



# Adäquate Antibiotikatherapie?

Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock

Critical Care Medicine® 

2017

Society of  
Critical Care Medicine  
The Intensive Care Professionals

## Right Dose, Right Now: Customized Drug Dosing in the Critically Ill

Roberts, Jason A. PhD, FSHP; Kumar, Anand MD, FCCM; Lipman, Jeffrey MD, FCICM

- **Pharmakokinetik/Pharmakodynamik**
- **Individuelle Dosierung**
  - Dosierungs-Nomogramme
  - Dosierungssoftware
  - Therapeutisches-Drug-Monitoring (TDM)
- **Individuelle Applikation** ( $\beta$ -Lactame, Vancomycin, Linezolid)
  - prolongiert, kontinuierlich

D. C. Richter<sup>1</sup> · A. Heininger<sup>2</sup> · T. Brenner<sup>1</sup> · M. Hochreiter<sup>1</sup> · M. Bernhard<sup>3</sup> · J. Briegel<sup>4</sup> · S. Dubler<sup>1</sup> · B. Grabein<sup>5</sup> · A. Hecker<sup>6</sup> · W. A. Krüger<sup>7</sup> · K. Mayer<sup>8</sup> · M. W. Pletz<sup>9</sup> · D. Störzinger<sup>8</sup> · N. Pinder<sup>8</sup> · T. Hoppe-Tichy<sup>2</sup> · S. Weiterer<sup>1</sup> · S. Zimmermann<sup>2</sup> · A. Brinkmann<sup>10</sup> · M. A. Weigand<sup>1</sup> · Christoph Lichtenstern<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland




- **Adäquate Antibiotikatherapie**
  - Frühzeitiger Beginn, adäquate Diagnostik
  - Hohe Variabilität der substanzspezifischen Pharmakokinetik
  - Gefahr der Unter- und Überdosierung
  - Individuelle Dosierung und TDM
  - Prolongierte Infusion von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika nach initialem Bolus

**Diagnostik und kalkulierte  
Antibiotikatherapie**

## WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE



# What's new in pharmacokinetics of antimicrobials in AKI and RRT?

Jason A. Roberts<sup>1,2,3,4\*</sup> , Jean-Yves Lefrant<sup>5,6</sup> and Jeffrey Lipman<sup>1,2</sup>

- **SMARRT-Studie** (SaMpling Antibiotics in Renal Replacement Therapy)
  - Observationsstudie, 450 Patienten, 30 ICUs, (Publikation in Vorbereitung, 2018)
  - Piperacillin, Meropenem, Vancomycin, Linezolid
- **Höhere Arzneistoff-Clearance (CL) unter RRT ist eine Ausnahme!!!**
  - **Fluconazol, Colistin** (fehlende tubuläre Reabsorption) (Muhl E, 2000, Eur J Clin Pharmacol, **Karaiskos I**, 2016, Int J Antimicrob Agents)
  - Ciprofloxacin, Amikacin höhere CL unter CVVHF (**Roger C**, 2016 J Antimicrob Chemother)
  - Linezolid höhere CL unter CVVHDF 3,8 L/h (**Roger C**, 2016 Antimicrob Agents Chemother)
- **Hohe pharmakokinetische Variabilität!!!!**
  - TDM extrem hilfreich unter RRT
- **Restnierenfunktion** (Urinmenge > 500 mL/Tag)
- **Kontinuierliche Applikation, besseres Erreichen PK/PD Targets**
  - Meropenem, Piperacillin

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 194 Number 6 September 15 2016

## ORIGINAL ARTICLE

# Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis

*Crit Care Med.* 2018  
Feb;46(2):236-243

Nathaniel J. Rhodes, PharmD, MSc, BCPS<sup>1,2</sup>; Jiajun Liu, PharmD<sup>3</sup>;  
J. Nicholas O'Donnell, PharmD, MSc, BCPS<sup>4</sup>; Joel M. Dulhunty, PhD<sup>5,6,7</sup>;



CrossMark

*Lancet Infect Dis* 2018;  
18: 108-20

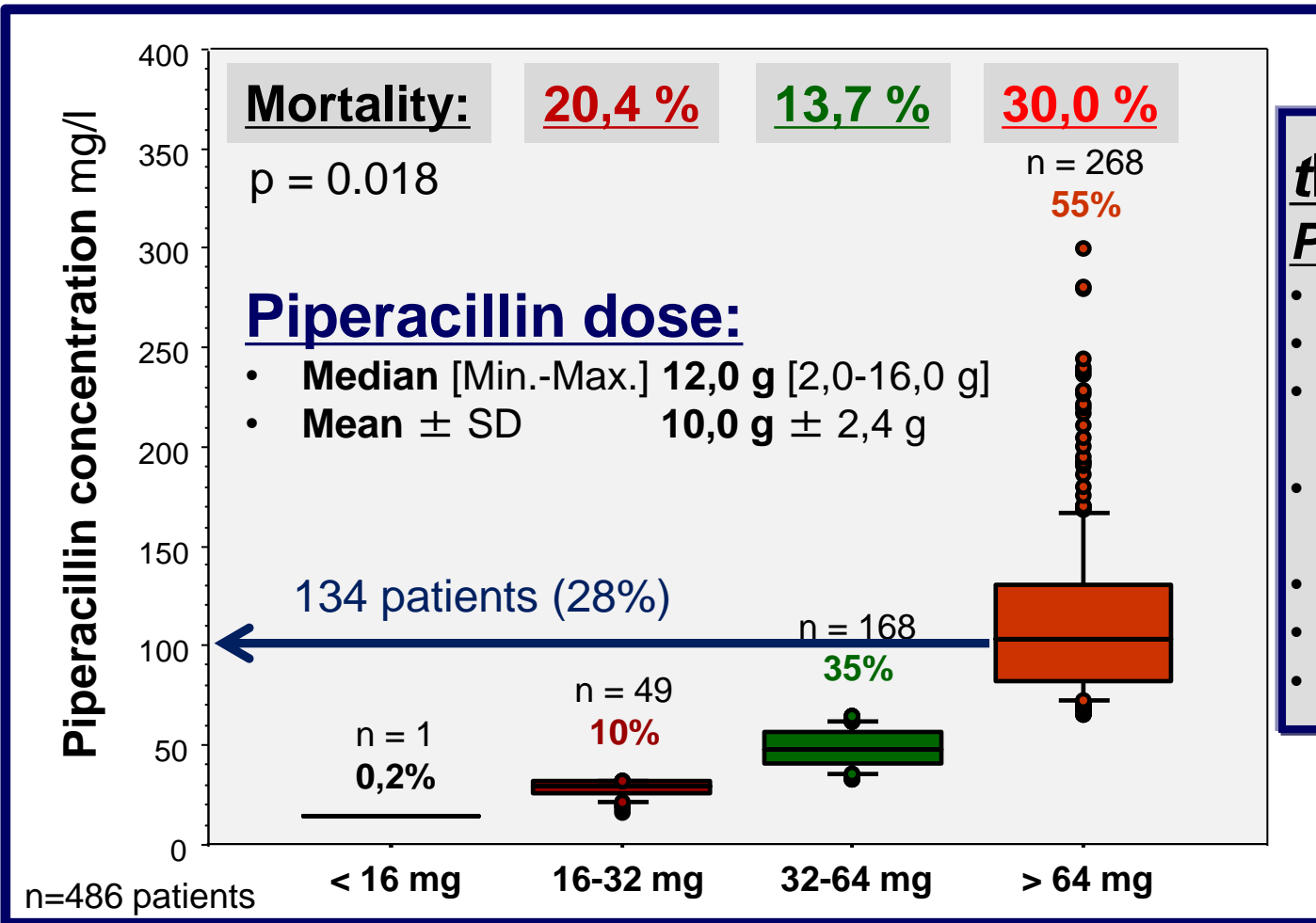
Published Online  
October 25, 2017

Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Konstantinos Z Vardakas, Georgios L Voulgaris, Athanasios Maliaros, George Samonis, Matthew E Falagas

# Piperacillin - serum concentrations

## PK/PD Targets (PSA) first 24 h



**tDM program**

**Piperacillin:**

- 486 ICU-patients
- drug therapy (6.9 d)
- 77% sepsis, septic shock
- 65% mech.ventilation (169 h [2-2317])
- 16% (79) under RRT
- **ICU** mortality 19 %
- **hospital** mortality 23%

**PK/PD-target (PSA):**  
**32-64 mg/L**

# Erhöhte $\beta$ -Lactamspiegel

## Ein Problem, kein Problem

- **Bessere Wirksamkeit?**

- Keine Daten in der Literatur
- $> \text{MHK} \leq 4\text{-}6$  fache der MHK
- MHK (Minimale Hemmkonzentration) versus MPK (Mutanten-Präventions-Konzentration)

- **Toxizität?**

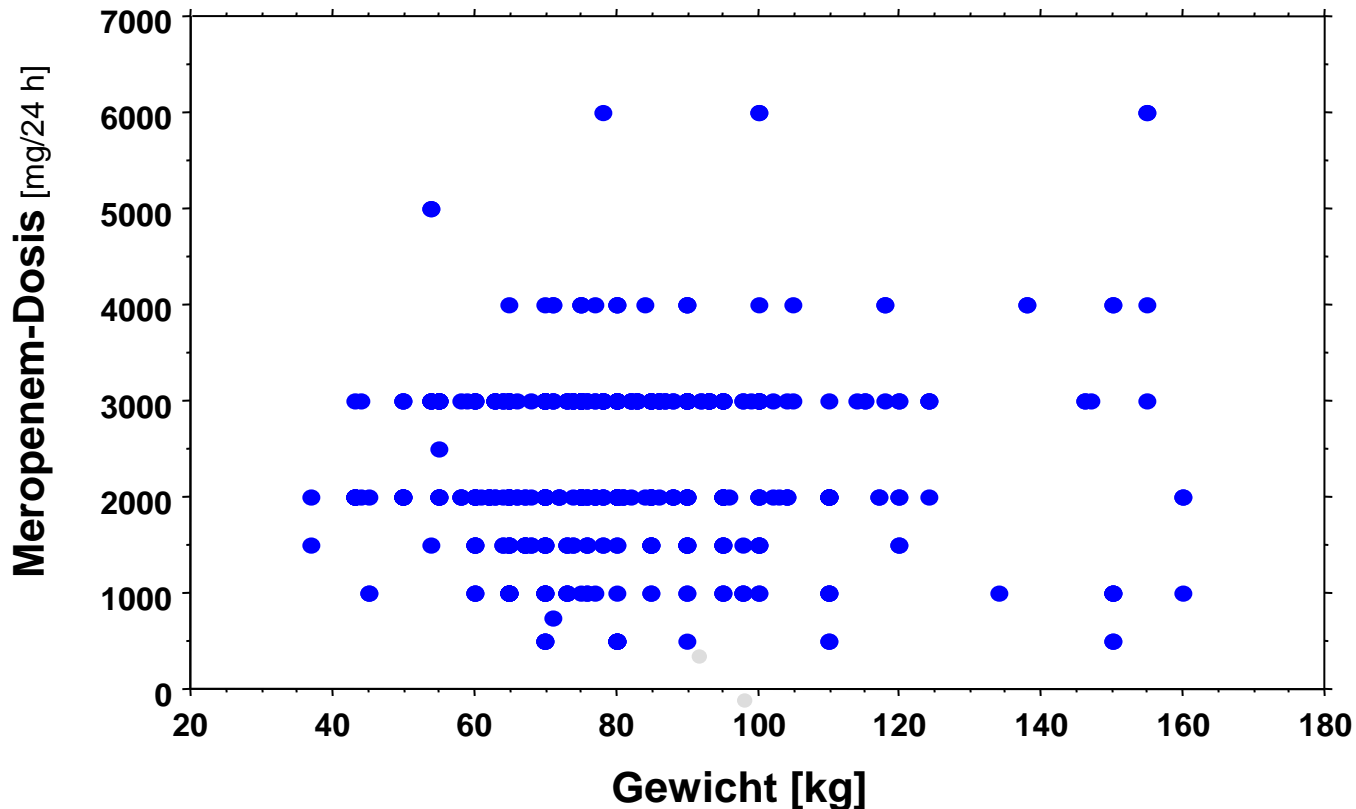
- Neurotoxizität, Nephrotoxizität
- Hepatotoxizität

- **Resistenzentwicklung?**

- Oropharyngeales, intestinales Mikrobiom

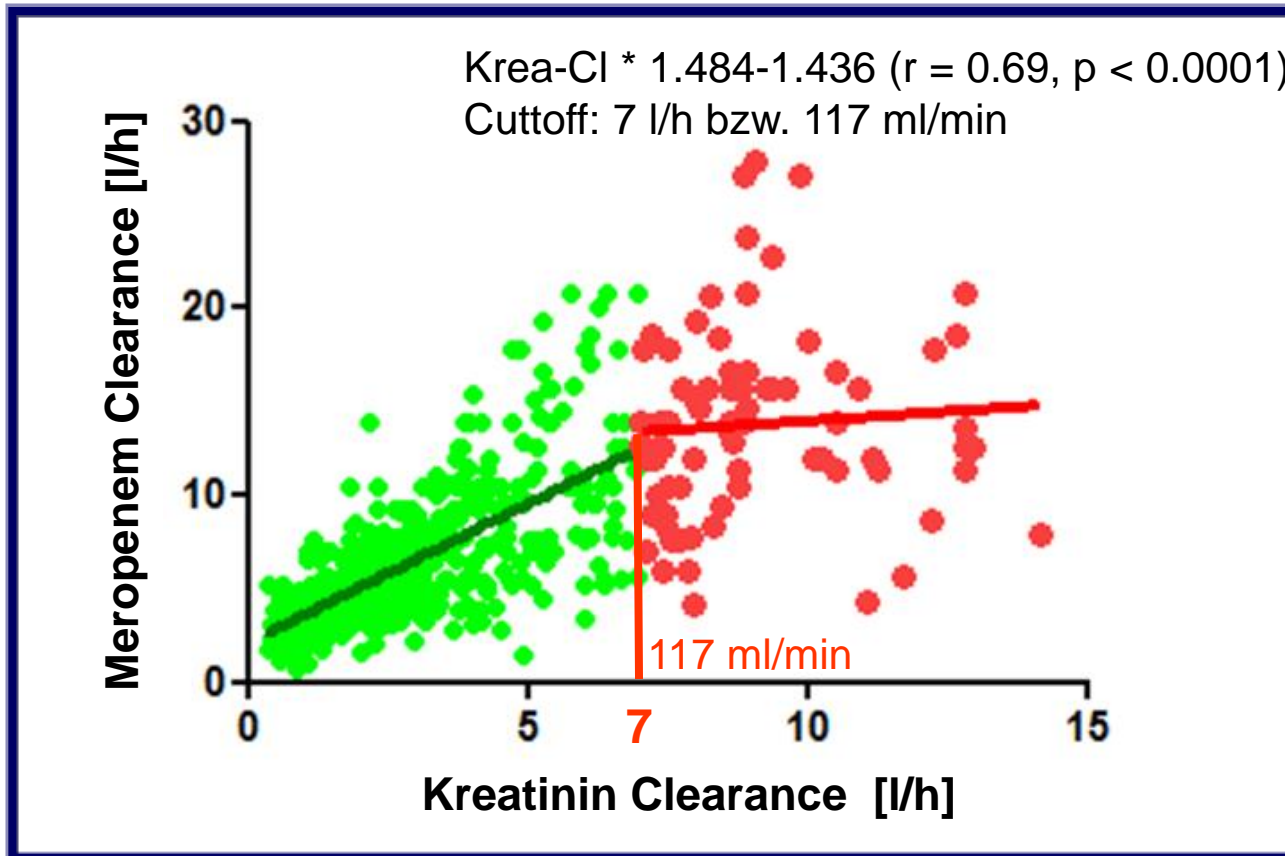
# Meropenem-Dosierung, ein Frage von Größe und Gewicht

- **Keine Korrelation** zwischen erforderlicher Meropenemdosis/Gewicht  
Ende 2008 bis Ende 2012; 238 Patienten mit Sepsis; 557 Cpss unter kontinuierlicher Applikation von Meropenem





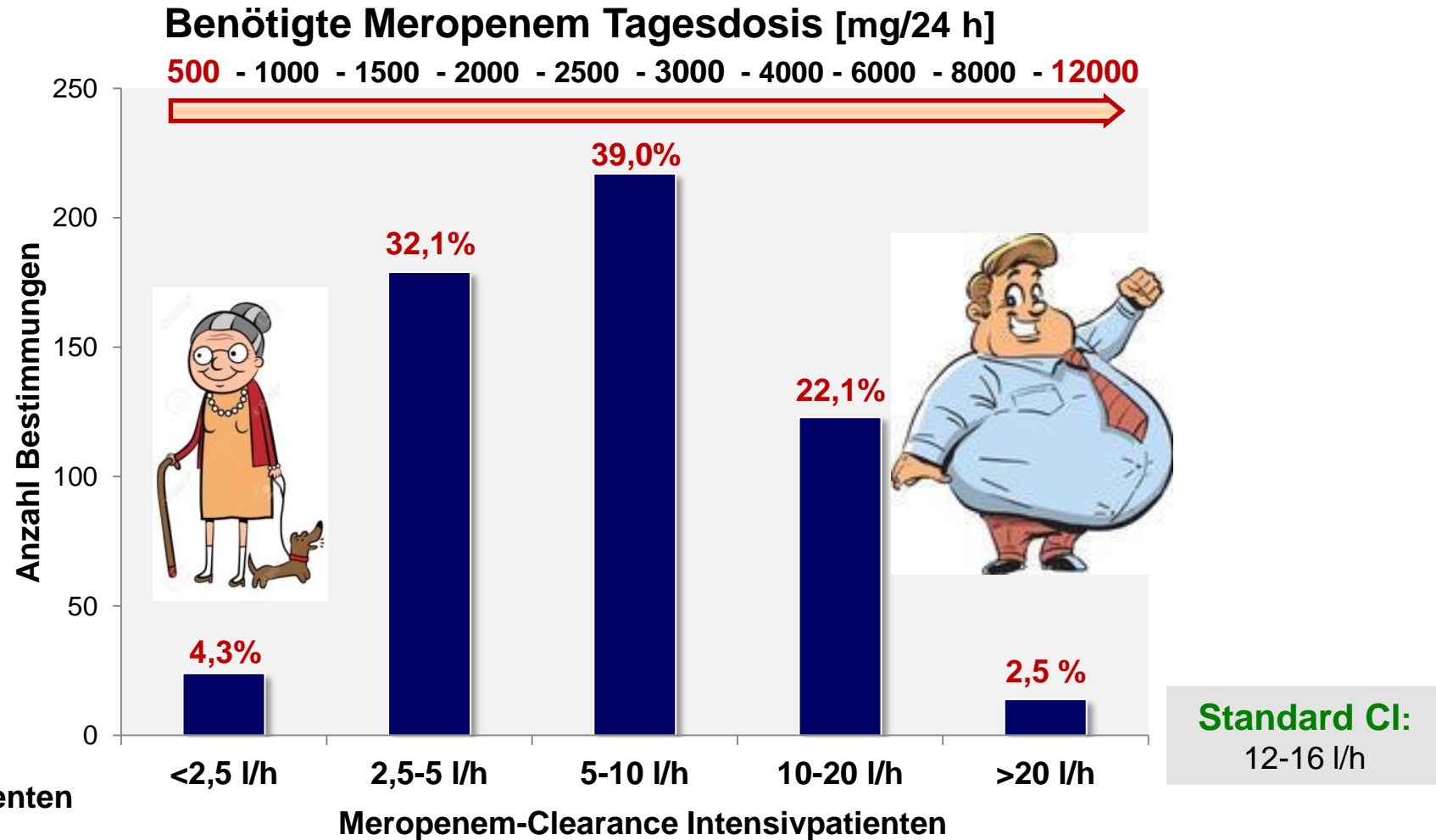
# Meropenem-Dosierung, eine Frage der Nierenfunktion? (Krea-Clearance, cutoff)



**Meropenem-Clearance**  
Normalwert:  
14-18 l/Std.

# Meropenem-Dosierung im Alltag

## One size does not fit all?

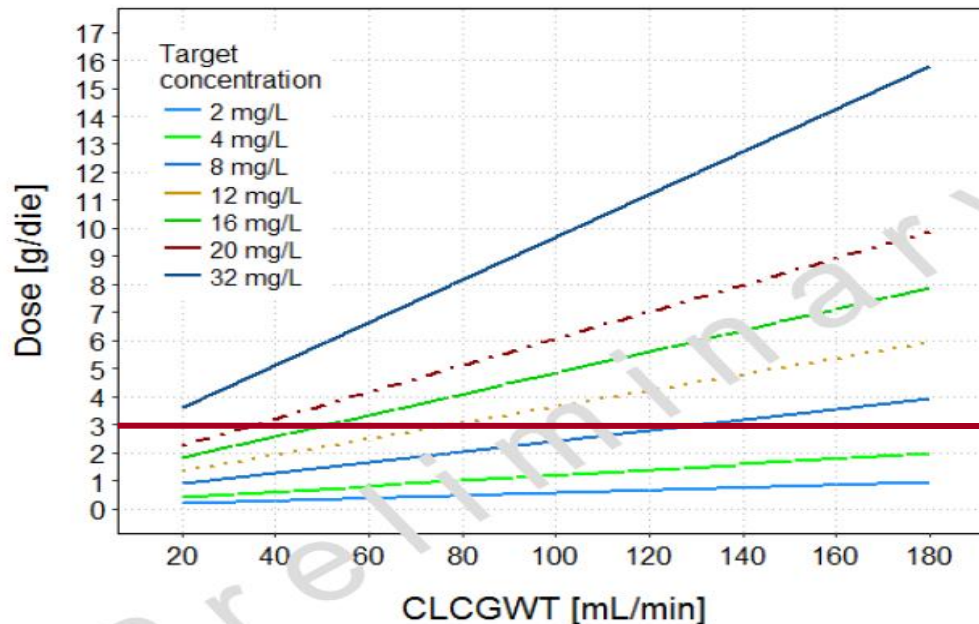


238 Patienten  
mit 557  
Bestimmungen

# Dose-nomogram (ICU patients) Continuous application of Meropenem

## Nomogram

- Dose necessary to achieve the target concentration in 90% of the patients



- Targets covering

→ 1x MIC

→ 4x MIC

→ EUCAST BP S/I: 2 mg/L

→ EUCAST BP I/R: 8 mg/L

→ arbitrary: 12 mg/L,  
20 mg/L as toxicity  
threshold (HDH)

# Intraindividuelle Variation

## Kontinuierliche Citrat-Dialyse

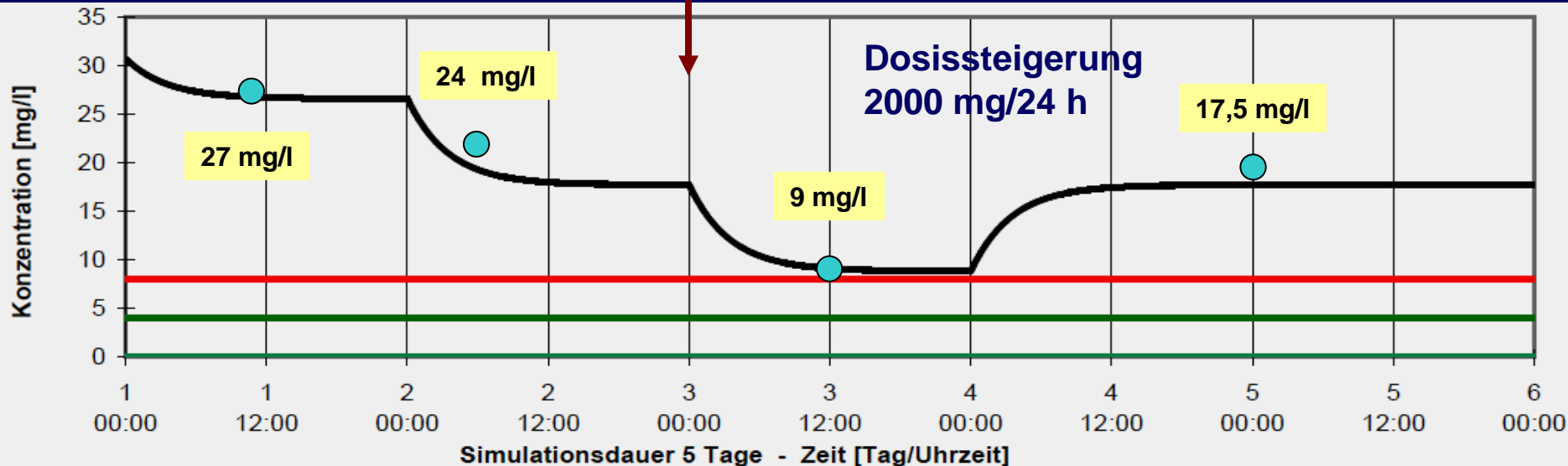
Patient, 72 Jahre, 175 cm 65 kg KG, Kreatinin-Clearance ca. 30/10 ml/min  
Rupturiertes BAA, Darmischämie, VAP, ANV  
Kontinuierliche Citrat-Dialyse 2 l/h ab Tag 3  
Antibiotikatherapie mit Meropenem

**Initial:**  
**Bolus 500 mg**  
**2000 mg/h, DI**

**Dosisreduktion**  
**1000 mg/24 h**

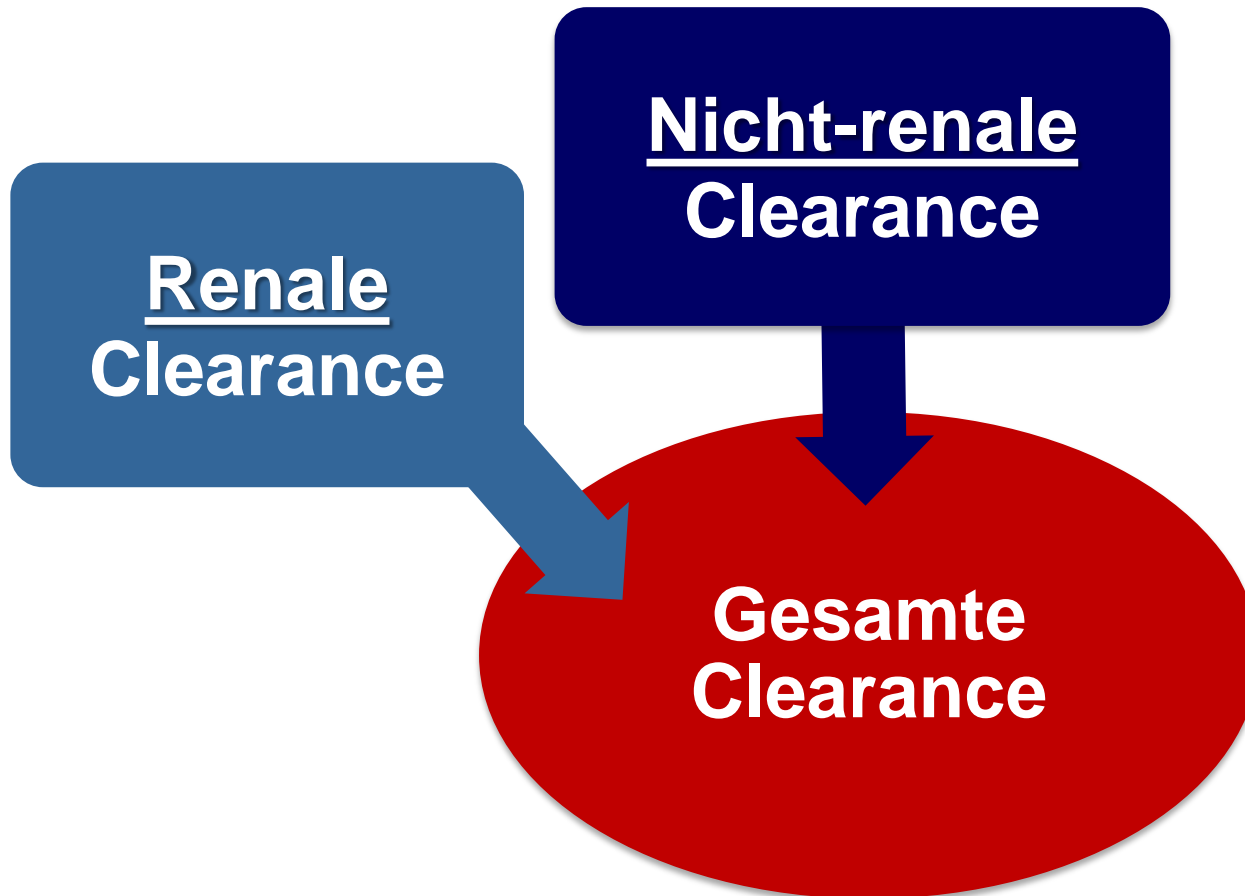
**CVVHD**  
**Start**

**Ziel:  $> 8 \leq 16$  mg/l**



# Arzneistoff-Clearance

[ml/min] oder [l/h]

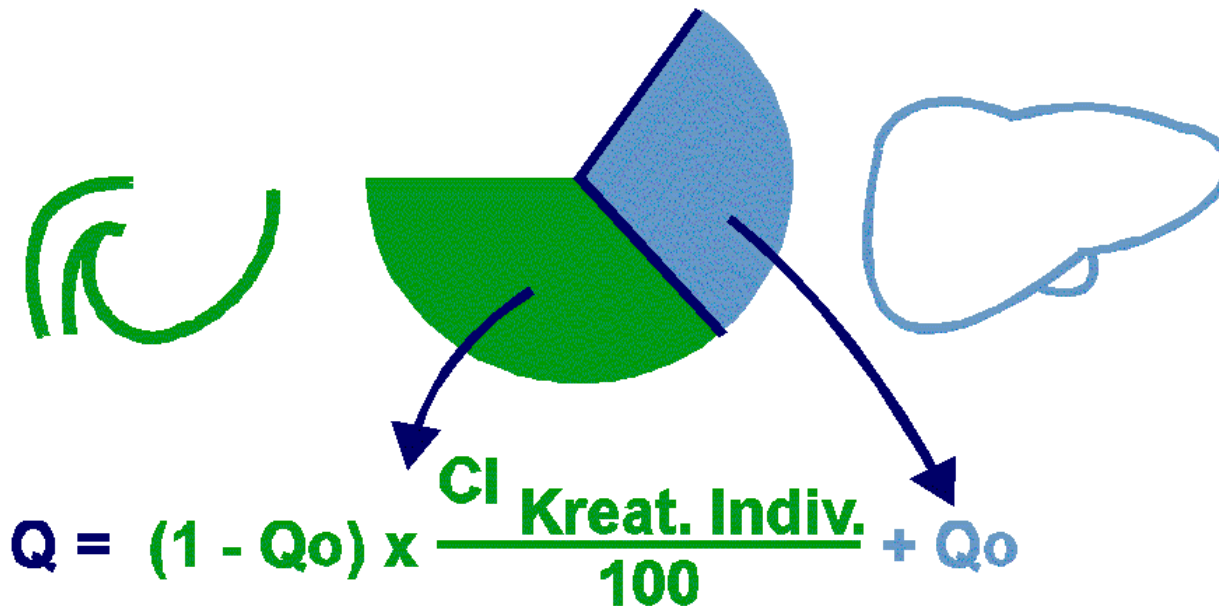


**Fähigkeit des Organismus,**  
sich von einem körpereigenen Stoff oder **Arzneistoff** zu befreien.

Volumen, das pro Zeiteinheit vom Stoff/Arzneistoff „geklärt“ wird.

# Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

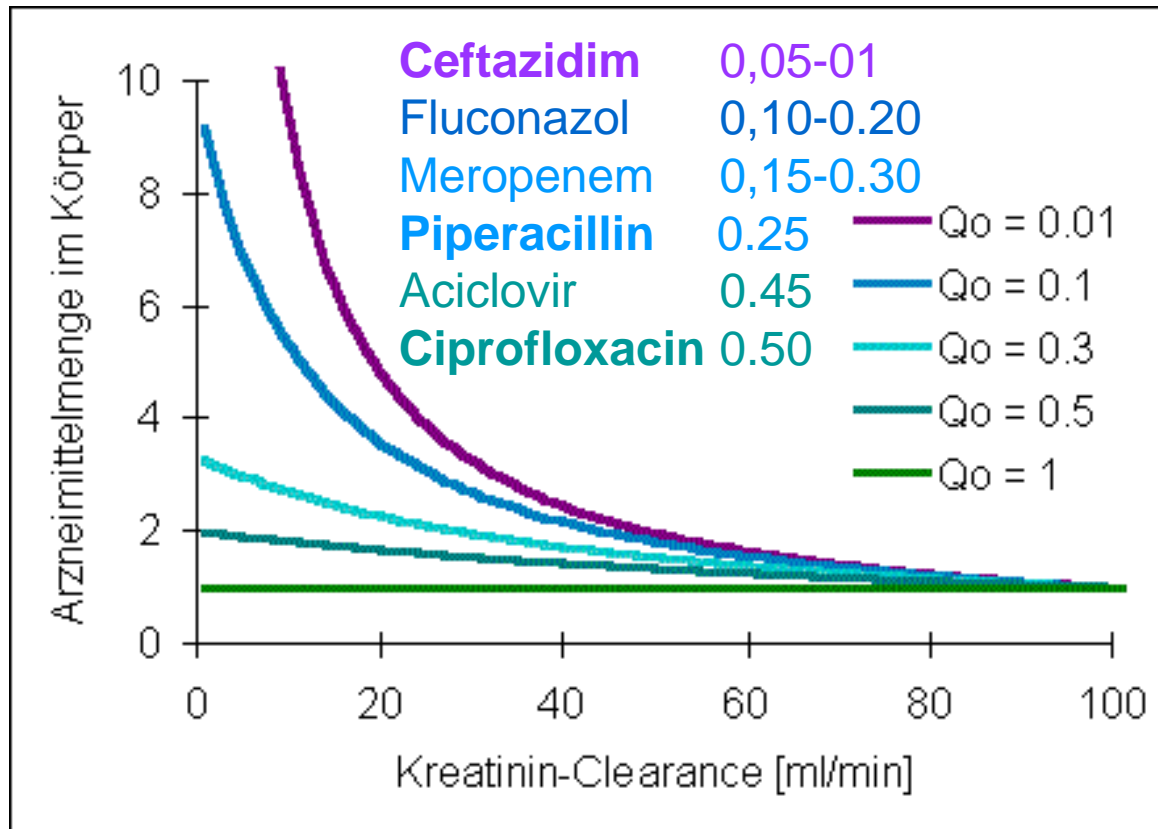
**Gesamte Clearance =  
renale Clearance + extrarenale (z.B.hepatische) Clearance**



Q = individuelle Ausscheidungskapazität

$Q_0$  = extrarenal ausgeschiedener bioverfügbarer Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion 100 ml/Min. (substanzspezifisch)

# Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

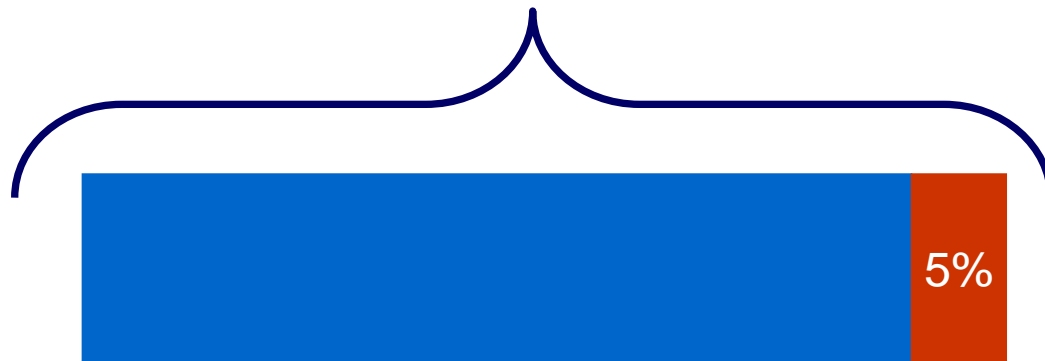


Rifampicin 0.80  
Tigecyclin 0.89  
Voriconazol 0.90  
Anidulafungin 0.99  
...

Bei einer Kreatinin-Clearance  $< 50$  ml/min steigt die Arzneimittelmenge im Körper für Arzneimittel mit niedrigem  $Q_0$  stark an. Für alle Arzneimittel mit einem  $Q_0$ -Wert  $< 0,7$  wird eine Dosierungsanpassung empfohlen.

# Plasmaproteinbindung PPB [%]

## Im Serum gemessene Konzentration



### Ceftriaxon:

95% proteingebunden  
5% pharmakologisch

wirksam und  
eliminationsbereit!!!

### Weitere Beispiele:

• Anidulafungin	98-99%	Ertapenem	92-95%
• Flucloxacillin	92-96%	Ciprofloxacin	30-40%
• Mefloquin	98%	Vancomycin	30-55%
• Sulfamethoxazol	40-50%	<b>Meropenem</b>	<b>2%</b>



# Important determinants of the dialysed drug amount

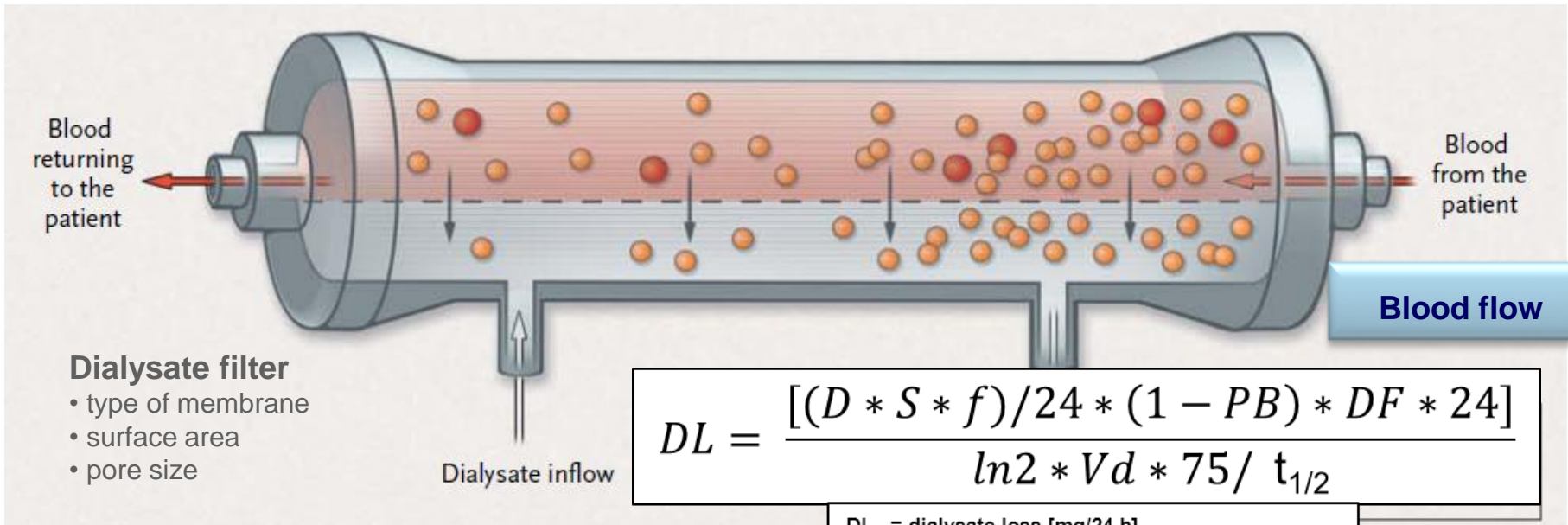
Residual renal function

Volume of distribution  $V_d$

Drug dose

Extrarenale clearance  $Q_0$

Protein binding



Dialysat flow

DL = dialysate loss [mg/24 h]  
 D = drug dosage [mg/24 h]  
 DF = dialysate flow [l/h]  
 f = bioavailability [ ]  
 PB = protein binding (100% = 1.0) [ ]  
 t<sub>1/2</sub> = elimination half life in normal renal function [h]  
 S = salt factor (100% = 1.0) [ ]  
 V<sub>d</sub> = volume of distribution [l/kg] or [l]

adapted from  
 Tolwani A. N Engl J Med 2012; 367:2505-2514

# CADDy (Calculator to approximate drug Dosing in Dialysis)

Testzugang: <http://www.thecaddy.de/>

Preisenberger

CADDY

PCONSULTING

PSERVICE

Weitere Benutzungshinweise (PDF) || E-Mail Support

▼ Nierenersatzverfahren und Restnierenfunktion

Kreatinin-Clearance [ml/min]

15

Dialysatflussrate [l/h]

2

Restnierenfunktion und  
Dialyseeinstellung

Auswahl  
Nierenersatzverfahren

kontinuierliche Dialyse

CVVHF postdilution

intermittierende Dialyse

SLED

▸ Wirkstoff

▸ Empfehlung für Einstellung anfordern

Weitere Benutzungshinweise (PDF) || [E-Mail Support](#)

› Nierenersatzverfahren und Restnierenfunktion    CC:15   DF:2   BF:0   HR:0   # kontinuierliche Dialyse

▼ Wirkstoff    Wirkstoff eingeben

Wirkstoff

Merop

Dosis [mg/24h]

3000

- Lithium oral
- Lorazepam oral
- Lormetazepam oral
- Mefloquin oral (250 mg/)
- Meloxicam oral
- Melperon
- Memantin
- Meropenem i.v.

**Anpassung  
Basisdosis**

**Auswahl  
Arzneistoff**

In severe infection (4000-)6000 mg/24 h should be used as base dosage. Bei schwerer Infektion Dosierung von (4000-)6000 mg/24 h als Basis verwenden.

Meropenem removal in critically ill patients undergoing sustained low-efficiency dialysis (SLED)Nephrology Dialysis Transplantation;Aug2010, Vol. 25 Issue 8, p2632

› Empfehlung für Einstellung anfordern

# Kontinuierliche Dialyse CVVHD

## Meropenem

**Patientin B.S., 73 J, 160 cm, 60 kg KG, KreaCl. 0 ml/min**  
**Nekrotisierende Faszitis, septischer Schock, ANV**  
**CVVHD, Dialysatfluss 3 l/h**

### **Antiinfektive Therapie:**

- Benzylpenicillin +
- Meropenem +
- Clindamycin

**PK/PD Ziel für Meropenem: > 8 (16) mg/l**

# Kontinuierliche Dialyse CVVHD

## Meropenem

### CADDy

Further Instructions (PDF)

▶ Renal replacement therapy and residual renal function    CC:0    DF:2    BF:0    HR:0    # Continuous dialysis

▶ Drug    Meropenem i.v.

▼ Request recommendation    create PDF    reset

**Method:** Continuous dialysis

**Drug:** Meropenem i.v.                      **Dose [mg/24h]:** 3000

**Creatinine-Clearance [ml/min]:** 0 **Dialysate Flow Rate [l/h]:** 2

Recommended Dosage

Dose *with* Renal Replacement Therapy (cRRT) [mg/24h]: **1200**

Dose *without* Renal Replacement Therapy (cRRT) [mg/24h]: **750**

**Method:** Continuous dialysis

**Drug:** Meropenem i.v.                      **Dose [mg/24h]:** 3000

**Creatinine-Clearance [ml/min]:** 0 **Dialysate Flow Rate [l/h]:** 3

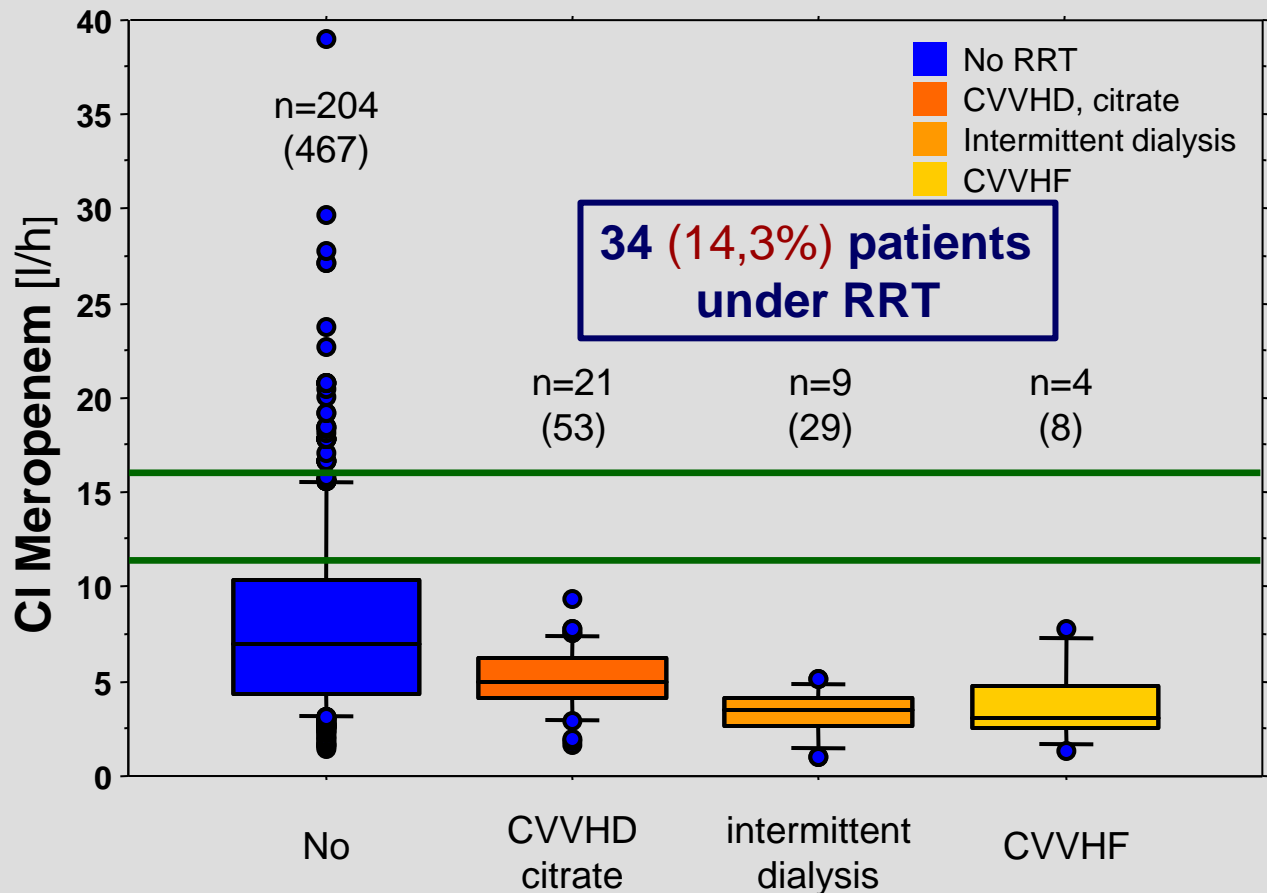
Recommended Dosage

Dose *with* Renal Replacement Therapy (cRRT) [mg/24h]: **1400**

Dose *without* Renal Replacement Therapy (cRRT) [mg/24h]: **750**

# Meropenem clearance, ICU patients

## Renal Replacement Therapy (RRT)



**standard CI:**  
12-16 l/h.

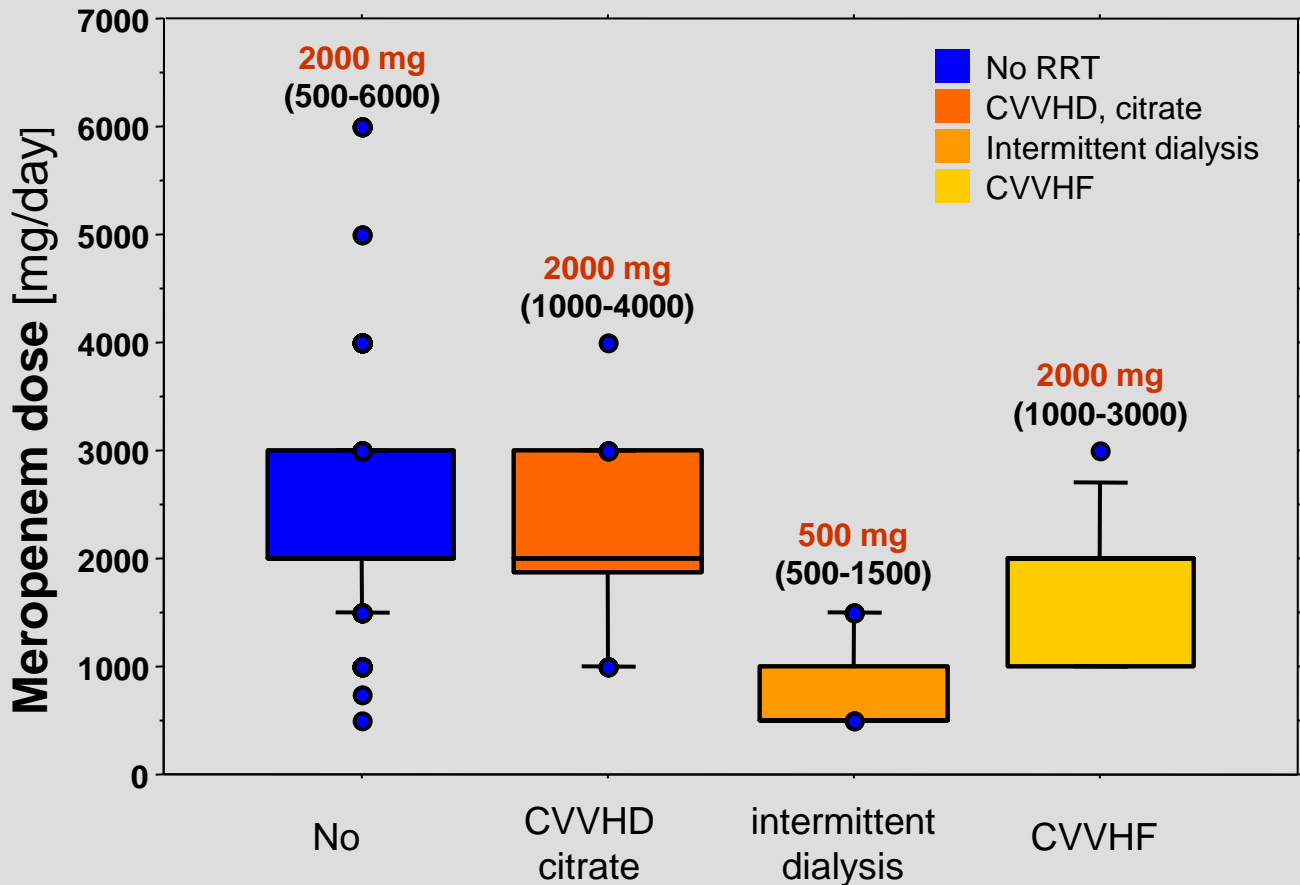
### tDM program

#### Meropenem:

- 238 ICU-patients
- 34 under RRT
- drug therapy (7.3 d)
- 65% severe sepsis, septic shock
- 75% mech.ventilation (188 h [2-1737])
- SAPS II 41 (12-80)
- ICU mortality 28,6%

# Meropenem dose, ICU patients

## Renal replacement therapy (RRT)



**Standard dose:**  
3 x 1g/day

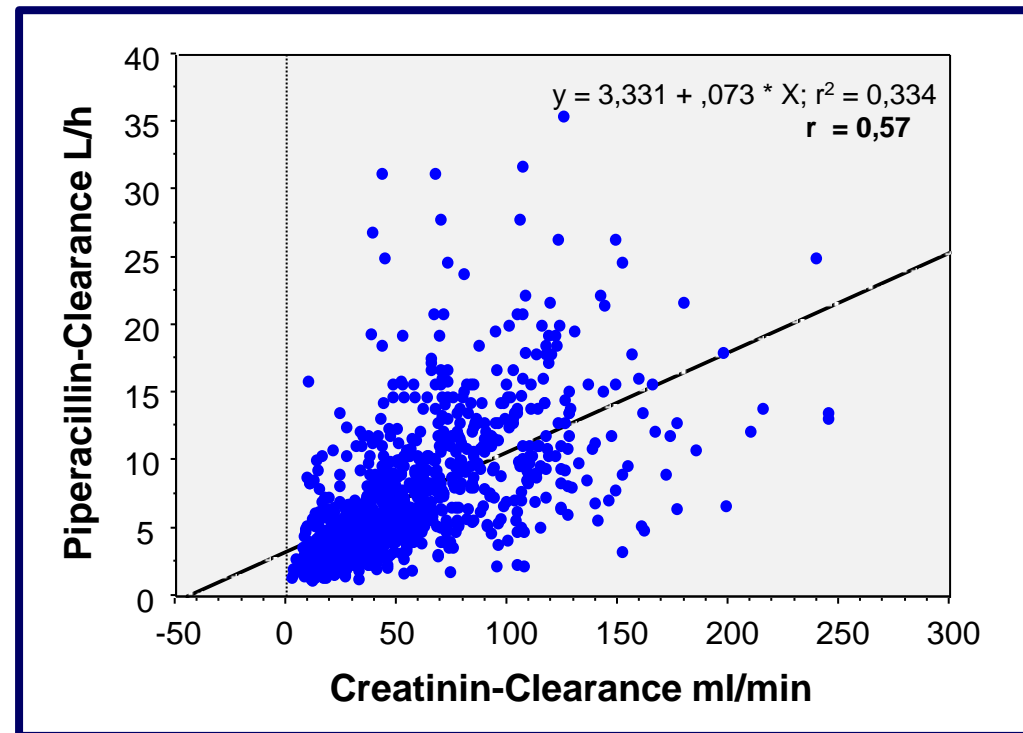
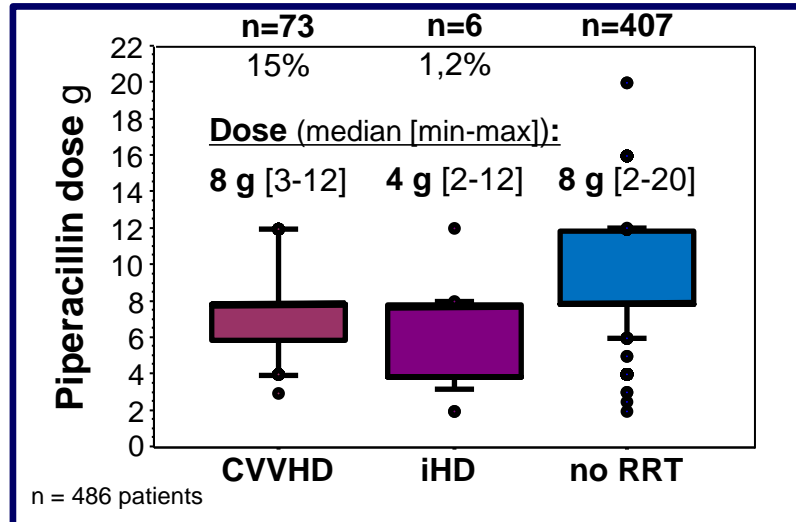
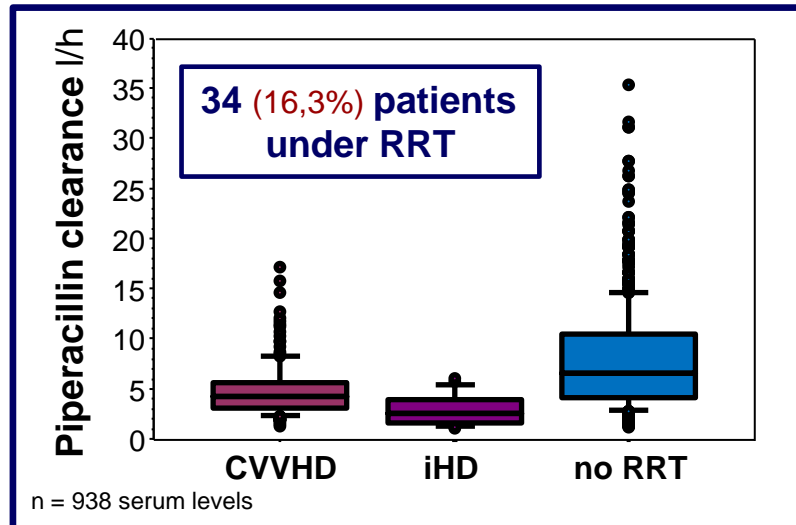
### tDM program

#### Meropenem:

- 238 ICU-patients
- 34 under RRT
- drug therapy (7.3 d)
- 65% severe sepsis, septic shock
- 75% mech.ventilation (188 h [2-1737])
- SAPS II 41 (12-80)
- ICU mortality 28,6%

# Piperacillin pharmacokinetic

## Renal function, RRT (drug dose and CI)





# Determinants of Drug Clearance

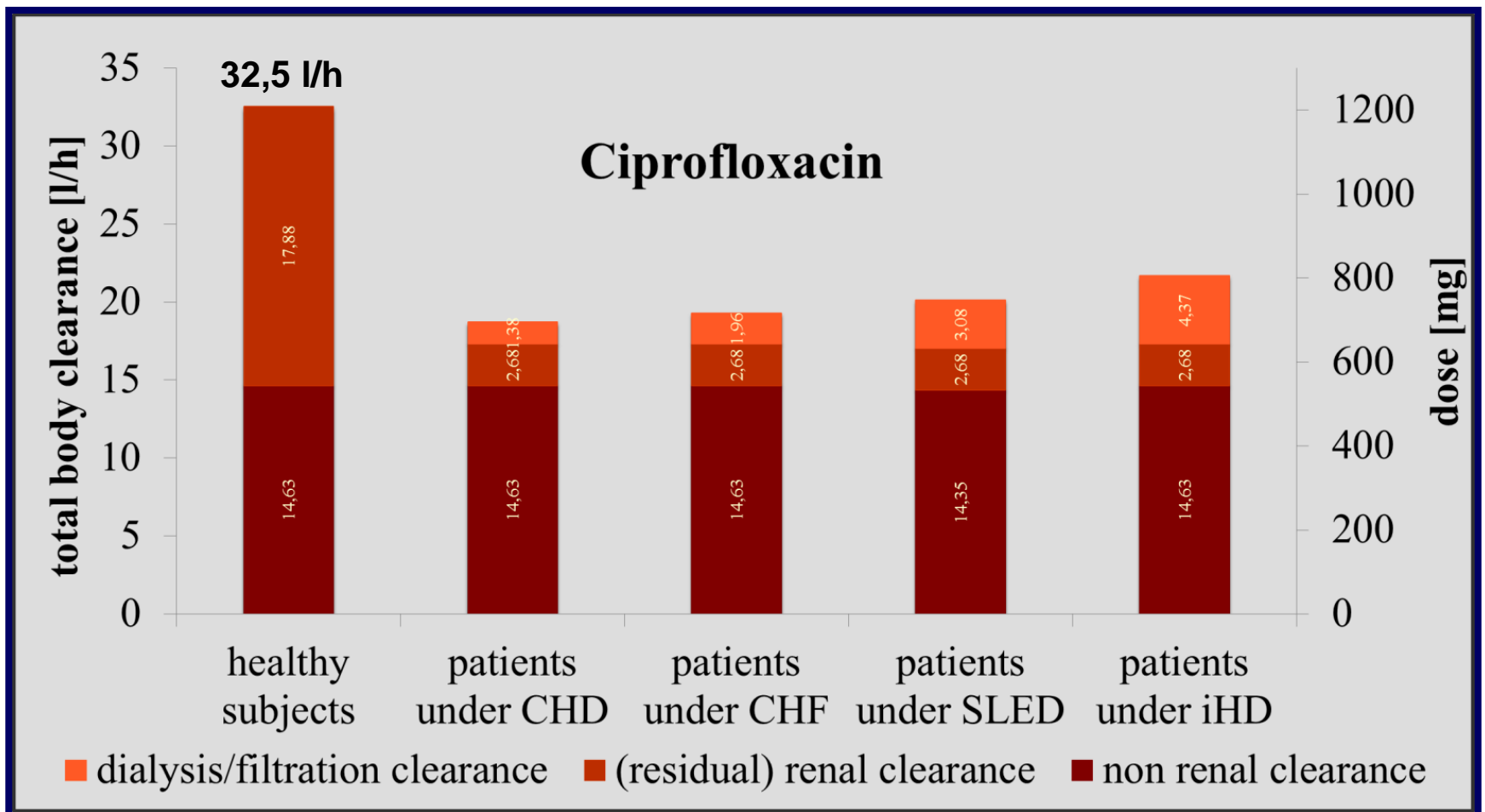
drug – standard dose – residual renal function – dialysate flow

<b>Drug</b> $Q_0$ 0.15, PB 2%, Vd 0.2-0.3 L/kg <b>Standard dose</b>	<b>Meropenem</b> 3000 mg/24 h	<b>Meropenem</b> 3000 mg/24 h
CreaCl	15 ml/min	0 ml/min
Dialysate flow	1,5 l/h	2,0/3,0 l/h
Dose without cRRT	1100 mg/24 h	750 mg/24 h
<b>Drug</b> $Q_0$ 0.45-0.50, PB 30-40%, Vd 2-3 L/kg <b>Standard dose</b>	<b>Ciprofloxacin</b> 1200 mg/24 h	<b>Ciprofloxacin</b> 1200 mg/24 h
CreaCl	15 ml/min	0 ml/min
Dialysate flow	1,5 l/h	2,0/3,0 l/h
Dose without cRRT	690 mg/24 h	600 mg/24 h
<b>Dose under cRRT</b>	<b>730 mg/24 h</b>	<b>650 mg/680 mg/24 h</b>

# Ciprofloxacin (Q<sub>0</sub> 0.45, PB 30-40%, Vd 2-3 L/kg)

## Arzneistoffclearance

(Nierenersatzverfahren)



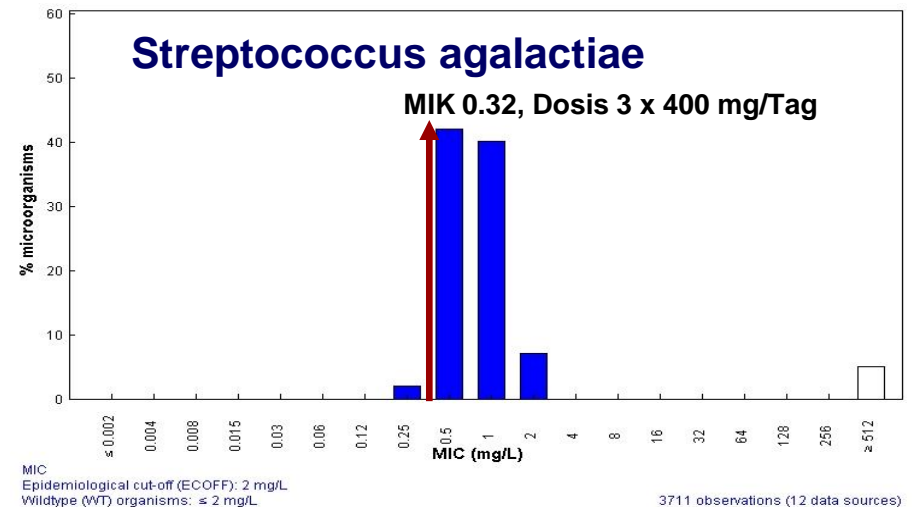
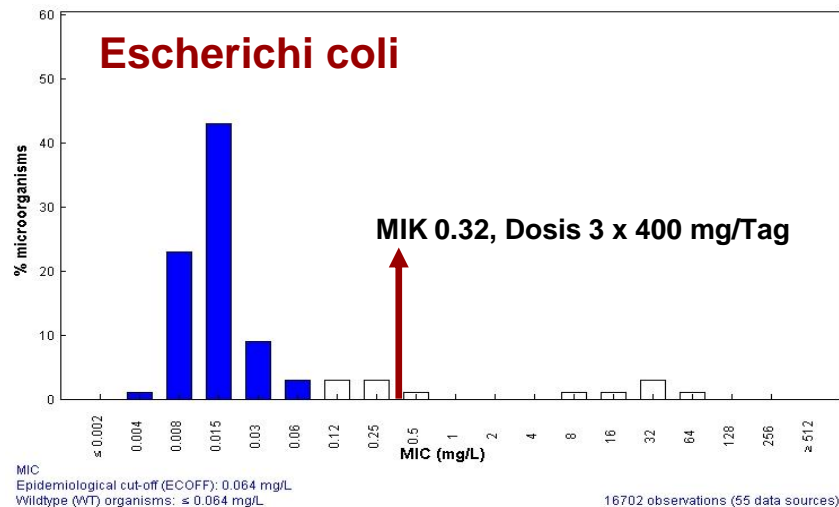
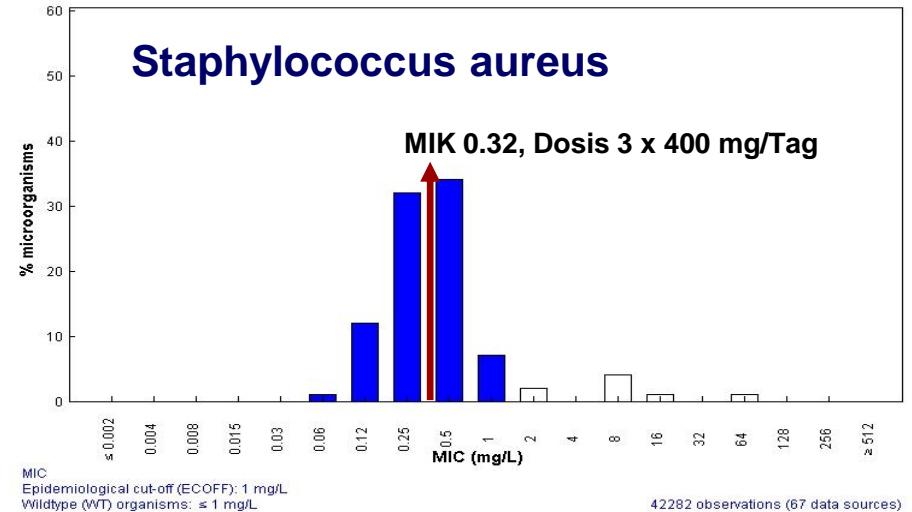
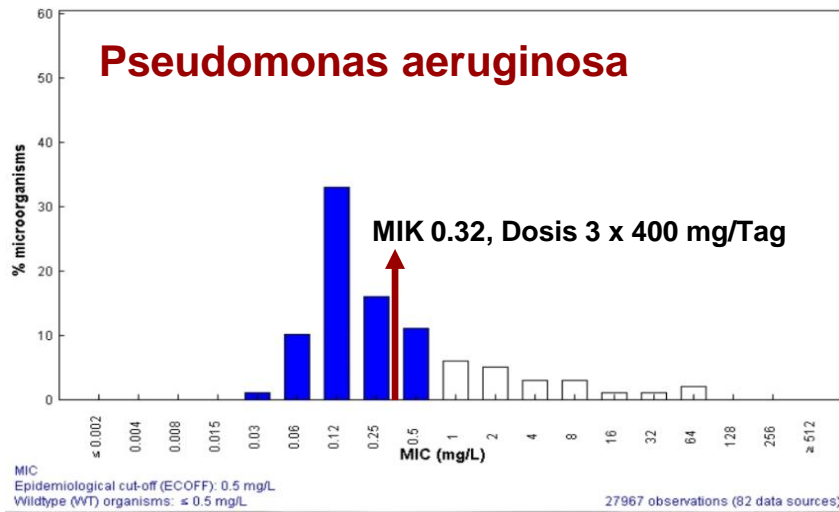
## Comparison of equal doses of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on ciprofloxacin population pharmacokinetics in critically ill patients

**Table 4.** Fractional target attainment for the various ciprofloxacin doses for patients with body weights of 50, 90 or 140 kg for an *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* and *P. aeruginosa* MIC distribution

Body weight (kg)	iv dose/frequency	<i>A. baumannii</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
50	200 mg 12 hourly	65.8	90.3	96.5	70.1
	200 mg 8 hourly	78.1	93.2	97.9	78.9
	400 mg 12 hourly	86.7	95.5	98.6	86.2
	400 mg 8 hourly	93.3	97.6	99.3	92.5
	600 mg 12 hourly	94.0	97.8	95.0	93.2
90	200 mg 12 hourly	53.3	87.8	96.9	62.0
	200 mg 8 hourly	69.2	91.3	98.1	73.0
	400 mg 12 hourly	80.3	93.7	98.9	80.8
	400 mg 8 hourly	88.9	96.2	99.0	88.3
	600 mg 12 hourly	89.8	96.5	93.5	89.1

# Ciprofloxacin, *E. coli* [AUC/MIK 125]

## MIK-Verteilung (EUCAST 03/2018)



# Zusammenfassung

- **Standarddosierungen von Antiinfektiva bei Patienten mit Sepsis u./o. Nierenfunktionsstörung sind problematisch!**
  - Veränderte pharmakokinetische Rahmenbedingungen (krankheitsbedingt)
    - Arzneistoffelimination, Verteilungsvolumen etc.
  - Gefahr der Unterdosierung oder Überdosierung
- **Wir unterschätzen die Arzneistoff-Elimination im Rahmen eines Nierenersatzverfahrens i. d. R. nicht!!!**
  - **CADDy**, ein hilfreiches Tool für das „Abschätzen“ einer individuelle Dosis
- **TDM und individuelle Dosierung und Applikation von antiinfektiven Substanzen**
  - Hilfreiche Ergänzung unseres diag./therap. Armamentariums
  - Sicheres Erreichen PK/PD Zielwerten auch unter Hämodialyse/Filtration
  - Steigerung der Effektivität, Verringerung der Toxizität
  - Verringerung der Gefahr von Resistenzbildung

# Unser wunderbares Team

## Interdisziplinär und interprofessionell

- **Kooperationspartner**

- Jason Roberts, University of Queensland, Brisbane, Australien
- Frank Brunkhorst, Stefan Hagel, CSCC, Universität Jena

- **Klinikapotheke**

- O. Frey, A. Röhr, W. Probst, Sophia Helbig
- Ute Blassmann, HD
- J. Preissenberger, MA
- Christina König, HH
  - Apotheker
- G. Meisel, Fr Kluge
  - PTA

- **Klinik für Anästhesie**

- A. Köberer
- Th. Fuchs
- A. Brinkmann
  - Anästhesisten und Intensivmediziner





# Antimykotika-Clearance

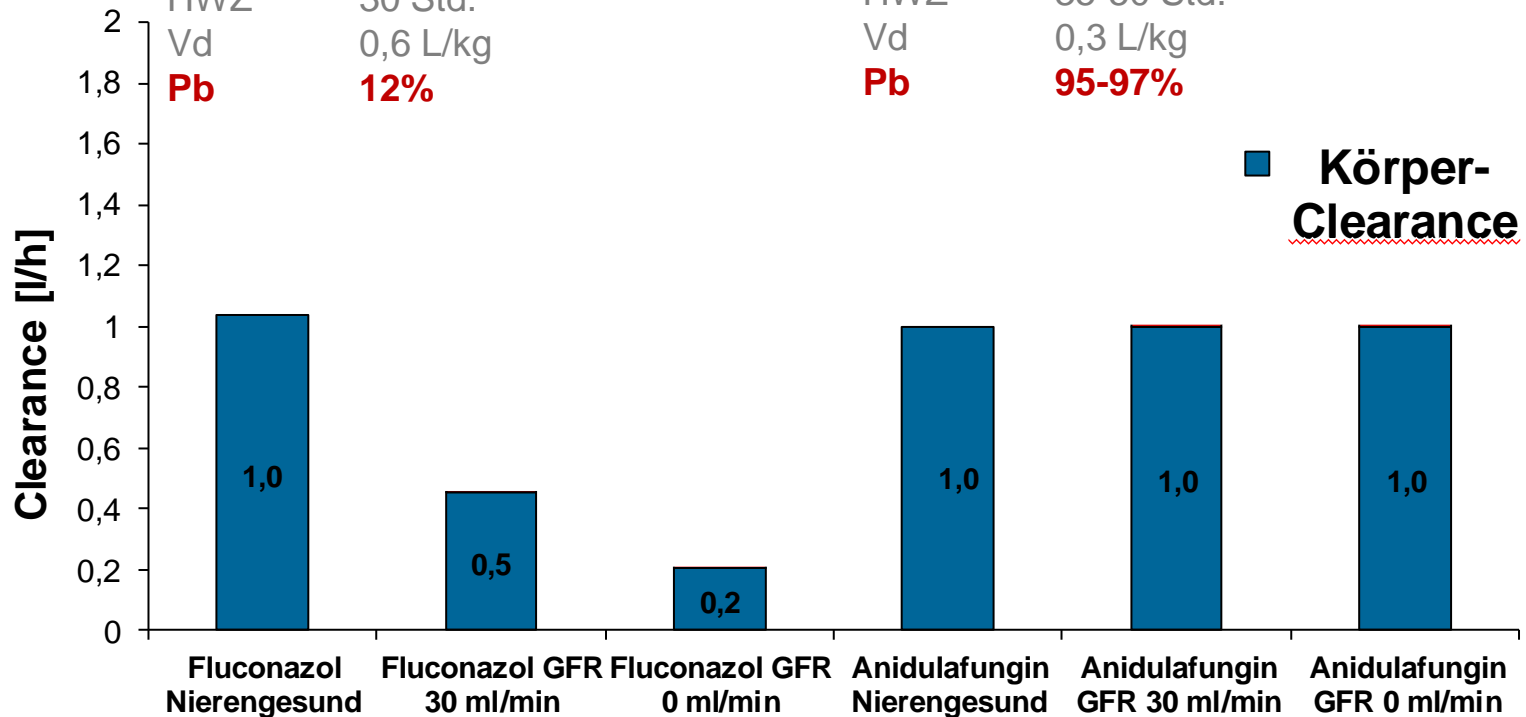
## Vergleich Fluconazol/Anidulafungin

### Fluconazol:

**$Q_0$**  0.2  
 HWZ 30 Std.  
 Vd 0,6 L/kg  
 **$P_b$**  12%

### Anidulafungin:

**$Q_0$**  0.99  
 HWZ 35-50 Std.  
 Vd 0,3 L/kg  
 **$P_b$**  95-97%





# Ciprofloxacin, *E. coli*

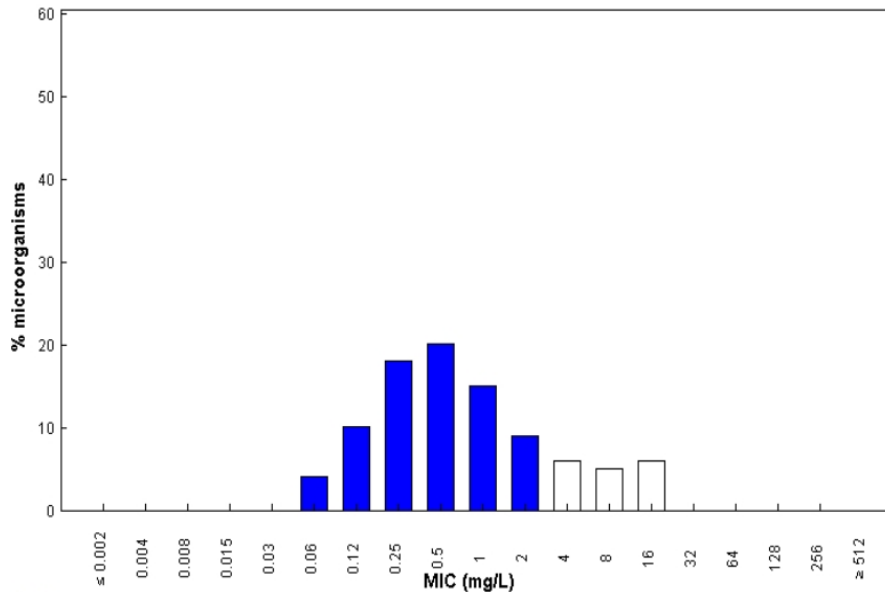
## MIK-Verteilung (Eucast 03/2018)

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	ECOFF	Distributions	Observations
<a href="#">Corynebacterium urealyticum</a>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	8	0	0	0	0	ND	1	12
<a href="#">Enterobacter aerogenes</a>	0	0	52	150	244	112	96	32	49	<b>ECOFF <i>E.coli</i> (0,064):</b>										48	1228	
<a href="#">Enterobacter agglomerans</a>	0	0	1	15	29	3	2	1	3	• oberes Ende der WT-Verteilung										1	54	
<a href="#">Enterobacter doacae</a>	236	423	320	374	365	199	84	90	73	• niedrigst möglicher Breakpoint										52	2354	
<a href="#">Enterobacter dissolvens</a>	0	0	3	16	10	5	1	1	1	• Breakpoint ohne Resistenz										1	37	
<a href="#">Enterobacter spp</a>	0	14	38	149	124	30	17	11	16	• low-level-Resistenz erkennen										4	443	
<a href="#">Enterococcus faecalis</a>	0	0	0	2	9	3	34	227	2953	15694	6337	303	124	233	345	593	239	27	180	4.0	19	28298
<a href="#">Enterococcus faecium</a>	0	0	0	0	0	0	12	197	1061	3211	4426	3414	630	25	56	196	35	243	0	4.0	28	13508
<a href="#">Escherichia coli</a>	14	189	3967	7300	1576	613	566	599	196	113	55	131	263	236	565	168	85	59	7	0.064	55	16702
<a href="#">Haemophilus influenzae</a>	27	577	6081	5080	891	54	21	9	8	9	8	15	6	3	5	0	0	0	0	0.064	22	12794
<a href="#">Haemophilus parainfluenzae</a>	0	0	74	111	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.064	1	203
<a href="#">Hafnia alvei</a>	0	0	10	17	27	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.125	2	60
<a href="#">Helicobacter pylori</a>	5	7	5	51	228	712	1268	769	157	32	27	78	93	81	427	0	0	0	0	0.5	2	3940
<a href="#">Kingella kingae</a>	0	0	11	130	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	1	159
<a href="#">Klebsiella oxytoca</a>	0	0	192	553	389	156	106	50	47	45	37	56	27	22	25	12	1	1	0	0.125	54	1719
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	ECOFF	Distributions	Observations
<a href="#">Klebsiella pneumoniae</a>	0	5	246	874	1925	946	539	315	251	138	100	86	72	60	149	116	38	30	15	0.125	71	5905
<a href="#">Klebsiella spp</a>	0	18	80	252	1133	208	100	65	39	31	11	19	18	0	1	0	0	0	0	0.125	6	1975
<a href="#">Kluyvera spp</a>	0	0	16	7	3	3	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	1	33
<a href="#">Listeria monocytogenes</a>	0	0	0	0	0	0	0	1	28	82	21	9	0	0	0	0	0	0	0	ND	3	141
<a href="#">Moraxella catarrhalis</a>	0	0	24	944	6978	2666	470	25	21	5	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0.125	15	11139

# Ciprofloxacin, *PSA* [AUC/MIK 125] Meropenem, *PSA* [ $fT > \text{MIK}$ , (100%)] MIK-Verteilung (Eucast 03/2018)

Meropenem / *Pseudomonas aeruginosa*  
 International MIC Distribution - Reference Database 2018-03-23

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

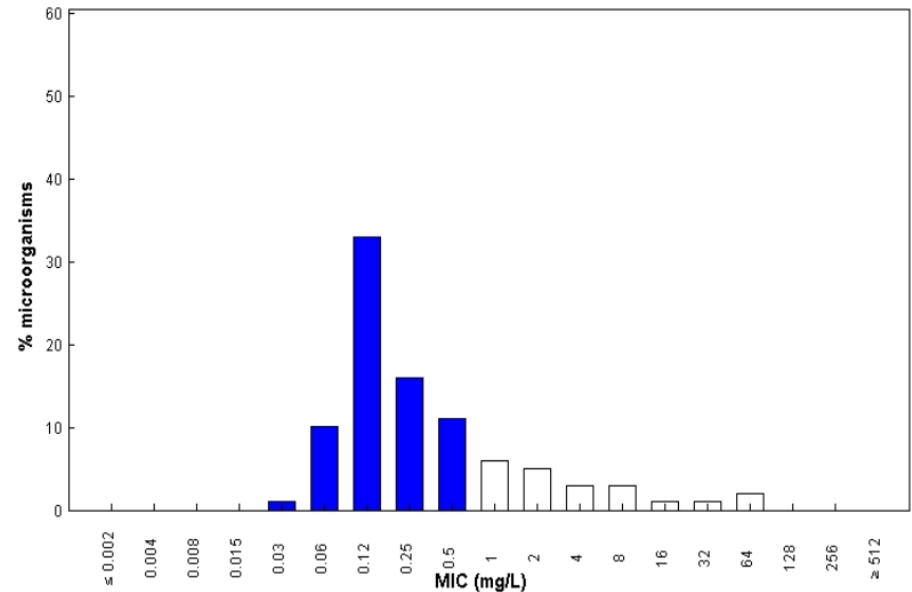


MHK  
 Epidemiologische Grenzen (ECOFF): 2 mg/L  
 Wildtype (WT) organisms: ≤ 2 mg/L

57612 Beobachtungen (74 Datenquelle)

Ciprofloxacin / *Pseudomonas aeruginosa*  
 International MIC Distribution - Reference Database 2018-03-23

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MHK  
 Epidemiologische Grenzen (ECOFF): 0.5 mg/L  
 Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.5 mg/L

27967 Beobachtungen (82 Datenquelle)

# Proteinbindung u. Molekulargewicht CI-CVVHD Korrelation im in-vitro-Modell

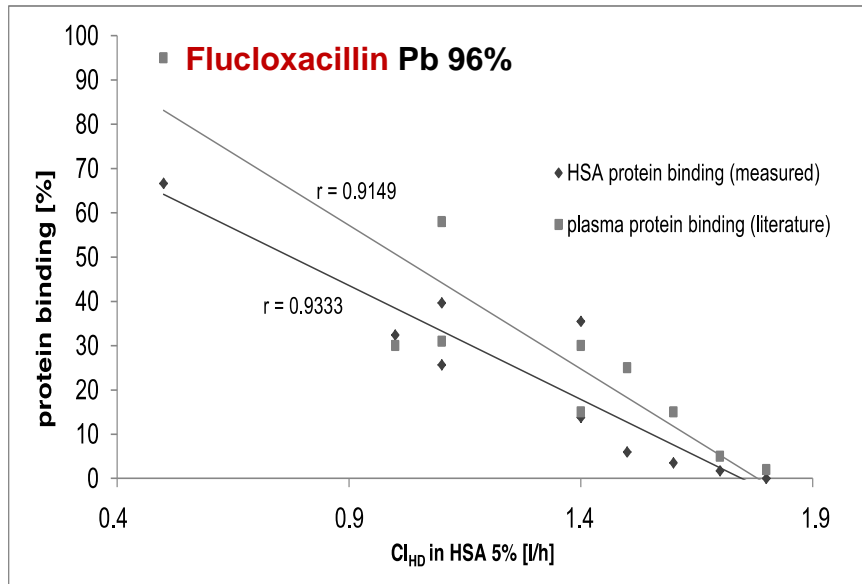


Fig. 1: Correlation of  $CL_{HD}$  in HSA 5% with measured HSA 5% PB and plasma protein PB reported in literature (12)

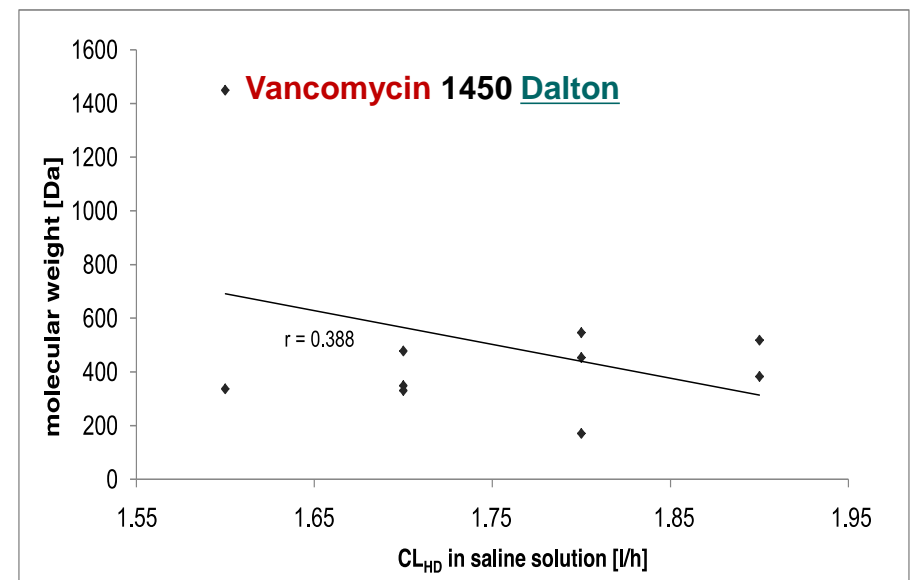
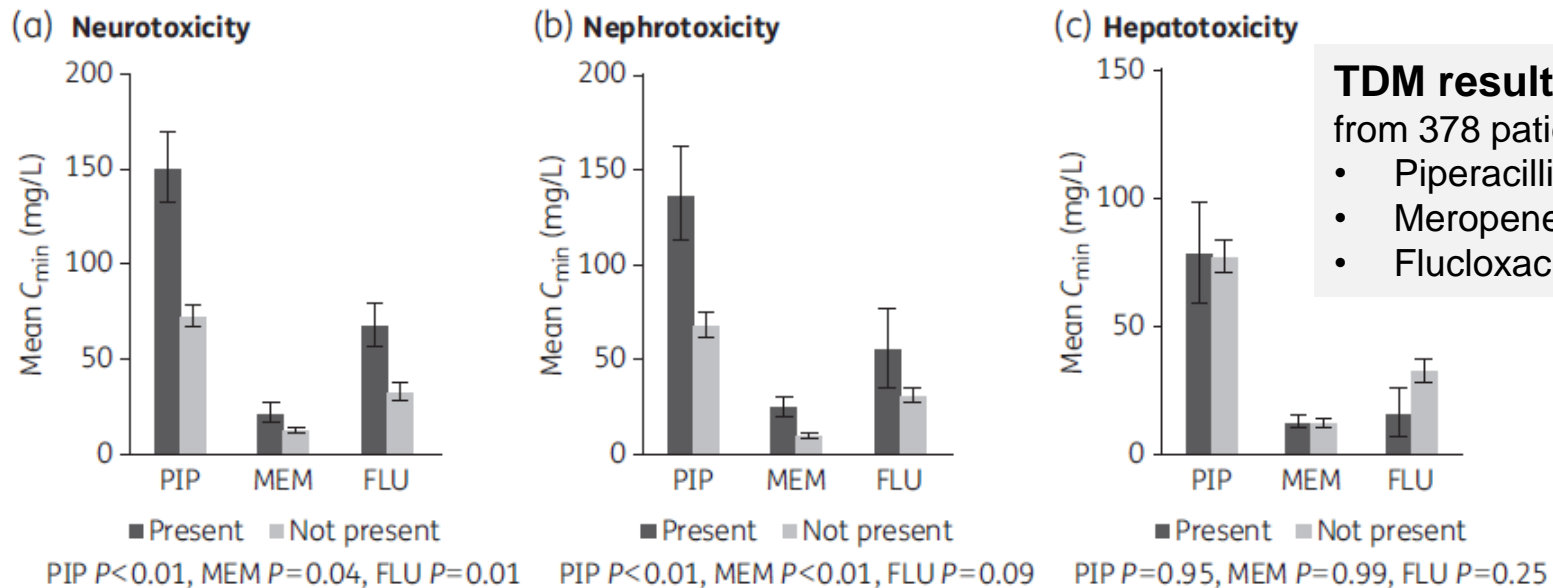


Fig. 2: Correlation of  $CL_{HD}$  in NaCl 0.9% with molecular weight

## Too much of a good thing: a retrospective study of $\beta$ -lactam concentration–toxicity relationships

Sahand Imani<sup>1,2</sup>, Hergen Buscher<sup>3,4</sup>, Debbie Marriott<sup>2,4</sup>, Sheridan Gentili<sup>5</sup> and Indy Sandaradura<sup>4,6\*</sup>



**Figure 1.** Mean  $C_{min}$  in patients with and without (a) neurotoxicity, (b) nephrotoxicity and (c) hepatotoxicity. PIP, piperacillin; MEM, meropenem; FLU, flucloxacillin.