



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



REVISIÓN

Piperacilina-tazobactam en perfusión continua o expandida frente a perfusión intermitente

H. Acosta García^{a,*}, M. Victoria Gil-Navarro^a, J. Cotrina Luque^a,
J.M. Cisneros Herreros^b, J.A. Lepe Jiménez^b y J. Bautista Paloma^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 10 de noviembre de 2010; aceptado el 21 de junio de 2011

Disponible en Internet el 4 de agosto de 2012

PALABRAS CLAVE

Betalactámicos;
Combinación
piperacilina-
tazobactam;
farmacocinéticos;
Administración y
dosificación;
Revisión

Resumen

Objetivo: El objetivo principal de esta revisión es analizar las diferencias de eficacia entre la administración en perfusión intermitente y la administración en perfusión continua/expandida de piperacilina-tazobactam. Como objetivos secundarios se analizan las diferencias en seguridad, parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos y coste-efectividad entre las 2 formas de administración.

Método: Se realizaron 2 búsquedas bibliográficas independientes. Se encontraron un total de 38 artículos y finalmente se incluyeron en el estudio 6. Se analizaron los artículos incluidos y se recogieron las variables diseño, tratamiento administrado a cada grupo, número de pacientes total y perteneciente a cada grupo, variables recogidas en cada estudio y resultados.

Resultados: Se hallaron diferencias significativas en la variable principal en 2 de los 6 estudios incluidos a favor de la perfusión continua/expandida. En el estudio de Lodise et al. se encontraron diferencias ($p = 0,04$) en mortalidad (31,6% en perfusión intermitente vs 12,2% en perfusión continua/expandida). En el estudio de Lorente et al. se encontraron diferencias ($p = 0,001$) en curación clínica (56,5% perfusión intermitente vs 89,2% en perfusión continua/expandida). En cuanto a las variables secundarias solo se encontraron diferencias en uno de los estudios en la relación coste-efectividad a favor del grupo de perfusión continua/expandida.

Conclusión: Los datos analizados indican que la perfusión continua/expandida sería al menos igual de eficaz que la perfusión intermitente, y que podría ser más eficaz en pacientes más graves, o con infecciones por microorganismos más resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*. Además esta forma de administración es, en teoría, más coste-efectiva.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hectoracostagarcia@hotmail.com (H. Acosta García).

KEYWORDS

Beta-lactams,
Piperacillin-
tazobactam
combination product,
Pharmacokinetics;
Administration and
dosage;
Review

Piperacillin-tazobactam in continuous or expanded perfusion vs intermittent perfusion**Abstract**

Objective: The primary objective of this review was to analyse the differences in efficacy between the administration of intermittent and continuous/expanded perfusion of piperacillin-tazobactam. Secondary objectives were to analyse the differences in safety, pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters, and cost-effectiveness between the two forms of administration.

Method: We performed two different independent bibliographic searches. We encountered a total of 38 articles, and the final number included in the study was 6. We analysed the articles and collected the following variables: design, treatment administered to each group, total number of patients and number of patients in each study, variables collected in each study, and results.

Results: We encountered significant differences in the primary variable in two of the six studies favouring continuous/expanded perfusion. The study by Lodise et al found differences ($P=.04$) in mortality (31.6% for intermittent perfusion vs 12.2% for continuous/expanded perfusion). The study by Lorente et al found differences ($P=.001$) in terms of clinical recovery (56.5% for intermittent perfusion vs 89.2% for continuous/expanded perfusion). As for secondary variables, we only found differences in one of the studies in relation to cost-effectiveness, in favour of the group who underwent continuous/expanded perfusion method.

Conclusion: The analysed data suggest that continuous/expanded perfusion would be at least as effective as intermittent perfusion, and that it could be more effective in severe patients with infections from more resistant micro-organisms such as *Pseudomonas aeruginosa*. Additionally, this form of administration is more cost-effective, at least in theory.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El perfil farmacocinético de los antibióticos es un parámetro muy a tener en cuenta en el tratamiento de las infecciones sistémicas, ya que se ha comprobado que está relacionado con la eficacia de los mismos. Se pueden distinguir 2 grupos de antibióticos con respecto a la cinética, aquellos que son dependientes de la concentración y los que son dependientes del tiempo. En estos últimos la eficacia se correlaciona con el tiempo que el antibiótico se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo causante de la infección¹.

Entre los antibióticos dependientes del tiempo uno de los grupos más extenso e importante es el de los betalactámicos. Se han realizado numerosos estudios teóricos *in vitro* y estudios *in vivo* sobre la cinética de este tipo de antibióticos y su relación con la mejora de la eficacia. Muchos de los estudios *in vivo* comparan la administración en perfusión intermitente (PI), que es la forma clásica de administración de antibióticos con la perfusión continua (PC) o con la perfusión expandida (PE), que son, en teoría, la forma más eficaz de administración del fármaco de acuerdo a la cinética del mismo².

Piperacilina-tazobactam es un antibiótico betalactámico de uso hospitalario³, su farmacocinética, así como la de otros antibióticos, se ha estudiado desde hace años con objeto de optimizar la terapia antimicrobiana⁴. Entre los artículos publicados, aquellos que comparan la administración en PI vs PC/PE son de especial interés para determinar la posología más eficaz del fármaco. Los estudios de este tipo realizados hasta la fecha, comparan datos

cinéticos teóricos (estudios de Montecarlo)⁵, datos cinéticos *in vivo*⁶, así como datos de eficacia, coste/efectividad y seguridad entre las dos formas de administración⁷.

En esta revisión el objetivo primario es analizar la eficacia de piperacilina-tazobactam en PI frente a PC y PE. Los objetivos secundarios son comparar el coste-efectividad, seguridad y perfil farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) entre las 2 formas de administración del fármaco.

Material y métodos**Búsqueda bibliográfica**

Se realiza una búsqueda bibliográfica por términos MeSH en las principales bases de datos biomédicas: MEDLINE (PubMed), EMBASE. Los términos de búsqueda fueron «Beta-lactams», «Piperacillin-tazobactam combination product», «Pharmacokinetics».

Independientemente se solicitó una búsqueda bibliográfica al Centro Andaluz de Información del Medicamento (CADIME).

Selección de estudios

La selección de los estudios se basó en los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión: a) estudios de población adulta mayor de 18 años; b) en pacientes con procesos

infecciosos agudos susceptibles de ser tratados con piperacilina-tazobactam; c) que comparen la administración del fármaco por el método habitual (perfusión intermitente) frente a los métodos evaluados (perfusión expandida y perfusión continua); d) que contengan información disponible sobre el régimen utilizado (dosis frecuencia y tiempo de infusión), y f) que evalúen los parámetros clínicos de los pacientes en términos de eficacia.

- Criterios de exclusión: se excluyeron estudios en donde a) se analizaban y evaluaban parámetros anteriormente definidos en una población de voluntarios sanos por el método de Monte Carlo; b) aquellos en los que se analizaban exclusivamente parámetros PK/PD; c) aquellos en los que se analizaban solo costes; d) aquellos estudios que no estaban en lengua española o inglesa, y e) los que no se pudieron localizar los textos completos. Entre los estudios encuadrados en los 2 últimos criterios de exclusión (d y e) no hay ningún ensayo clínico aleatorizado que compare la eficacia de ambos tipos de administración.

Análisis de los datos

Una vez seleccionados los estudios a incluir basado en los criterios anteriores, un equipo formado por 2 investigadores analizaron de forma independiente los mismos, recogiendo las siguientes variables:

- Diseño.
- Tratamiento administrado a cada grupo.
- Número de pacientes en total y perteneciente a cada grupo.
- Variables recogidas en cada estudio.
- Resultados.

Posteriormente se ponen en común por consenso y, si existe desacuerdo, participa un tercer investigador.

Resultados

Estudios incluidos

Se identificaron 38 estudios que cumplían los criterios de búsqueda.

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron finalmente solo 6 estudios⁷⁻¹² (recogidos en la tabla 1). Se excluyeron 8 estudios por analizar betalactámicos como grupo terapéutico^{2,13-19}, 8 por medir exclusivamente variables PK/PD^{4,6,20-25}, 7 estudios por realizar simulaciones de Monte Carlo^{5,26-31}, 3 por analizar otros antibióticos dependientes del tiempo³²⁻³⁴, 3 por medir exclusivamente variables económicas³⁵⁻³⁷, uno por ser el fármaco estudiado piperacilina-sulbactam³⁸, uno por ser un estudio in vitro³⁹, y uno por realizarse en la población pediátrica⁴⁰.

De los estudios incluidos 2 eran ensayos clínicos aleatorizados^{7,8}, uno era un estudio cuasi experimental¹¹ y 3 eran estudios de cohortes^{9,10,12}.

Eficacia

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en las variables principales en 2 de los 6 estudios. El estudio de Lodise et al.¹⁰ analiza como variable principal la mortalidad a los 14 días del aislamiento microbiológico en pacientes con APACHE II > 17, siendo del 12,2% en el grupo de PE vs 31,6% en el grupo de PI. El de Lorente et al.¹¹ midió la curación clínica (entendida como desaparición de los síntomas clínicos relacionados con la infección) en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, siendo mayor en el grupo de PE que en el grupo de PI (89,2 vs 56,5 respectivamente), pero no se encontraron diferencias con respecto a mortalidad (21,6% en el grupo de PE vs 30,4% en el grupo de PI) ni en la duración de la ventilación mecánica. En este estudio las diferencias de curación son mayores cuando se analiza el subgrupo de pacientes infectados por microorganismos sensibles a piperacilina/tazobactam pero con CMI > 8 µg/ml.

En el resto de estudios incluidos^{7,8,11,12} no se observaron diferencias significativas en las variables de eficacia entre los 2 grupos excepto en el estudio de Grant et al.¹¹, en el que se miden 2 variables, respuesta clínica positiva y días hasta normalización de los síntomas, encontrándose diferencias en esta última (1,2 en el grupo de PC vs 2,4 en el grupo de PI).

Coste-efectividad

Solo uno de los estudios realizó un análisis económico¹¹. El estudio divide los costes en costes de nivel 1 (costes directos de adquisición del medicamento) y de nivel 2 (relacionados con el gasto derivado del uso del antibiótico y que incluyen gastos de suministro, preparación y administración del fármaco, tratamiento de las reacciones adversas al fármaco, necesidad de uso de antibioterapia concomitante y gastos derivados del fracaso del tratamiento), apreciándose diferencias significativas solo en los costes de nivel 2.

En 3 de los estudios la dosis de piperacilina-tazobactam usada fue menor en el grupo de PC/PE que en el de PI⁷⁻⁹.

Tres estudios midieron duración de la estancia hospitalaria entre ambos grupos, uno de ellos midió duración de estancia en UCI sin diferencias significativas¹⁰ y otros dos midieron duración de estancia hospitalaria global^{9,12}, con diferencias significativas en uno de ellos⁹.

Seguridad

Uno de los estudios midió el número de pacientes que experimentaron reacciones adversas relacionadas con piperacilina/tazobactam y el número de pacientes que tuvieron al menos una reacción adversa a un fármaco durante el tratamiento sin encontrar diferencias significativas en ninguna de las 2 variables⁷.

Perfil farmacocinético/farmacodinámico

Ninguno de los estudios realiza análisis PK-PD. Únicamente el estudio de Buck et al.⁸ mide los valores plasmáticos de piperacilina-tazobactam en ambos grupos con el objetivo de calcular las concentraciones medias, el volumen de

distribución y el aclaramiento, pero sin relacionarlos con la CMI de los microorganismos tratados.

Discusión

La administración de antibióticos dependientes del tiempo en PC/PE es una práctica cada día más habitual en el medio hospitalario. Se han realizado numerosos estudios que tratan sobre la farmacocinética y sobre la mejor forma de administración de piperacilina/tazobactam. La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha analizan la eficacia de antibióticos dependientes del tiempo como grupo global^{2,13-19,32-34} o se centran en piperacilina-tazobactam pero son estudios teóricos^{5,26-31} o solo comparan parámetros farmacocinéticos in vivo^{4,6,26-30}, como es el caso del estudio de Patel et al.⁴¹, uno de los últimos artículos publicados sobre el tema. Estos datos solo pueden orientar acerca de cuál es la mejor forma de administración de piperacilina/tazobactam, pero no son determinantes para decidirse por la forma de administración más eficaz.

A pesar de no existir resultados concluyentes a favor de la administración en PC/PE en la práctica clínica, estas formas de administración están en auge, tal es el caso del estudio de Xamplras et al.⁴², que implementa en su hospital para potenciar estas formas de administración en cada prescripción de piperacilina-tazobactam.

En esta revisión, al aplicar los criterios de exclusión sobre los estudios encontrados, el número finalmente incluido se reduce considerablemente, esto se debe a que la mayoría son estudios teóricos de Monte Carlo^{5,26-31}, estudios que miden exclusivamente parámetros PK/PD^{4,6,26-30} o estudios de antibióticos betalactámicos en general^{2,13-19}. Analizando los resultados de los mismos se pueden sacar varias conclusiones.

Una de ellas es que los ensayos clínicos aleatorizados incluidos^{7,8}, en los que se compara PC con PI, sugieren que las nuevas formas de administración (PC/PE) son al menos igual de eficaces que la PI, pero no permiten declinarse por ninguna forma de administración en concreto. El resto de estudios tienen menor validez por no ser ensayos clínicos aleatorizados. Dos de estos estudios muestran resultados favorables en el grupo en el que se administra el antibiótico en PE^{9,10}. En dichos estudios la población incluida son pacientes más graves (Lorente et al.¹⁰) o con microorganismos más resistentes (Lodise et al.¹¹). Estos resultados señalan que la PE/PC puede beneficiar más a aquellos pacientes con una infección más grave debido al microorganismo causante (*Pseudomonas aeruginosa*) o al tipo de infección (neumonía asociada a ventilación mecánica). En el resto de estudios no se realizó estratificación por etiología ni por gravedad de la infección.

Por otro lado, la administración en PE/PC parece ser beneficiosa en términos económicos, ya que se aprecia que los costes, tanto directos como indirectos, se podrían ver reducidos con la PC/PE. Aunque solo uno de los estudios analiza el coste-efectividad, e indica que la PC es más coste-efectiva, en otros la dosis de fármaco utilizada es menor⁷⁻⁹. Además, en uno de los estudios el tiempo de hospitalización es menor en el grupo de PE⁹ y en otro el tiempo de estancia en UCI, aunque no haya diferencia estadística en este último¹⁰. Estos datos permiten afirmar que la PC/PE en

teoría reduciría los costes sin una pérdida en la eficacia del tratamiento.

La seguridad del fármaco en general es buena y existen numerosos estudios publicados que así lo demuestran. En este estudio se aprecia que ambas formas de administración son similares al respecto, aunque solo uno de los estudios incluidos en nuestra revisión analiza dicha variable⁷.

En cuanto a los parámetros PK/PD, se ha podido comprobar, en numerosos estudios publicados hasta la fecha, no incluidos en esta revisión, que la administración en PC/PE garantiza que el tiempo que el fármaco se encuentra por encima de la CMI de los diferentes microorganismos es mayor que con la administración en PI. De los artículos incluidos en este estudio, solo uno analiza variables PK/PD, pero no son válidas para nuestro análisis⁸.

La limitación principal de este estudio es que existen pocos ensayos clínicos aleatorizados sobre este tema, y que algunas de las conclusiones a las que hemos llegado, son limitadas ya que se basan en estudios de cohortes, de una calidad más deficiente.

Esta revisión aporta una visión conjunta y actual de los estudios publicados hasta la fecha, centrándose en la parte más relevante desde el punto de vista de la práctica clínica, es decir, eficacia, seguridad y coste/efectividad, con el objetivo de tener herramientas para poder decidir en la práctica clínica la forma de administración más eficaz en función de la evidencia científica existente. De acuerdo a los resultados se puede concluir que la PC/PE parece ser al menos igual que la PI en términos de eficacia y seguridad, aunque asociada a un menor coste, en la población general; y puede ser más efectiva en los pacientes con infecciones de mayor gravedad como la neumonía asociada a ventilación mecánica o a las causadas por microorganismos más resistentes, como *P. aeruginosa*. Sin embargo, como ya hemos señalado anteriormente, estas conclusiones se basan en estudios de poca calidad, por lo que sería necesario realizar un ensayo clínico aleatorizado con una población suficiente para poder confirmarlo.

Financiación

El Hospital Universitario virgen del rocío tiene relaciones comerciales de compra con los laboratorios que suministran piperacilina-tazobactam.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23:791-815.
2. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic literature analysis of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med.* 2009;37:2071-8.
3. Ficha técnica de Tazocel®. Última revisión julio. [consultado 20 Sept 2010] Disponible en: <http://sinaem4.agedmed.es/>

- consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59660&formato=pdf&formulario=FICHAS, 2010.
4. Sörgel F, Kinzig M. Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam. *Intensive Care Med.* 1994;20 Suppl 3:514–20.
 5. Kuti JL, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* using Monte Carlo analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44:51–7.
 6. Occhipinti DJ, Pendland SL, Schoonover LL, Rypins EB, Danziger LH, Rodvold KA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two multiple-dose piperacillin-tazobactam regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2511–7.
 7. Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-Infusion Piperacillin-Tazobactam Program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy.* 2002;22:471–83.
 8. Lau WK, Mercer D, Itani KM, Nicolau DP, Kuti JL, Mansfield D, et al. 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3556–61.
 9. Buck C, Bertram N, Ackermann T, Sauerbruch T, Derendorf H, Paar WD. Pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25:62–7.
 10. Lodise Jr TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: Clinical implications of an extended-Infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007;44:357–63.
 11. Lorente L, Jiménez A, Martín MM, Iribarren JL, Jiménez JJ, Mora ML. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33:464–8.
 12. Patel GW, Patel N, Lat A, Trombley K, Enbawe S, Manor K, et al. Outcomes of extended, froumbley piperacillin/tazobactam for documented Gram-negative infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64:236–40.
 13. Moriyama B, Henning SA, Neuhauser MM, Danner RL, Walsh TJ. Continuous-Infusion b-Lactam antibiotics during continuous venovenous hemofiltration for the treatment of resistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1324–37.
 14. Mouton JW, Vinks AA. Continuous infusion of beta-lactams. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:598–606.
 15. MacGowan AP, Bowker KE. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35:391–402.
 16. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:11–8.
 17. Mouton JW, Vinks AA. Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile? efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38:5–15.
 18. López E, Soy D, Miana MT, Codina C, Ribas J. Reflections on beta-lactam antibiotics administered by continuous infusion. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:445–52.
 19. Roberts JA, Lipman J. Tissue distribution of B-Lactams antibiotic. Continuous versus bolus dosing. *Int J Pharm Pract.* 2009;39:219–22.
 20. Pédeboscq S, Dubau B, Frappier S, Hernandez V, Veysières D, Winnock S, et al. Comparison of 2 administration protocol (continuous or discontinuous) of a time dependent antibiotic. *Tazocin. Pathol Biol.* 2001;49:540–7.
 21. Burgess DS, Waldrep T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin Ther.* 2002;24:1090–104.
 22. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—Bolus versus continuous administration? *Crit Care Med.* 2009;37:926–33.
 23. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Mansfield DL, Dana A, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:388–95.
 24. Shea KM, Cheatham SC, Wack MF, Smith DW, Sowinski KM, Kays MB. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam administered by prolonged infusion in hospitalised patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:429–33.
 25. Bulitta JB, Duffull SB, Kinzig-Schippers M, Holzgrabe U, Stephan U, Drusano GL, et al. Systematic comparison of the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2497–507.
 26. Shea KM, Cheatham SC, Smith DW, Sowinski KM, Kays MB. Comparative pharmacodynamics of intermittent and prolonged infusions of piperacillin/tazobactam using Monte Carlo simulations and steady-state pharmacokinetic data from hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1747–54.
 27. Crandon JL, Kuti JL, Jones RN, Nicolau DP. Comparison of 2002–2006 OPTAMA programs for US hospitals: focus on gram-negative resistance. *Ann Pharmacother.* 2009;43:220–7.
 28. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:156–63.
 29. Kim A, Sutherland CA, Kuti JL, Nicolau DP. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion? *Pharmacotherapy.* 2007;27:1490–7.
 30. Ludwig E, Konkoly-Thege M, Kuti JL, Nicolau DP. Optimising antibiotic dosing regimens based on pharmacodynamic target attainment against *Pseudomonas aeruginosa* collected in Hungarian hospitals. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28:433–8.
 31. Frei CR, Burgess DS. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling to predict in vivo effectiveness of various dosing regimens of piperacillin/tazobactam and piperacillin monotherapy against gram-negative pulmonary isolates from patients managed in intensive care units in 2002. *Clin Ther.* 2008;30:2335–41.
 32. Roberts JA, Lipman J, Blot S, Rello J. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:390–6.
 33. Kasiakou SK, Lawrence CR, Choulis N, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action: a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Drugs.* 2005;65:2499–511.
 34. Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:581–9.
 35. Florea NR, Kotapati S, Kuti JL, Geissler EC, Nightingale CH, Nicolau DP. Cost analysis of continuous versus intermittent infusion of piperacillin-tazobactam: a time-motion study. *Am J Health Syst Pharm.* 2003 15;60:2321–7.
 36. Young M, Plosker GL. Piperacillin/tazobactam: a pharmacoeconomic review of its use in moderate to severe bacterial infections. *Pharmacoeconomics.* 2001;19:1135–75.
 37. Roberts JA, Lipman J, Geissler EC, Nightingale CH, Nicolau DP. The clinical and economic benefits of administering piperacillin-tazobactam by continuous infusion. *Intensive Crit Care Nurs.* 2005;21:87–93.

38. Langgartner J, Lehn N, Glück T, Herzig H, Kees F. Comparison of the pharmacokinetics of piperacillin and sulbactam during intermittent and continuous intravenous infusion. *Chemotherapy*. 2007;53:370-7.
39. Sauer mann R, Zeitlinger M, Erovic BM, Marsik C, Georgopoulos A, Müller M, et al. Pharmacodynamics of piperacillin in severely ill patients evaluated by using a PK/PD model. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22:574-8.
40. Courter JD, Kuti JL, Girotto JE, Nicolau DP. Optimizing bactericidal exposure for beta-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:379-85.
41. Patel N, Scheetz MH, Drusano GL, Lodise TP. Identification of optimal renal dosage adjustments for traditional and extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing regimens in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:460-5.
42. Xamplas RC, Itokazu GS, Glowacki RC, Grasso AE, Caquelin C, Schwartz DN. Implementation of an extended-infusion piperacillin-tazobactam program at an urban teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:622-8.