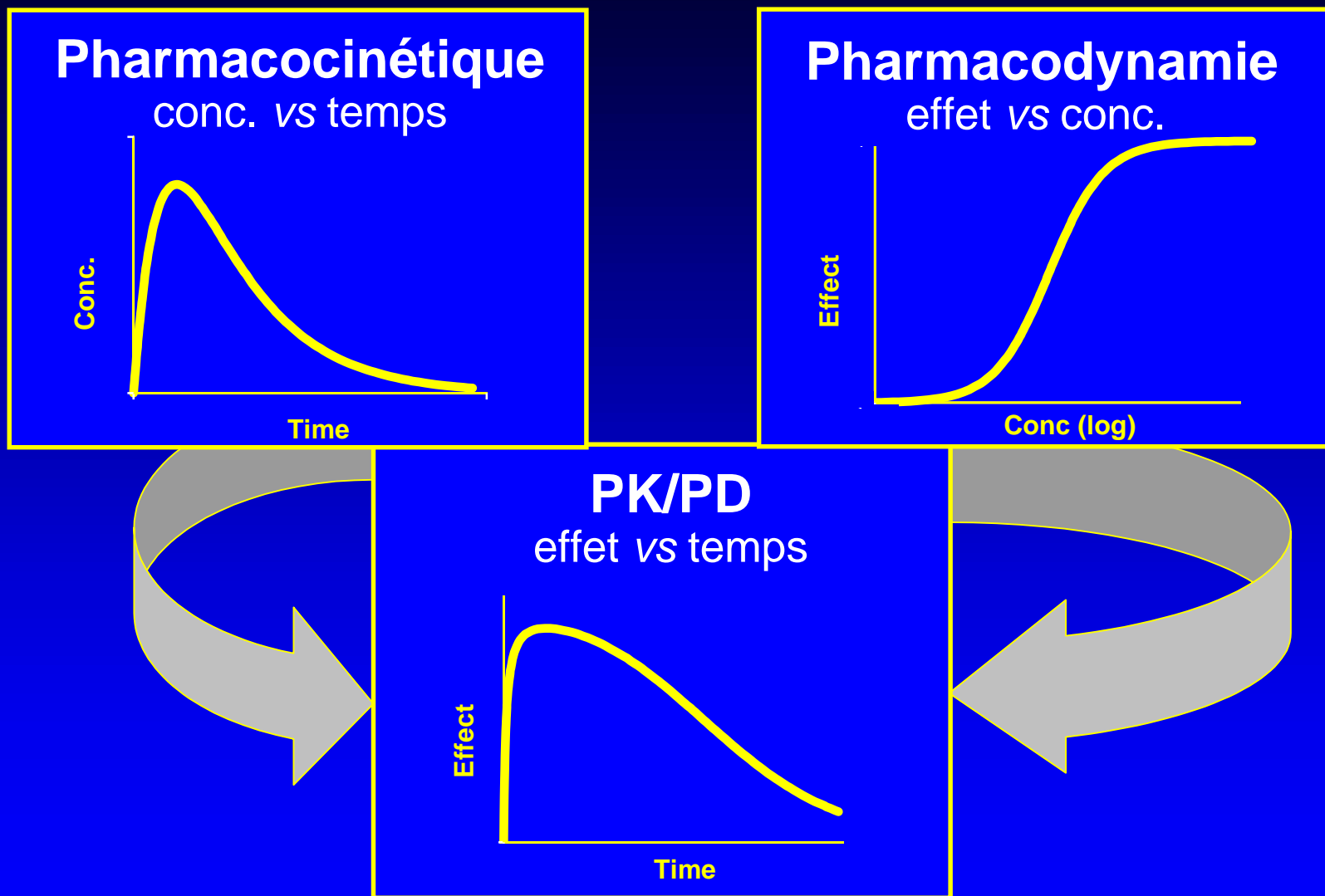
- effets directs
- effets post-exposition
- sélection / induction



E_{max} ,
vitesse de bactéricidie...
PAE, PASME, ...
résistance

Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)

De la pharmacocinétique à la pharmacodynamie ...



Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie dans le processus de développement et d'enregistrement du médicament

La combinaison et l'intégration des données

- des **modèles in vitro**,
- des **modèles animaux** bien conçus,
- des études **pharmacocinétiques** obtenues au cours des essais cliniques

permettent de définir de façon approfondie
quels sont les paramètres d'**exposition au médicament** qui

- sont le plus liés aux résultats thérapeutiques (**succès** autant qu'**échecs** !!)
- permettent de prédire et de quantifier les **risques de toxicité**

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie et efficacité / toxicité ?

- Recherche sur Medline réalisée le 25 avril, 2001 sur :
 - pharmacodynamics, *and*
 - pharmacokinetics, *and*
 - efficacy or toxicity, *and*
 - antibiotic*

 534 references...

**PK/PD et
développement
du médicament**

**Le point
de vue de
la FDA**

The screenshot shows a Netscape browser window with the title "PK/PD - Potential Benefits - Netscape". The address bar shows the URL "www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/sld007.htm". The main content area displays a blue slide with the following text:

PK/PD - Potential Benefits

- Facilitate Early Selection of Lead Drug Candidate (e.g., Pre-Clinical Screening)
- Select Appropriate Dosage Regimen (e.g., Phase 1/2)
- Better Understand Clinical / Microbiological Outcome (e.g., Phase 3)
- More Efficient Drug Development Program

At the bottom left of the slide, it says "July 1998". At the bottom right, there is a small number "7". The browser's status bar at the bottom shows the URL "http://www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/sld008.htm".

<http://www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/index.htm>

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie et résistance aux antibiotiques...

“**Inadequate dosing** of antibiotics is probably an important reason for misuse and **subsequent risk of resistance**.

A recommendation on proper dosing regimens for different infections would be an important part of a comprehensive strategy.

The possibility to produce such a **dose recommendation based on pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations** will be further investigated in one of the CPMP working parties...”

EMA discussion paper on Antimicrobial resistance,
January 3, 1999 -- EMA/9880/99



**PK/PD et
développement
du médicament**

**Le point
de vue de
l'EMA**

ema The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 16 December 1999
CPMP/EWP/2655/99 draft 4

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)**

**POINTS TO CONSIDER ON PHARMACOKINETICS AND
PHARMACODYNAMICS IN THE DEVELOPMENT OF
ANTIBACTERIAL MEDICINAL PRODUCTS**

1 of 8 8,26 x 11,69 in

<http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EWP/265599en.pdf>
<http://www.isap.org/1999/Uppsala/intro.htm>

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie et résistance ?

- Recherche sur Medline réalisée le 25 avril, 2001 sur :
 - pharmacodynamics, *and*
 - pharmacokinetics, *and*
 - resistance, *and*
 - antibiotic*

 1756 references...

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie : quels sont les buts ?

- **Efficacité:** définir de façon prospective
 - la ou les doses journalières qui **seront** efficaces
 - le schéma optimal d'administration;
 - le risque d'échec par résistance
- **Absence ou minimisation des effets indésirables:**
 - caractéristiques de la capture par les organes cibles
 - influence des phénomènes de réparation
- **Prevention de la résistance**
 - risques associés aux doses faibles
 - importance de la vitesse de bactéricidie
 - synergie potentielle
 - posologies à utiliser en cas de résistance

téicoplanine

aminosides

fluoroquinolones

β -lactames

linezolid

ampicilline x AG

souches GISA

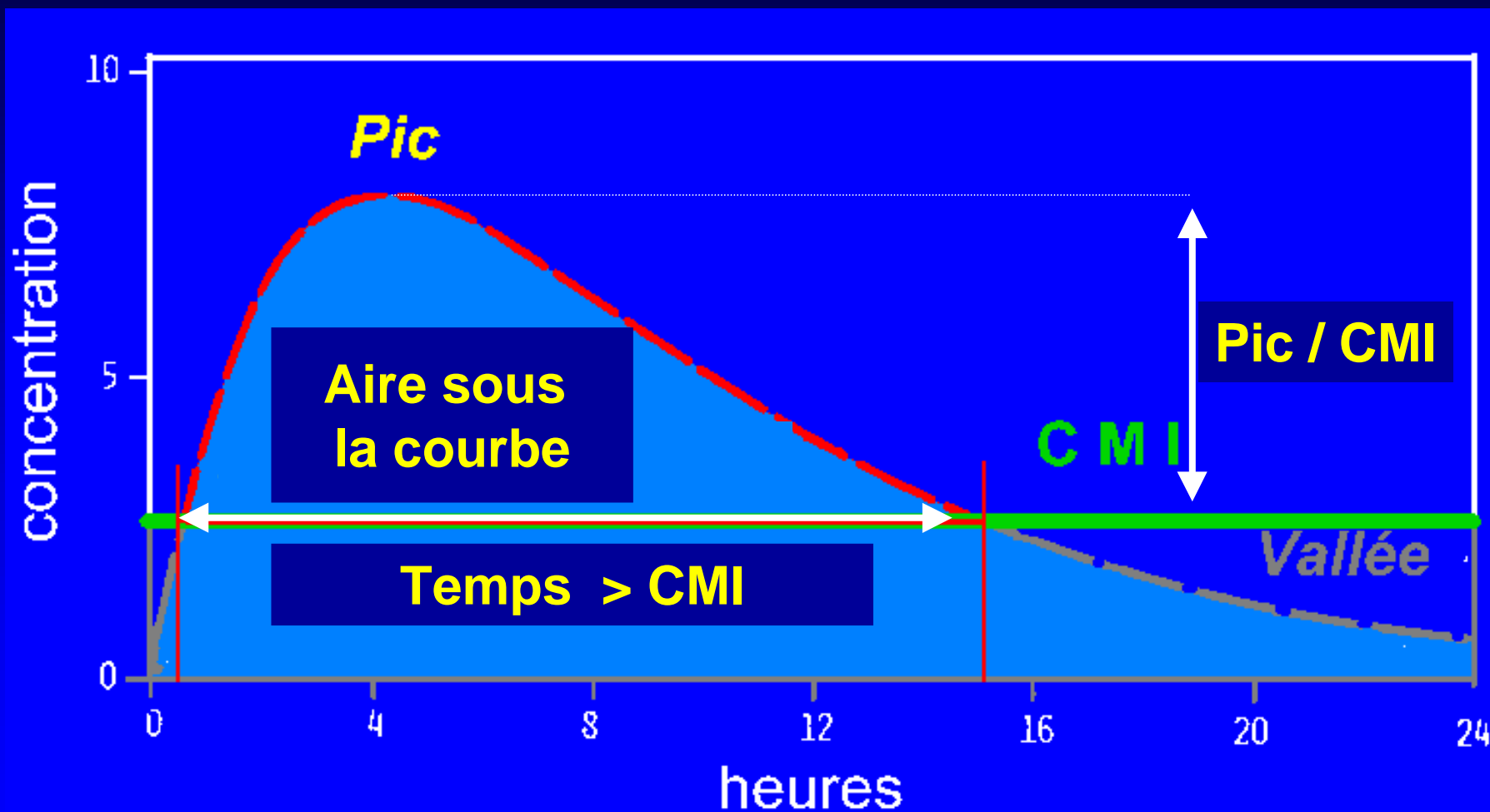
Pharmacocinétique / Pharmacodynamie en 2001 ?

- **Beaucoup d'éléments de base sont acquis et disponibles**
 - **articles de revue**
Craig, Drusano, Schentag, Dalhoff, Zinner, Carbon, ...¹
 - **chapitres de livre**
Mandell, Armstrong, ...
- **les nouvelles molécules sont développées et enregistrées en tenant compte des données PK/PD**
 - moxifloxacine (fluoroquinolone)
 - télithromycine (kétolides)
 - ... **Louvain Médical, 118:43-63, 1999**
- ➔ **Nous devons appliquer les concepts PK/PD aux molécules anciennes ET à celles plus récentes mais introduites sans base PK/PD solide ...**

Paramètres contrôlant l'efficacité

- **concentration (rapport “ pic / CMI ”)**
- **temps “ au-delà de la CMI ”**
- **rapport ASC / CMI (AUC_{24h} / MIC)ratio**
- **effet post-antibiotique et autres effets persistants**
 - effets subinhibiteurs;
 - effets subinhibiteurs post-exposition;
 - effets de sensibilisation aux leucocytes

Pharmacocinétique → Pharmacodynamie



Pour suivre ...

- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que peut (et doit) faire le clinicien ?

Type de “propriétés PK/PD” des antibiotiques

Les antibiotiques actuellement disponibles peuvent être regroupés en 3 groupes montrant, une dépendance prédominante vis-à-vis soit :

- du temps ($T > CMI$)
- du rapport ASC / CMI
- du rapport ASC / CMI **et** du rapport Pic / CMI

Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (1 de 3)

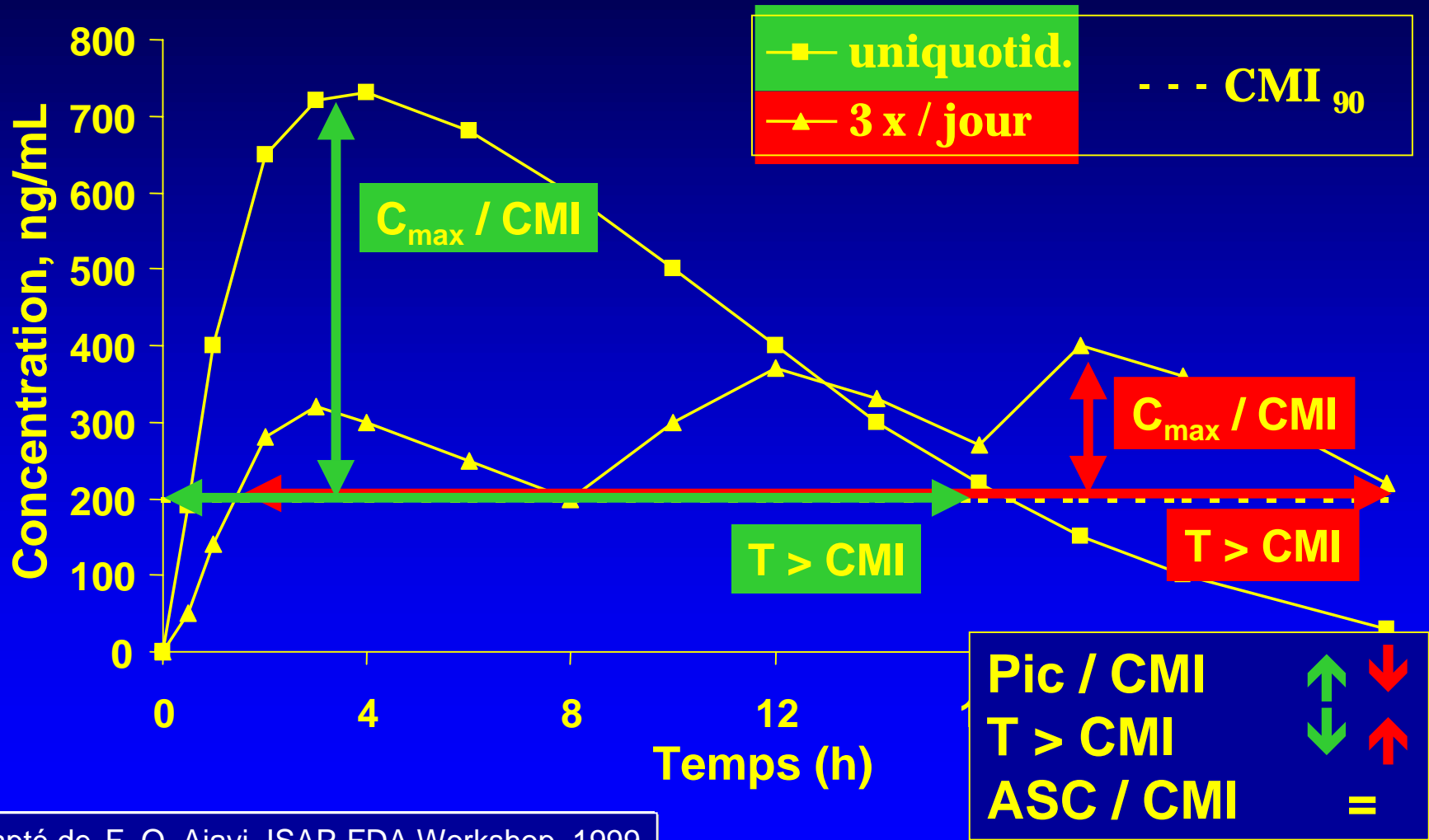
(d'après WA. Craig, 2000)

1. Antibiotiques avec effet **temps-dependent**

- peu ou pas d'effet de la concentration (si $>$ CMI)
- peu ou pas d'effet persistant

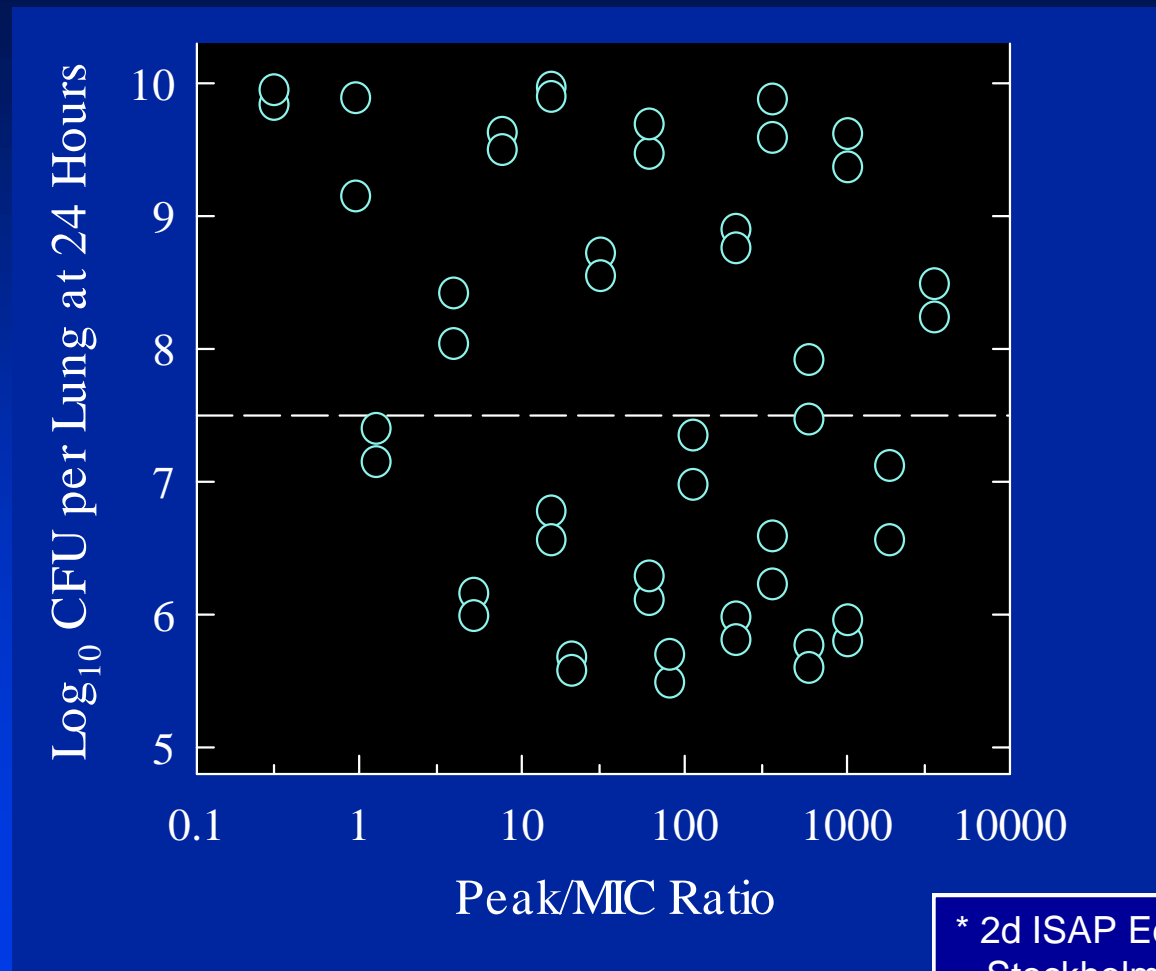
AB	paramètre PK/PD	But
β-lactames clindamycine oxazolidinones macrolides flucytosine	Temps au-delà de la CMI	Maximiser ce temps au-delà de la CMI

Dissocier les co-variables pharmacocinétiques



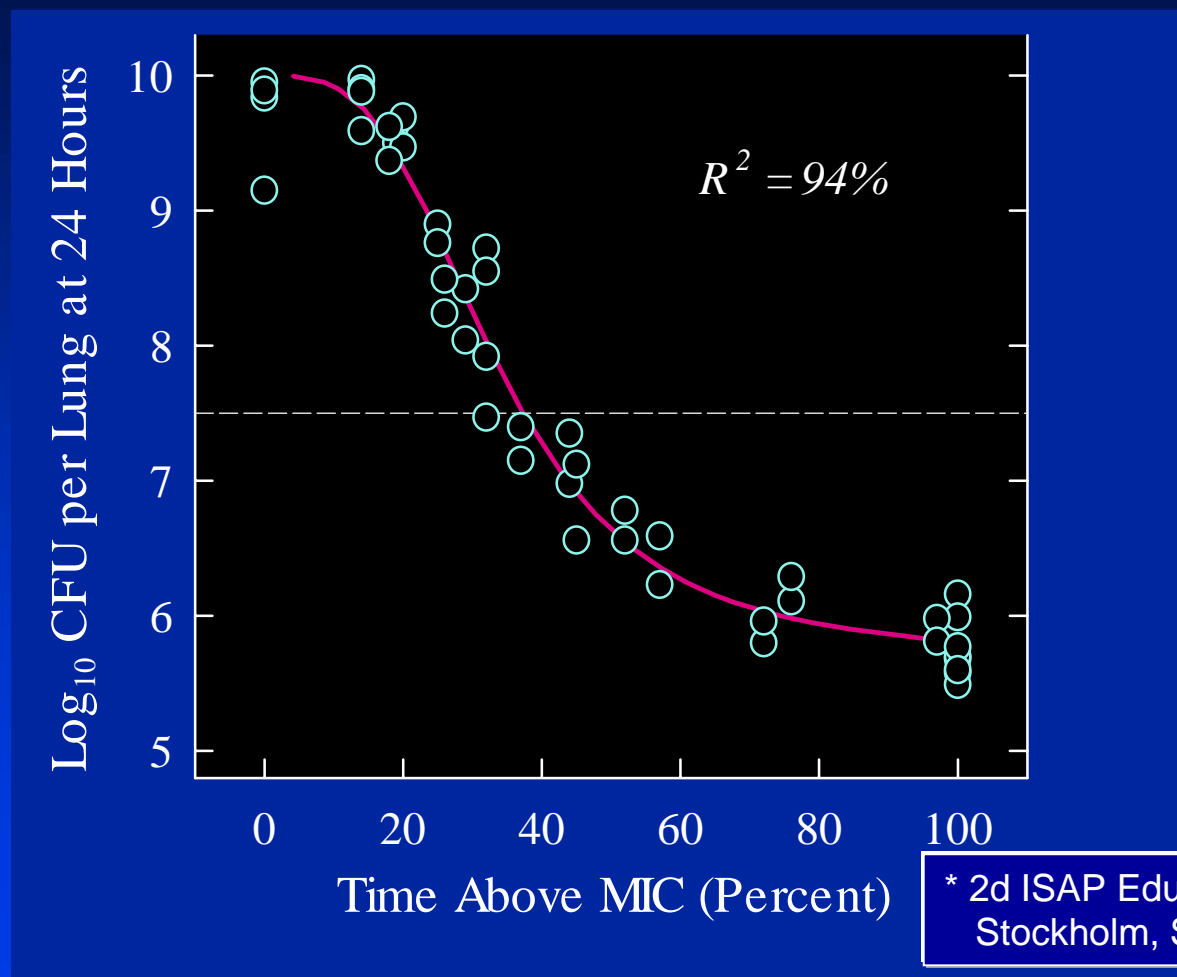
Adapté de F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

Relation entre “pic / CMI” et efficacité du céfotaxime vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* dans un modèle pneumonie murine (d’après W.A. Craig *)

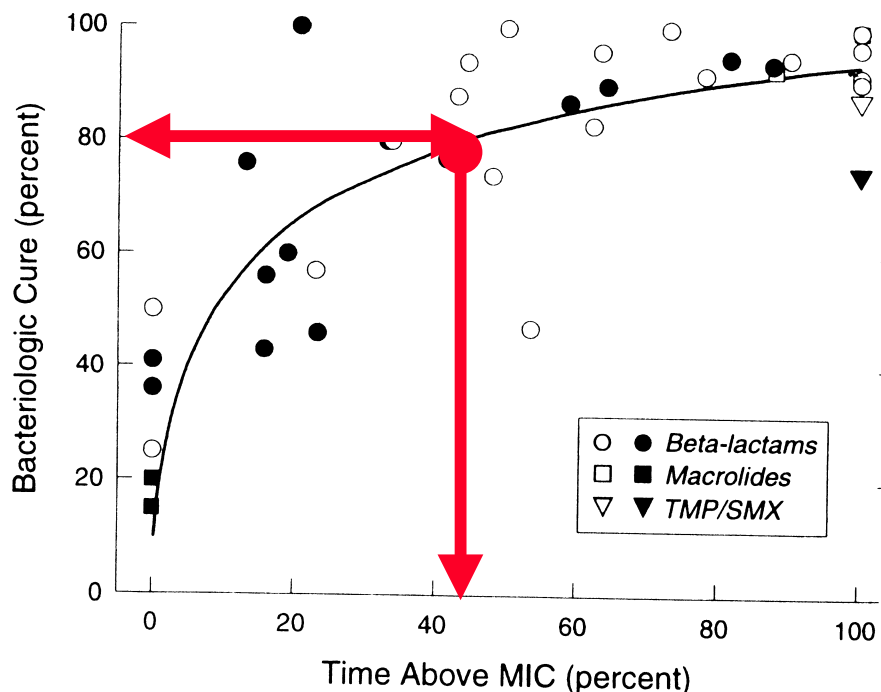


* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Relation entre “ temps > CMI ” et efficacité du céfotaxime vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* dans un modèle pneumonie murine (d'après W.A. Craig *)



Relation entre “temps au-delà de la CMI et efficacité pour les β -lactams, les macrolides et le SFX/TMP dans l’otite moyenne



**Le T > CMI
doit dépasser
50 %**

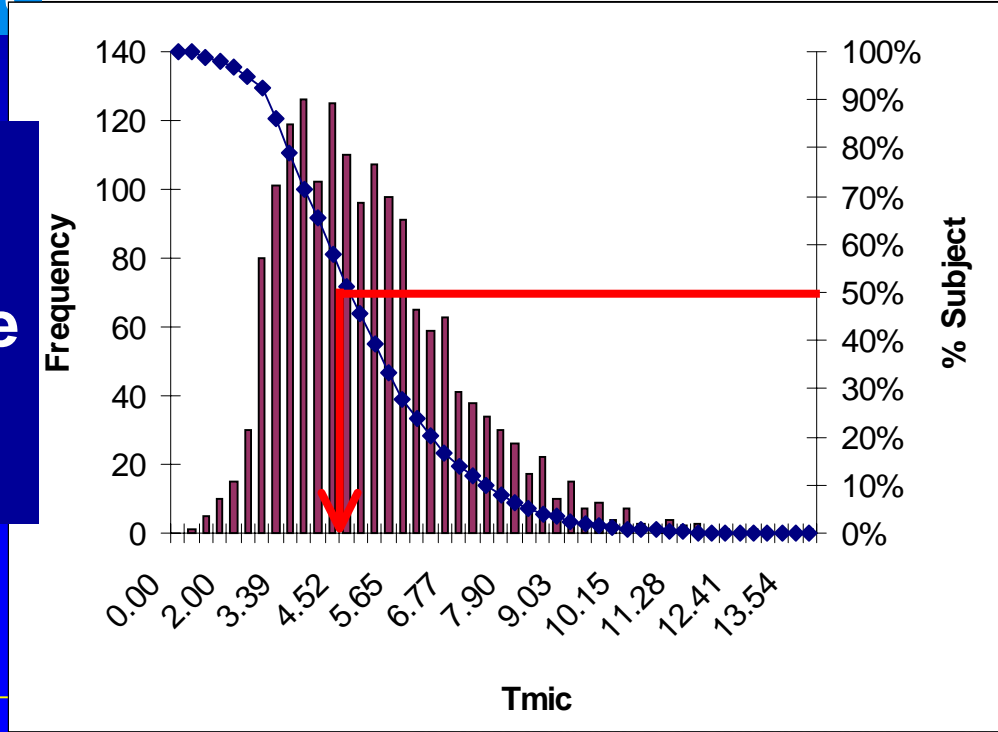
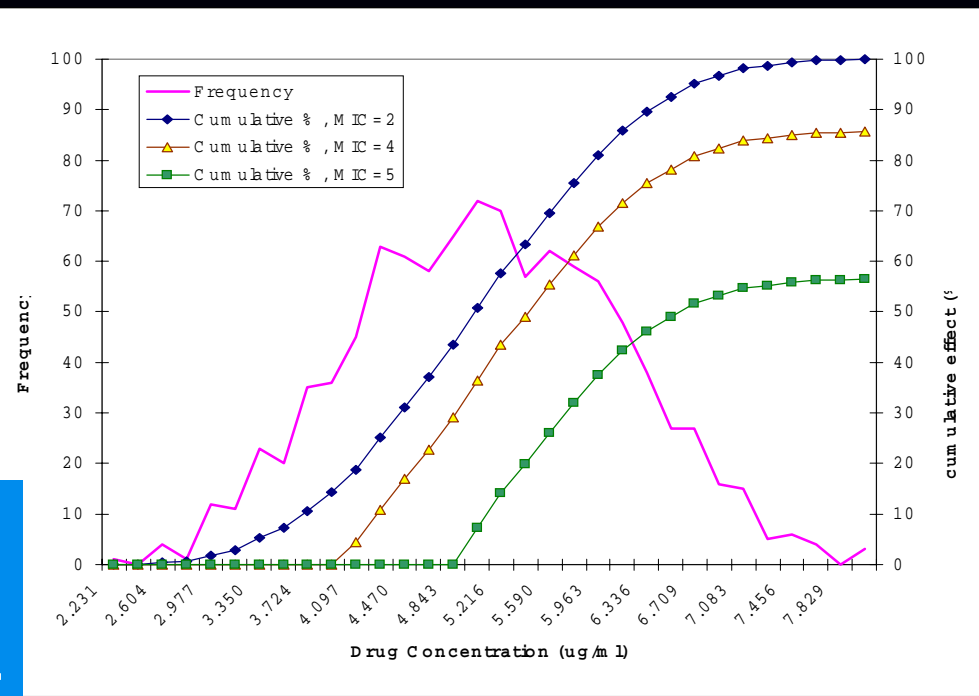
FIG. 1. Relationship between the percentage of time that serum levels exceed the MIC₉₀ and the bacteriologic cure in otitis media caused by *S. pneumoniae* (open symbols) and beta-lactamase-positive and -negative *H. influenzae* (closed symbols). Data available for 10 beta-lactams, 2 macrolides and trimethoprim-sulfamethoxazole. The coefficient of determination was 0.57.

Fréquences cumulatives au niveau d'une population

Fréquence directe et fréquence cumulative d'un effet

Exemple: fréquence directe et fréquence cumulative du "T > MIC" au niveau de la population...

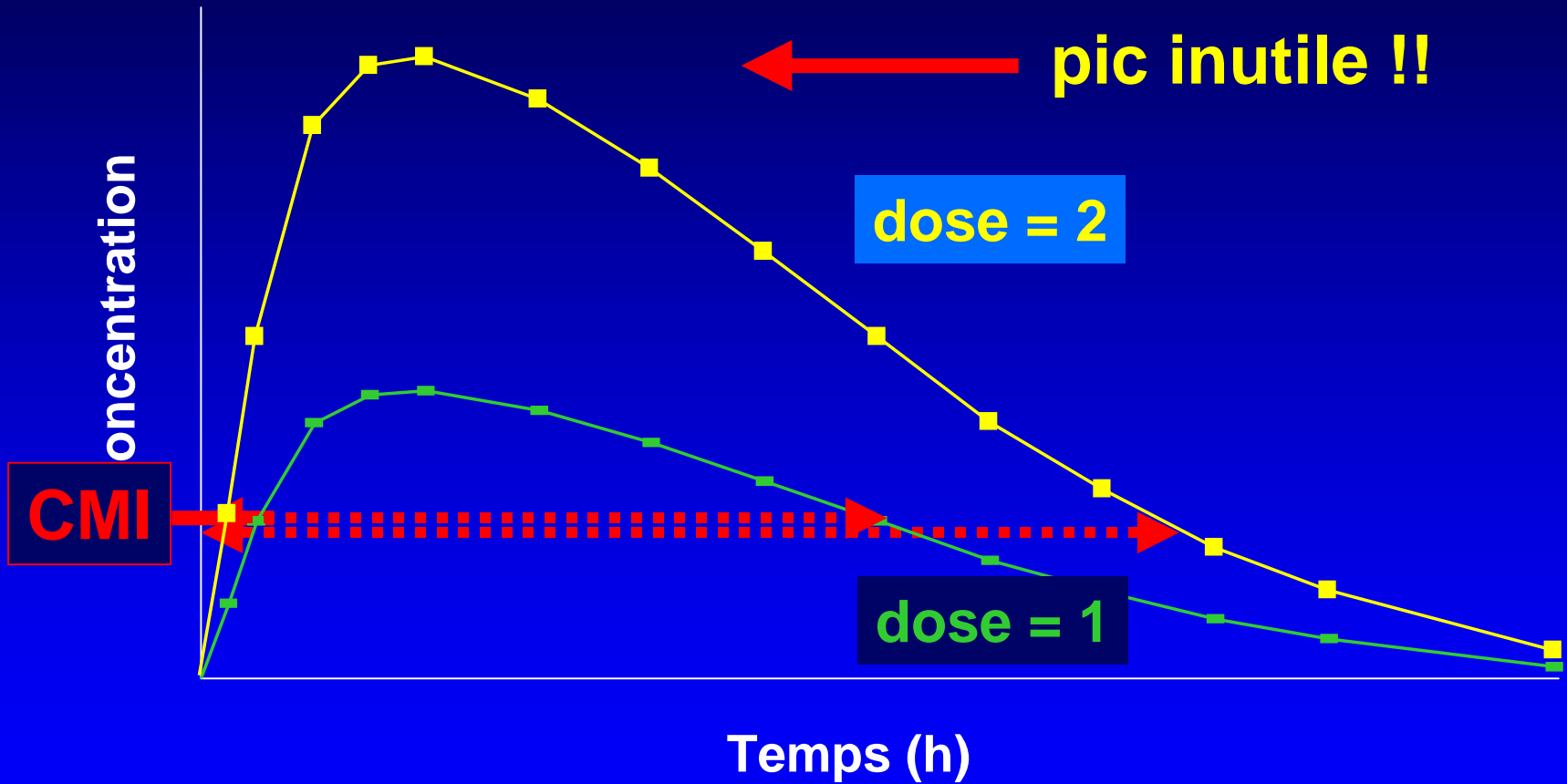
H. Sun, ISAP-FDA Workshop, 1999



Comment obtenir un $T > CMI$?

- Augmenter la dose unitaire ?
- Augmenter la fréquence d'administration ?

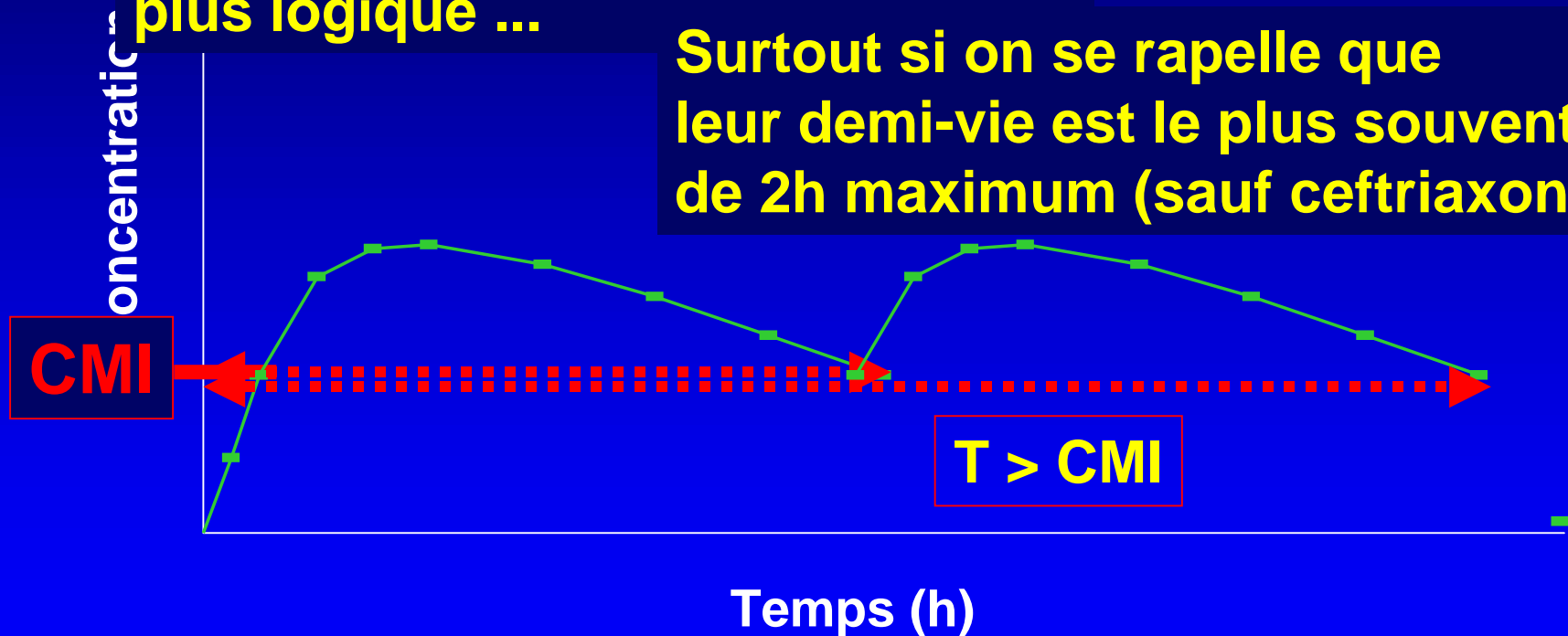
Augmenter la dose unitaire ...



Augmenter la fréquence d'administration ...

L'augmentation de la fréquence d'administration des β -lactames semble une démarche nettement plus logique ...

Surtout si on se rappelle que leur demi-vie est le plus souvent de 2h maximum (sauf ceftriaxone)



β -lactames en infusion continue ?

- forme optimisée d'administration
- possibilité d'obtenir des concentrations stables aux environs de 20 to 40 mg/L

Mais attention ...

- à la stabilité des molécules
 - le noyau β -lactame est intrinsèquement fragile ...
→ temperature !!!
 - incompatibilités avec d'autres molécules devant être également administrées en continu

Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (2 de 3)

(d'après WA. Craig, 2000)

2. Antibiotiques avec **effet temps-dépendent**, pas ou peu d'influence de la concentration, mais des **effets persistants prononcés**

AB	paramètre PK/PD	But
glycopeptides tétracyclines azithromycine streptogramines fluconazole	rapport $ASC_{24\text{ h}} / CMI$	Optimiser la quantité d' AB administré

* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Antibiotiques AUC / MIC - dépendants et résistance

Nous voyons clairement que la résistance aux

- **macrolides**
- **glycopeptides**
- **tétracyclines**

peut être mise en corrélation avec

- **leur bactéricidie lente et très incomplète;**
- **l'usage de doses trop faibles;**
- **leur usage dans des conditions où l'éradication est impossible.**

Antibiotiques AUC / MIC - dépendants et résistance

Exemples:

- **glycopeptides :**
 - éradication d'une colonisation par des MRSA
 - décontamination sélective du tractus digestif
 - traitement en première intention de la colite associée aux antibiotiques
 - applications topiques ou irrigations
- **macrolides**
 - otite moyenne
 - promotion "bon pour toute infection respiratoire"
- **tétracyclines**
 - doses faibles par crainte de toxicité
 - traitement de l'acné

Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (3 de 3)

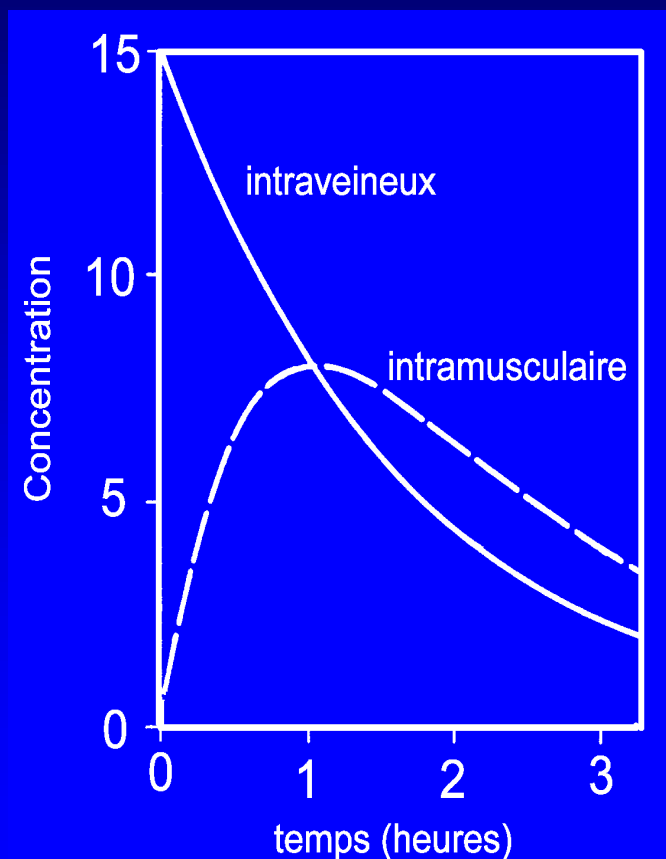
(d'après WA. Craig, 2000)

3. Antibiotiques à **activité bactéricide concentration-dépendante** et doués d'**effets persistants** prolongés (effet postantibiotique)

AB	paramètre PK/PD	But
aminoglycosides fluoroquinolones daptomycin kétolides amphotericin B	Pic et rapport ASC_{24h} / CMI	Optimiser le pic et la quantité de médicament

* 2d ISAP Educational Workshop,
Stockholm, Sweden, 2000

Aminoglycosides : obtenir un pic !



1. Mode d'administration adéquat

➔ administration i.v.

2. Calcul du pic nécessaire

➔ pic minim. = 8 x la CMI

3. Calculer la dose

$$\text{pic} = \text{dose} / Vd$$

➔ dose = pic x Vd

PK / PD en action ...

Aminoglycosides :

Augmenter la dose unitaire pour obtenir le pic nécessaire

$CMI = 1 \text{ mg/L} \Rightarrow C_{\max} = 8 \text{ mg/L} \Rightarrow 3 \text{ mg/kg}$

$CMI = 2 \text{ mg/L} \Rightarrow C_{\max} = 16 \text{ mg/L} \Rightarrow 6 \text{ mg/kg}$

limite pour
G, T, N

$CMI = 4 \text{ mg/L} \Rightarrow C_{\max} = 32 \text{ mg/L} \Rightarrow 15 \text{ mg/kg}$

Limite pour
A, I

PK /PD en action ...

Aminoglycosides: 1ère règle de base...



un organisme avec une CMI < 1 (dans les indications)
sera en principe traitable



l'efficacité risque de d'être faible pour les organismes avec des CMI

- **> 2 pour G, T, N (max. 6 mg/kg)**
- **> 4 pour A, I (max. 15 mg/kg)**

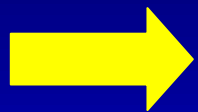


Points critiques "PK / PD" de sécurité

- **G, N, T : 2 µg / ml**
- **A / I : 4 µg / ml**

PK PD en action ...

Aminoglycosides: 2ème règle de base ...



**Administration uniquotidienne
pour réduire la toxicité**

- pic à 1h: 12-18 mg/L pour G, T, N
20-30 mg/L pour A, I

Augmenter l'intervalle

(→ 36h, → 48h)

**en cas d'insuffisance rénale AVANT
de réduire la dose...**

**Once-daily dosing of
aminoglycoside antibiotics**

Fisman, DN; Beth Israel Deaconess
Med Ctr; Div Infect Dis; Harvard
Univ, Sch Publ Hlth, Infectious-
Disease-Clinics-of-North-America.
Jun 2000

Fluoroquinolones : atteindre une ASC **ET** un pic !!

- **Rapport $ASC_{24h} / CMI \geq 125$ ***

(Schentag [pneumonies nosocomiales] et plusieurs modèles dynamiques)

- **Rapport $pic / CMI \geq 10$ ***

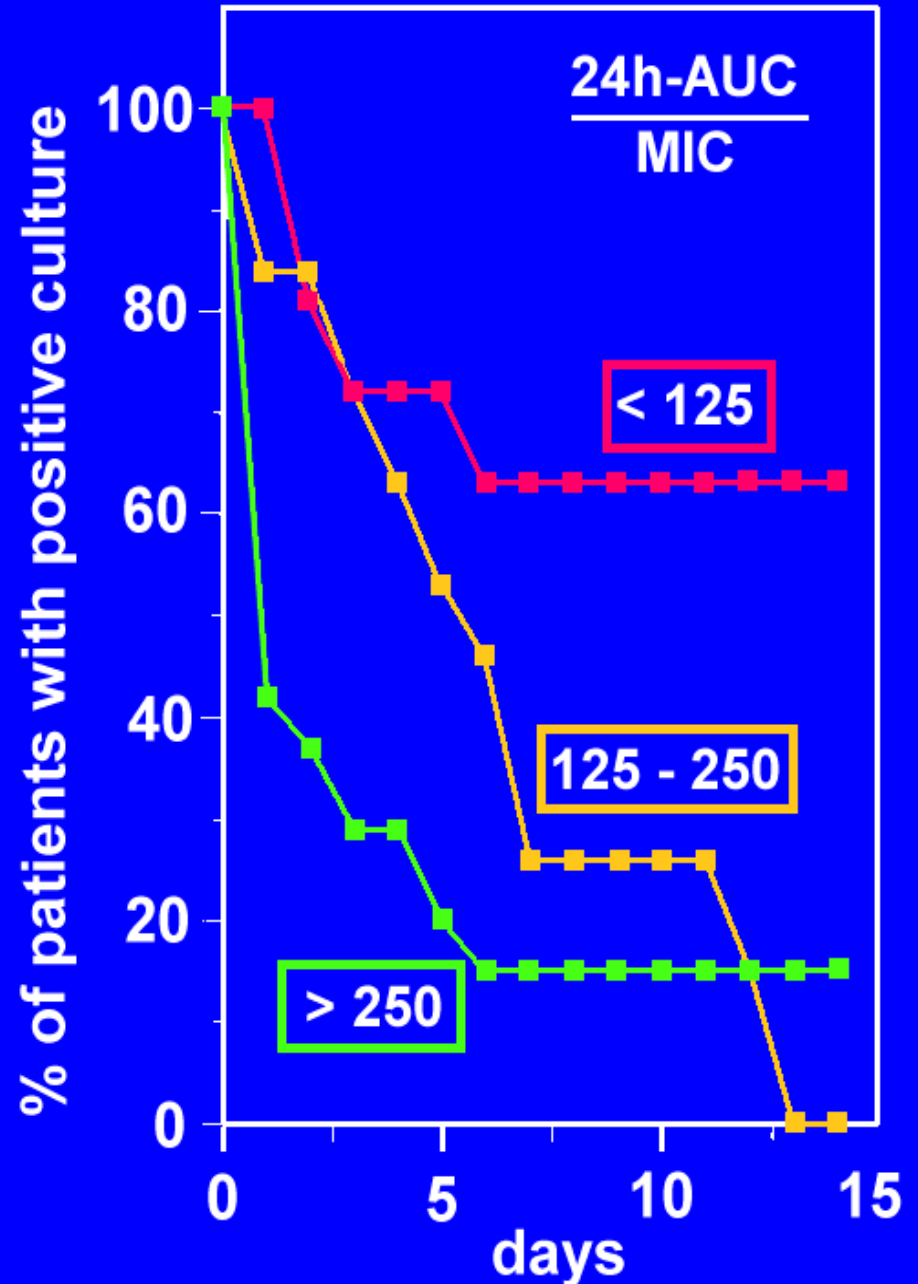
(Drusano [pneumonie communautaire] et plusieurs modèles dynamiques)

Pic et ASC sont des co-variables dans la plupart des modèles et quasi toutes les études cliniques ...

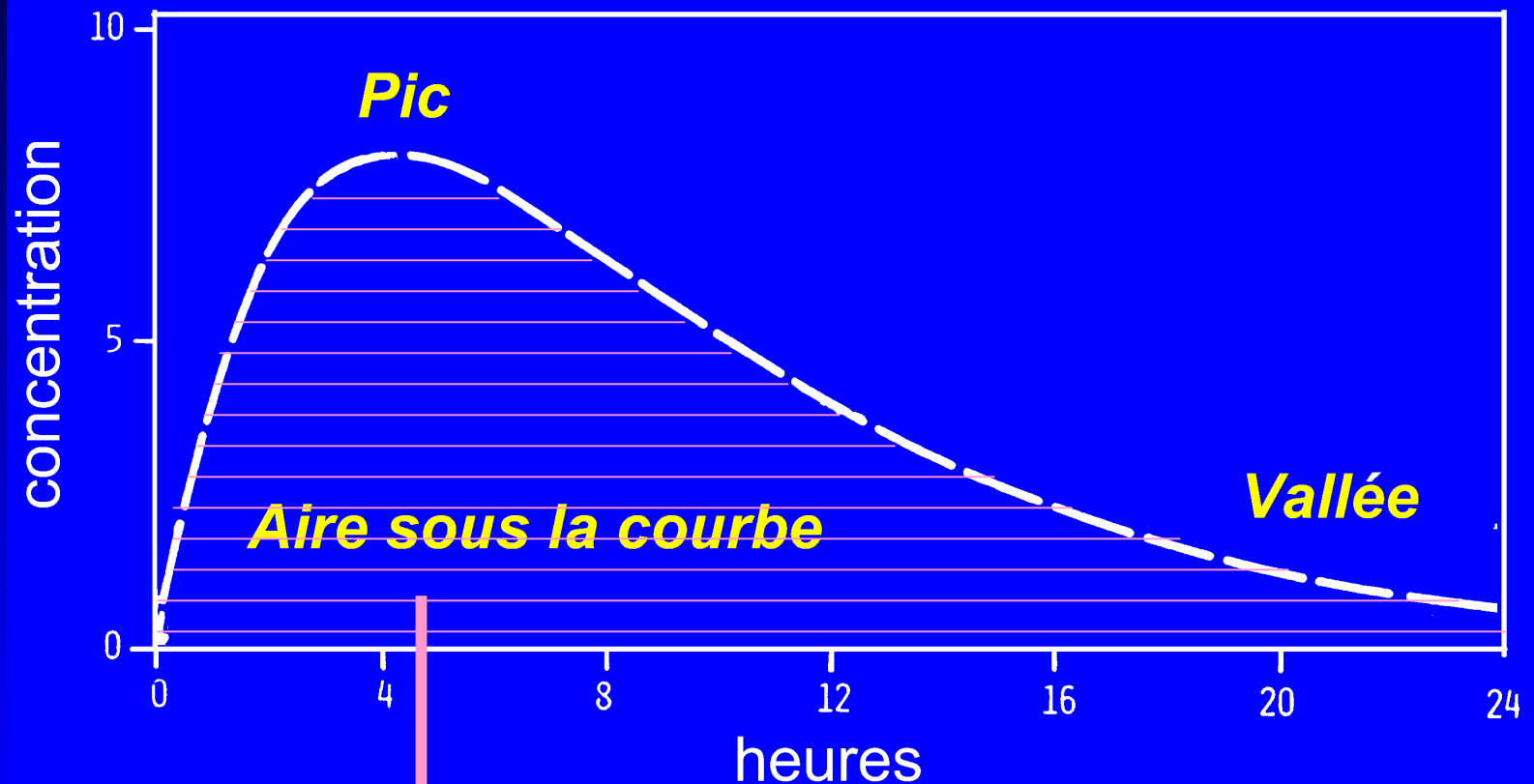
Fluoroquinolones en clinique

Demonstration du
rôle du rapport
 ASC_{24h} / CMI

Forrest et al., AAC, 1993



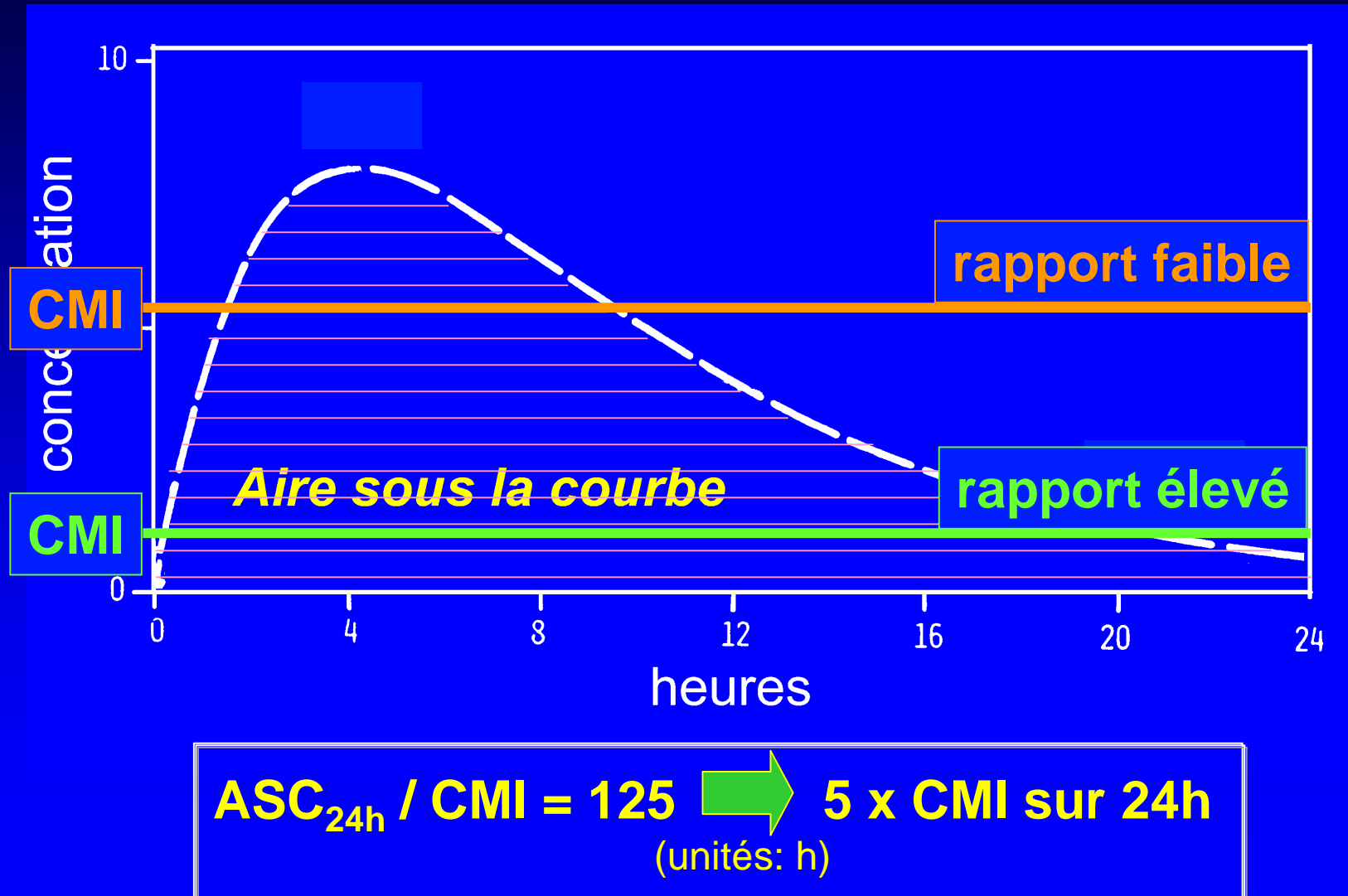
Que veut dire une "ASC_{24h}" ?



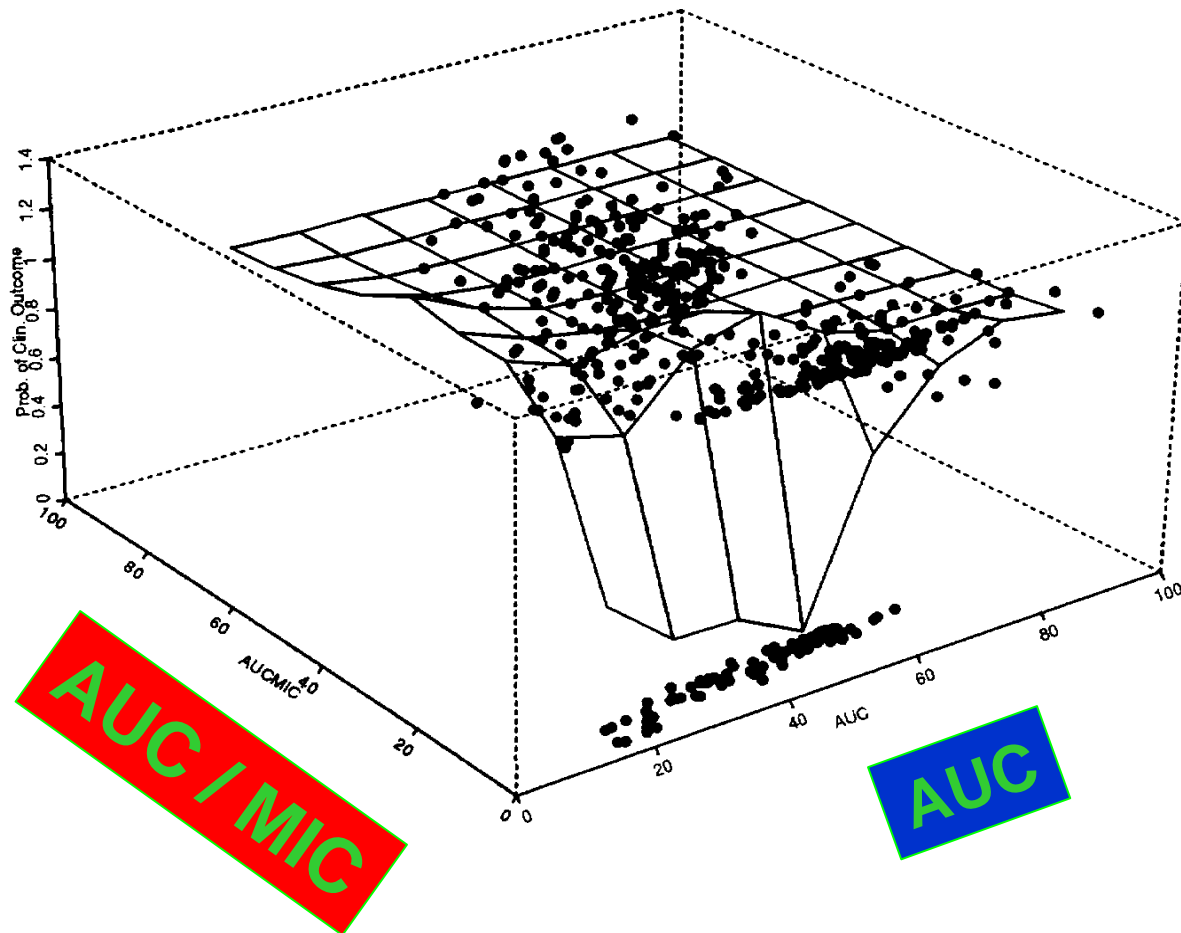
$$ASC_{24h} = \text{dose}_{24h} / \text{clairance}$$

(unités: mg x h x ml⁻¹)

Que veut dire un rapport " ASC_{24h} / MIC " (AUIC) ?



Application to 24h AUC /MIC



clinical
outcome

AUC / MIC

AUC

F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

Fluoroquinolones : atteindre une ASC **ET** un pic !!

- **Rapport $ASC_{24h} / CMI \geq 125$ *** (Schentag)
- **ASC_{24h} est proportionnelle à la dose de 24h**
→ **adjuster la dose journalière**

- **Rapport $pic / CMI \geq 10$ *** (Drusano et modèles dyn.)
- **le pic est proportionnel à la dose unitaire...**
→ **adjuster la dose unitaire**

*** envisager de ne considérer que la fraction libre !!**

$ASC_{24h} / MIC = 125$ comme guide pour fixer une limite de sensibilité acceptable aux doses standard de FQ

FQ	Dose (mg/24h)	ASC_{24h} (mg/L x h)	Pt crit. PK/PD [AUC/MIC = 125]
norfloxacin	800	14 [*] , #	0.1
péfloxacin	400	50 #	0.4
ciprofloxacine	500	12 [*]	0.1
ofloxacin	400	31 to 66 [*] , +	0.2 - 0.4
lévofloxacine	500	47 [*]	0.4
moxifloxacine	400	48 [*]	0.4

* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, TEQUIN® and AVELOX®; # literature data; + first dose to equilibrium

Pic / CMI > 10 comme guide pour fixer une limite de sensibilité acceptable aux doses standard de FQ

FQ	Dose (mg/24h)	C _{max} (mg/L)	Pt crit. PK/PD [C _{max} / 12] (mg/L)
norfloxacin	800	2.4 *	0.2
péfloxacin	400	4.5 #	0.4
ciprofloxacin	500	2.4 *	0.3 - 0.4
ofloxacin	400	3-4.5 *, +	0.4 - 0.5
lévofloxacin	500	5-6 *, +	0.4
moxifloxacin	400	4.5 *	0.4

* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, TEQUIN®, LEVAQUIN®, and AVELOX®; # litterature data

+ first dose to equilibrium

$ASC_{24h} / MIC = 125$ **ET** $Pic / CMI > 10$ comme paramètres fixant la limite de sensibilité aux FQ

FQ	Dose (mg/24h)	Pt crit. PK/PD (mg/L)		NCCLS Bkpt* (mg/L)
		ASC/CMI (24h)	pic / MIC	
norfloxacin	800	0.1	0.2	4
péfloxacin	400	0.4	0.4	
ciprofloxacine	500	0.1	0.2	1
ofloxacin	400	0.2 - 0.4	0.3 - 0.4	2
lévofloxacin	500	0.4	0.4 - 0.5	2
moxifloxacin	400	0.4	0.4	2

* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, TEQUIN® and AVELOX®

Points critiques ??

Les points critiques du NCCLS pour la plupart des fluoroquinolones ont probablement été fixés à des valeurs trop élevées et ne donnent des rapport $ASC_{24h}/CMI > 125$ que si

- leur clairance est plus faible que chez des sujets normaux
- des doses plus élevées que les doses standard sont administrées ...

Ces points critiques ne correspondent pratiquement jamais à des rapports pic /CMI ≥ 10 !

Resistance...

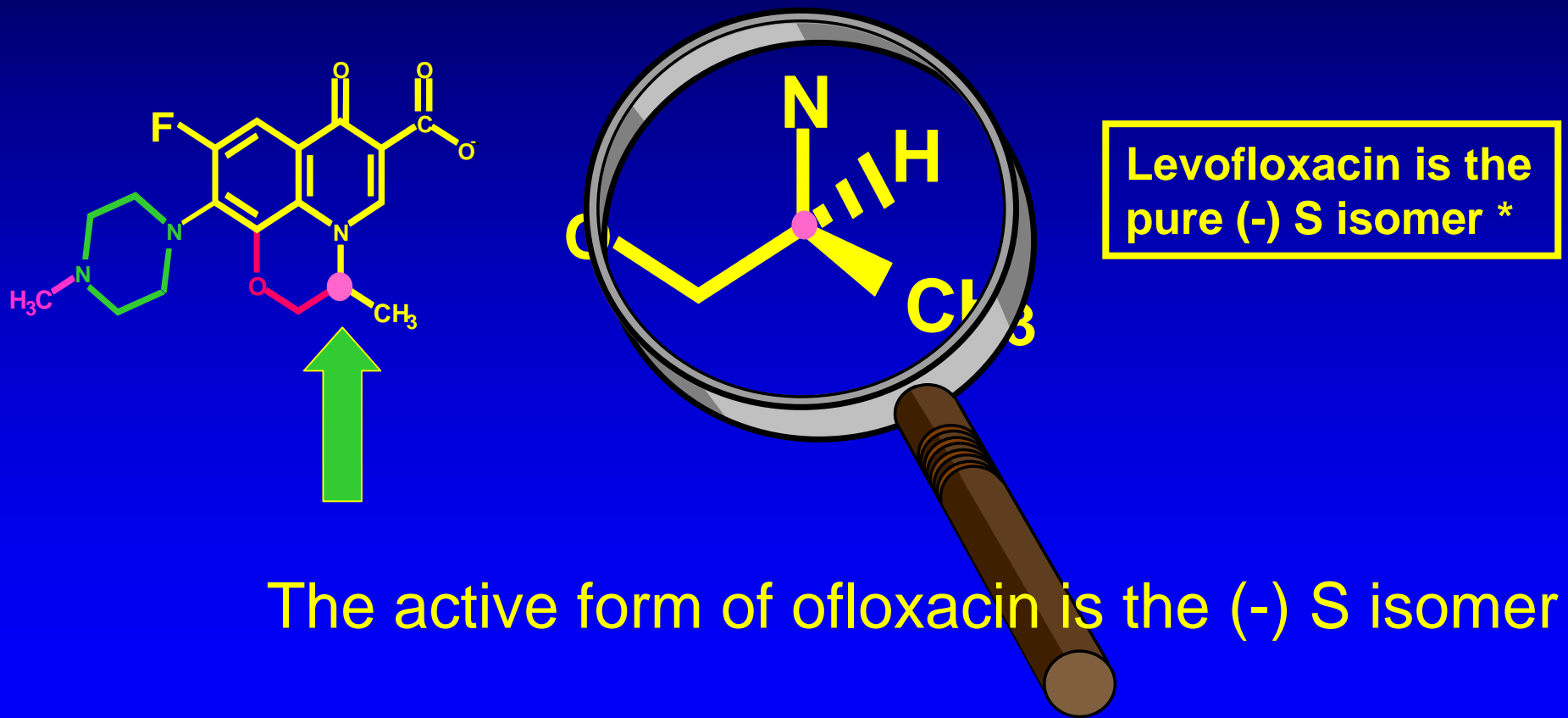


Attention aux manipulations ! ...

- Quel doit être la valeur du rapport AUC_{24h} / MIC ?
 - 125 (Schentag ... mais Gram (-))
 - > 125 (Schentag ... pour un effet rapide...)
 - 25-30 (Nightingale / Craig ... pour les Gram(+)
chez de animaux immunocompétents...
- Doit-on toujours avoir un rapport $pic / CMI > 10$

From ofloxacin to levofloxacin...

Ofloxacin is a racemic mixture



The active form of ofloxacin is the (-) S isomer

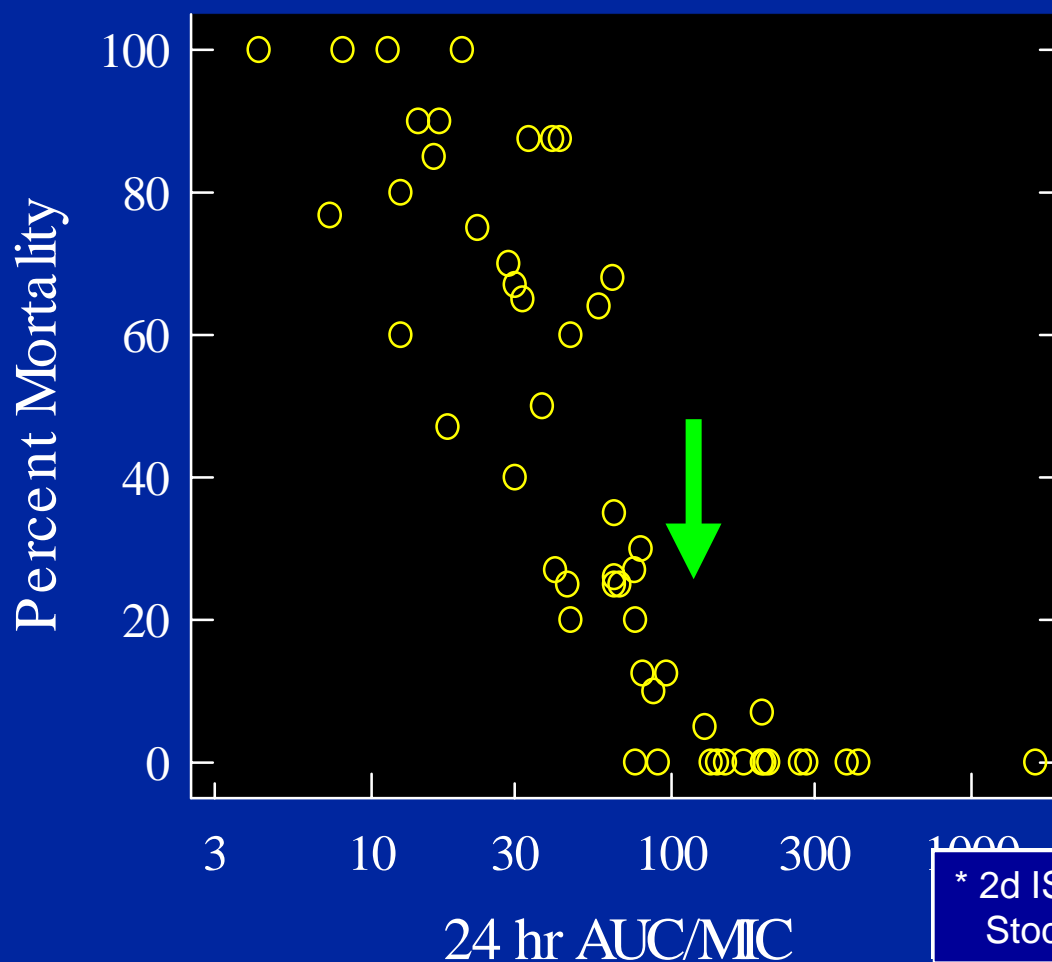
* Eur. pat. 206,283 to Daiichi, 1987

The saga of levofloxacin ... or how to build an indication and promote an antibiotic ...

- Ofloxacin even at 800 mg did not get approval for infections caused by *S. pneumoniae* (MIC = 2 - 4 $\mu\text{g/ml}$ according to the Belgian package insert)
- Levofloxacin at 500 mg got it !

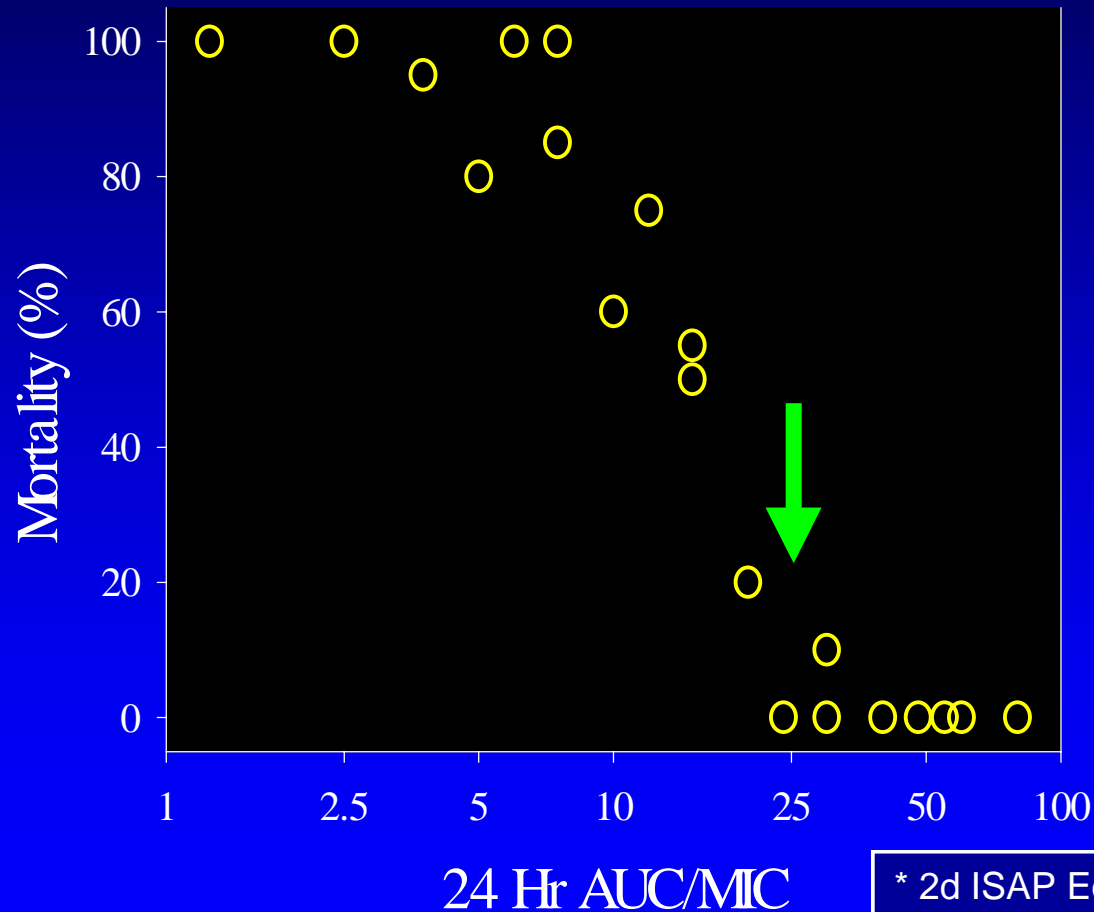
How do you obtain that ?

Relationship Between 24 Hr AUC/MIC and Mortality for Fluoroquinolones in Immunocompromised Animal Models



* 2d ISAP Educational Workshop,
Stockholm, Sweden, 2000

Relationship Between 24 Hr AUC/MIC and Mortality for Fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in Immunocompetent Animals



* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Which value of AUC / MIC ? or the saga of the levofloxacin ...

levofloxacin 500 mg qD

creatinine
clearance (mg/l)

AUC
(mg/L X h)

PK/PD
Bkpt (mg/L)

100

56

0.5

2

50

98

0.8

4

**But the
peak remains
unchanged
at ~ 5 mg /L**

**AUC / MIC
= 125**

**AUC / MIC
= 25**

To increase efficacy of FQ, you need to increase both the AUC and the peak ...

levofloxacin (qD)

dosage qD	AUC * mg*h/L	PK/PD AUC Bkpt**	Peak * mg /L	PK/PD Peak Bkpt***
250	28	1	2.5	0.25
500	56	2	5	0.5
1000	112	4	10	1

* based on normal half-lives; CL ~ 100 mg/dl; dos

** for a 24h AUC / MIC = 25 (Nightignale, Craig ...)

*** for a peak / MIC = 10 (Drusano, ...)

MIC
S. pneumoniae
~ 1-2 mg/L

To increase efficacy of FQ, you need to increase both the AUC and the peak ...

le

Very last news...

Ortho Mc Neil (J & J group)

got approval for levofloxacin 750 mg

... in the US ...

PK/PD

Bkpt***

500

1000

112

10

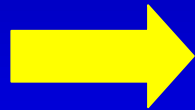
0.25

0.5

1

- * based on normal half-lives; CL ~ 100 ml/dl; doses for an adult of 65 kg
- ** for a 24h AUC / MIC = 25
- *** for a peak / MIC = 10

Fluoroquinolones: règle de base ...



N'essayez pas de traiter avec des doses conventionnelles des infections sérieuses causées par des organismes dont les CMI soient > 0.5 !!

Et pour terminer ...

- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que peut (et doit) exiger le clinicien ?

Before you ever consider a new antibiotic...

- Knowing the microorganisms:

- **Recent, local sensibility data**

- MIC distributions
- population analysis

Where are the MIC_{50, 90, 99} ?

Subpopulations of R+ org. ?

- Knowing the intrinsic properties of the drug

- **PK / PD parameters associated with**

- efficacy
- resistance
- toxicity



- **In vitro dynamic models**
- **PK/PD-finding animal studies**
- **Resistance studies**

and see if this is in the package insert ...

Correct definition the drug true potential

- ➔ **PK/PD based “breakpoints” (which should be upper limits of MIC’s above which the prescriber needs to be warned that failures and selection of resistant strains are likely...)**
- ➔ **MIC-based posologies for serious infections (forget the notion of “mild” and “severe” infections”-based posologies)**
- ➔ **PK/PD-based recommendations for minimization of dose-related toxicities**

Do you do that in your own country ?

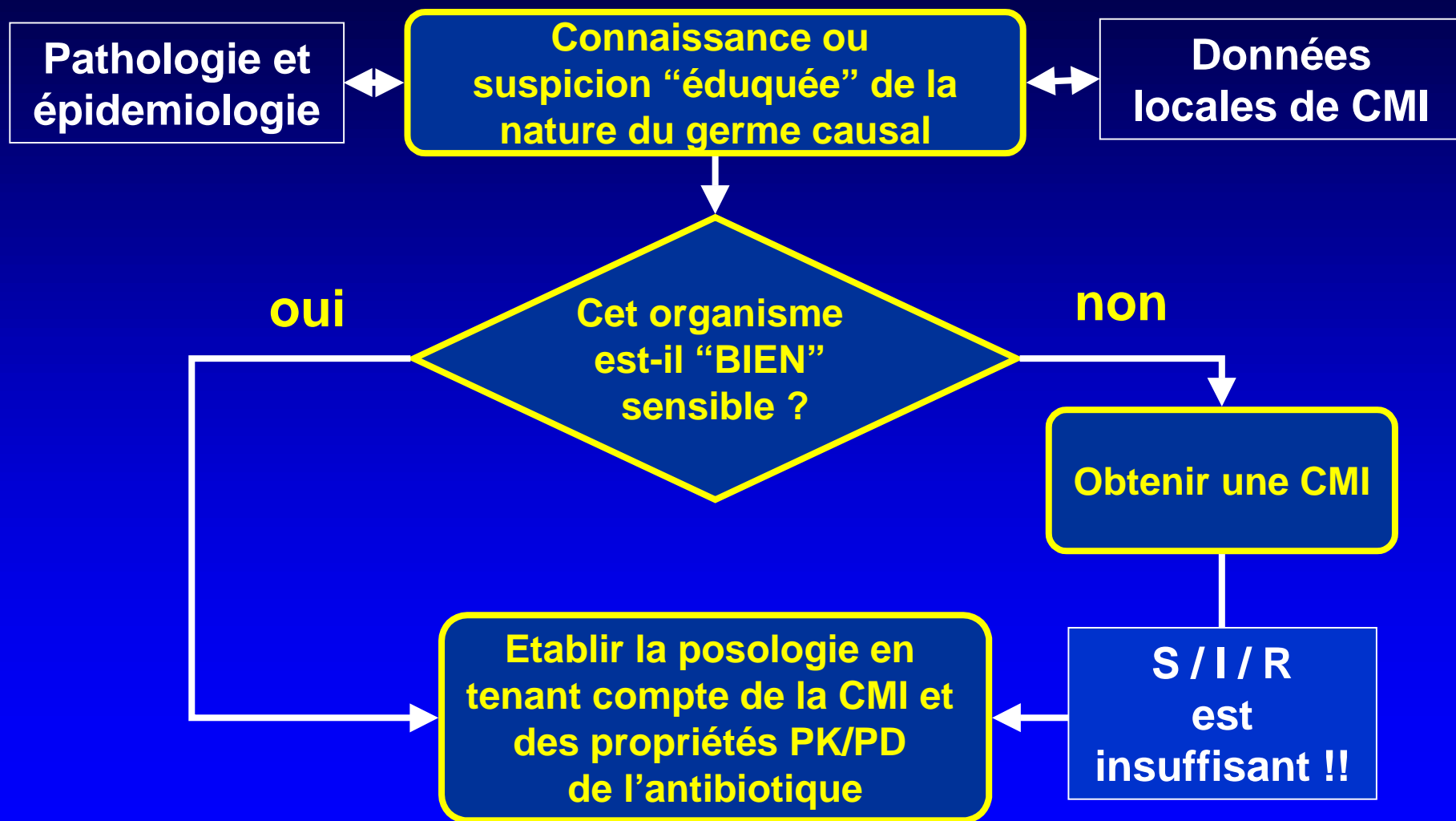
« The prescriber needs to inform him/her-self about the posologies that, at the present time, are recommended for this class of antibiotics. Studies ... show indeed very clearly that a ratio "24-h Area Under the Curve / Minimal Inhibitory Concentration" (24h-AUC/MIC) is one of the main parameters predicting efficacy for XXX in serious infections (nosocomial pneumonia). This ratio must be 125 or higher. »

Free translation of an Official statement ("Definitive Opinion") of the Belgian "Transparency Commission" made on April 17th 2000, concerning antibiotic XXX, for the which the Manufacturer was seeking reimbursement by the Social Security

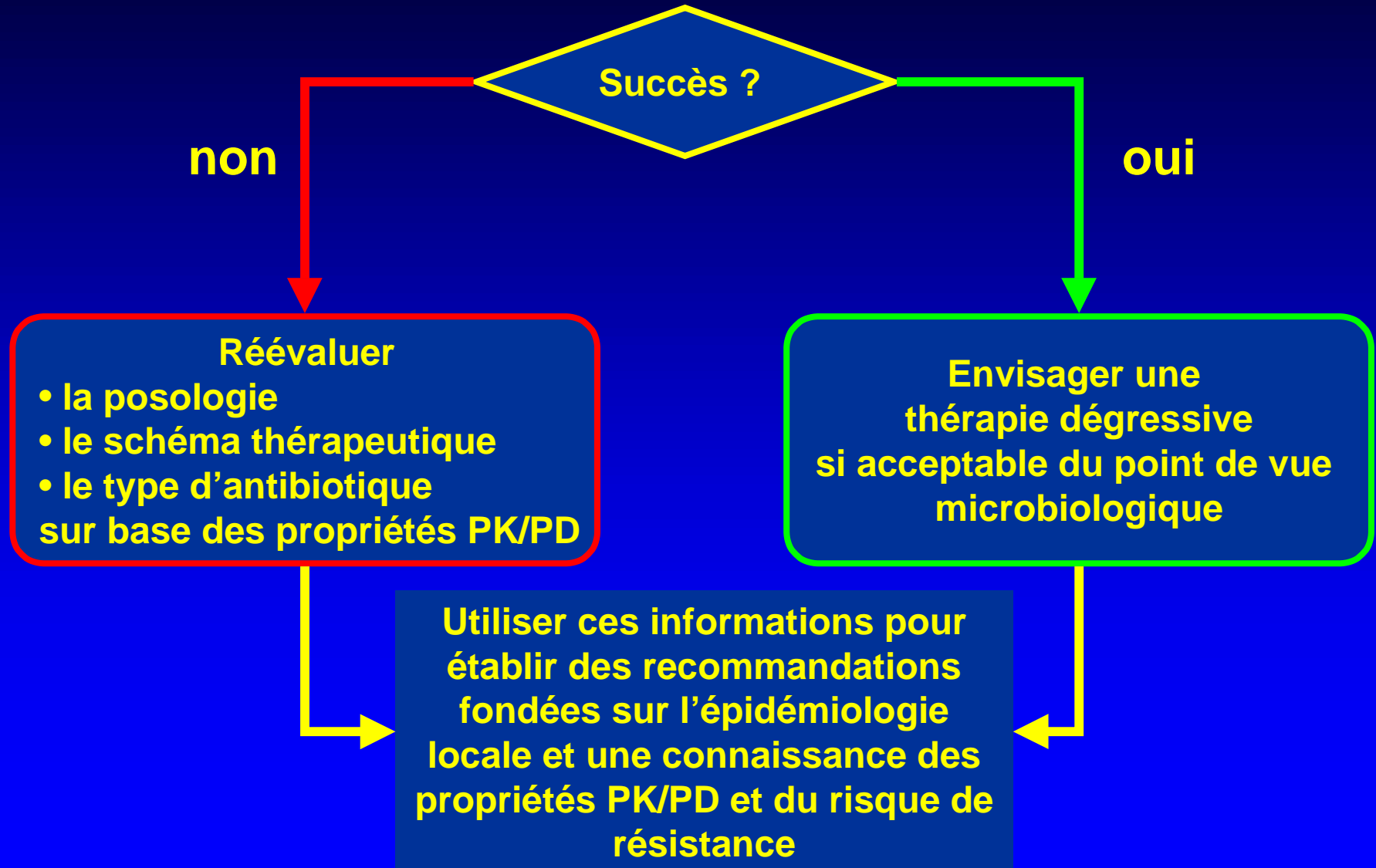


daily dose (mg)	max. MIC (mg/L)
200	0.060
400	0.125
600	1.180
800	0.250
1200	0.400

Un algorithme clinique ...



Un algorithme clinique (suite) ...



Meilleur usage de "la molécule"...



"Scientist" by Ben Shahn
New Jersey State Museum,
Trenton, N.J.

www.md.ucl.ac.be/facm

F. Van Bambeke
Y. Ouadrhiri
S. Carryn
H. Chanteux
H. Servais

Peut-être plus tôt et
plus simplement que
vous ne le pensiez

W.A. Craig
G.L. Drusano
J.J. Schentag
A. McGowan
X. Zao
V. Firsov
S. Zinner
A. Dalhoff

...



<http://www.isap.org>

Meilleur usage de "la molécule"...



**Toutes les diapositives
sont disponibles
sur ce site WEB...**

www.md.ucl.ac.be/facm