

# Relevancia de la farmacocinética y farmacodinámica en la selección de antibióticos para infecciones del tracto respiratorio

GL DRUSANO,\* WA CRAIG\*

## RESUMEN

Apenas recientemente se han elucidado los principios farmacodinámicos que asocian las concentraciones del antibiótico en el organismo con sus efectos. El trabajo en animales, ahora confirmado por estudios clínicos, ha mostrado que para los antibióticos  $\beta$ -lactámicos el tiempo que la concentración sérica excede el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno es un indicador clave en la predicción de un resultado clínico y bacteriológico exitoso. La situación con los macrólidos es menos clara, el tiempo por encima de la CMI es la variable dinámica que probablemente se vincule de manera más estrecha con la eficacia para eritromicina y claritromicina, pero para azitromicina parece serlo la relación área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo con respecto a la CMI. Diferentes antibióticos son adecuados para los patógenos clave en infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. Para *Streptococcus pneumoniae*, amoxicilina/clavulanato es efectivo con esquemas de dosificación variante y proporciona alrededor de 40% del tiempo por encima de la  $CMI_{90}$  en contraste con las cefalosporinas orales y los macrólidos, para los cuales las concentraciones séricas no exceden la  $CMI_{90}$ . Para *Hemophilus influenzae*, amoxicilina/clavulanato y cefixima son los antibióticos idóneos, mientras que los macrólidos tienen actividad limitada. Con excepción de amoxicilina, todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y macrólidos revisados aquí actúan mejor contra *Moraxella catarrhalis* que contra los otros dos patógenos principales del tracto respiratorio adquiridos en la comunidad y existen amplias posibilidades de agentes adecuados. El conocimiento de las variables farmacodinámicas para diferentes antibióticos permite la optimización de los esquemas de dosificación y de las comparaciones directas entre agentes para las mismas variables.

Palabras clave: tiempo sobre la CMI, farmacocinética, farmacodinámica.

## ABSTRACT

The pharmacodynamic principles that link the concentrations of antibiotics within body systems and their effects have been elucidated only recently. Animal work, now confirmed by clinical studies, has shown that for  $\beta$ -lactam antibiotics, the time that the serum concentration exceeds the minimum inhibitory concentration (MIC) value of the pathogen is a key parameter in predicting a successful clinical and bacteriological outcome. The situation with the macrolides is less clear; time above MIC is the dynamic variable likely to be most closely linked to efficacy for erythromycin and clarithromycin but for azithromycin it appears to be the area under the plasma concentration-time curve: MIC ratio. Different antibiotics are appropriate for the key pathogens in community-acquired respiratory tract infections. For *Streptococcus pneumoniae*, amoxycillin/clavulanate is effective with varying dosage regimens providing around 40% time above the  $MIC_{90}$  in contrast to the oral cephalosporins and the macrolides for which serum concentrations do not exceed the  $MIC_{90}$ . For *Haemophilus influenzae*, amoxycillin/clavulanate and cefixime are suitable antibiotics whereas macrolides have limited activity. With the exception of amoxycillin, all the  $\beta$ -lactam and macrolide antibiotics reviewed here perform better against *Moraxella catarrhalis* than against the other two principal community-acquired respiratory tract pathogens and there is a wide choice of appropriate agents. Knowledge of the pharmacodynamically-linked variables for different antibiotics allows optimization of dosage regimens and direct comparisons across agents for the same variables.

Key words: time above MIC, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

\* Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. Traducido de Journal of Chemotherapy 1997; 9(Suppl 3): 38-44.

## INTRODUCCIÓN

La farmacología de los agentes antimicrobianos puede dividirse en dos componentes principales. Los estudios farmacocinéticos nos dicen cómo es manejado el fármaco en un sistema dado y cubren los aspectos de su absorción, metabolismo, distribución y excreción. Los estudios farmacodinámicos proporcionan información acerca de la interrelación entre la concentración de un antibiótico dado en un sitio particular y la actividad del antibiótico contra el microorganismo causante de la infección.

Mucho se ha aprendido acerca de la farmacodinámica en los pasados 15 años y la aplicación de este nuevo conocimiento para el proceso de decisión en la elección de un antibiótico adecuado para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio es el tema de este artículo.

## ELECCIÓN DE UN ANTIBIÓTICO PARA INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO

Para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad se dispone de muchos antibióticos. La elección de un antibiótico apropiado comúnmente incluirá el análisis de información acerca de los patógenos infecciosos probables y sus susceptibilidades a una amplia gama de agentes antimicrobianos. La edad del paciente, el diagnóstico clínico y cualquier factor de riesgo conocido sugerirán un perfil de patógenos potenciales basado en datos epidemiológicos locales. Esta información puede construirse en el proceso de toma de decisiones, junto con los datos sobre la eficacia y la seguridad de los agentes que probablemente se usarían en tal situación.

Las conductas de prescripción difieren de país a país y pueden incluir el uso de antibióticos parenterales para tratar tales infecciones en ciertos países. Sin embargo, este artículo se centra únicamente en el uso de antibióticos orales para estas infecciones y los criterios que pueden ser útiles en la selección del tratamiento más adecuado. Las quinolonas no se consideran aquí porque no están indicadas en el tratamiento de niños (el tratamiento de la otitis media aguda en niños es una de las indicaciones más frecuentes para el uso de un antibiótico en Estados Unidos y Europa).

## CLASES DE ANTIBIÓTICO Y SUS PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Dos de los grupos principales de agentes antimicrobianos usados en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad son los b-lactámicos y los macrólidos. El grupo de los b-lactámicos incluye las penicilinas y las cefalosporinas, mientras que el grupo de los macrólidos incluye la eritromicina y los nuevos compuestos, azitromicina y claritromicina.

## MODELOS ANIMALES

Muchos de los primeros trabajos farmacodinámicos se realizaron usando el modelo de muslo de ratón. En este tipo de estudio, los ratones son tratados con inmunosupresores para prevenir que el sistema inmunológico enmascare el efecto del antibiótico. Un inóculo de una cepa bacteriana de susceptibilidad conocida se inyecta en los músculos del muslo de los ratones. La tasa de depuración de los patógenos del sitio de infección se estudia sacrificando a los ratones en tiempos predeterminados después de la dosificación del antibiótico. El hecho de que este elaborado trabajo requiera gran atención y una gran cantidad de posibles combinaciones antibiótico-dosis-patógeno significa que sólo se ha estudiado extensamente un pequeño porcentaje de las combinaciones posibles.

El trabajo reciente de Soriano y col.<sup>1</sup> confirmó el valor de los parámetros farmacodinámicos en la predicción de la eficacia de los antibióticos b-lactámicos.

Los autores sugieren que la sensibilidad de estos marcadores sustitutos de eficacia aumenta si se usa un inóculo grande ( $1 \times 10^8$  cfu/mL) para determinar las CMIs en vez de usar el inóculo estándar de  $5 \times 10^5$  cfu/mL.

## ANTIBIÓTICOS b-LACTÁMICOS

La importancia relativa de varios parámetros farmacodinámicos en la predicción de eficacia se ha investigado mediante el modelo de muslo de ratón con *Pseudomonas* (figura 1).<sup>2</sup> Los ratones granulocitopénicos fueron tratados con distintas dosis de antibióticos b-lactámicos en diferentes intervalos y se estudió extensamente una gama de indicadores, incluyendo las

relaciones de concentraciones séricas pico con concentración mínima inhibitoria (CMI) o concentración mínima bactericida (CMB), el área bajo la curva (ABC) concentración plasmática-tiempo para CMI o CMB y el tiempo por encima de la CMI.<sup>2</sup> Como puede verse en la figura 1, existe una correlación entre el cambio en la cuenta de colonias y el tiempo en que las concentraciones séricas del antibiótico no unido a proteínas exceden la CMI del patógeno infeccioso.

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos tienen una tasa de destrucción relativamente independiente de la concentración; concentraciones pico mayores no destruyen apreciablemente más rápido que las concentraciones más cercanas a la CMI o CMB. Por lo tanto, el número total de organismos destruidos es simplemente el producto de la tasa de destrucción casi constante y el tiempo en que las concentraciones permanecen por encima de la CMI o de la CMB. Por lo tanto, el tiempo relativo en que la concentración del antibiótico se encuentra sobre la CMI o CMB parece ser el factor más estrechamente vinculado con el desenlace cuando pacientes gravemente enfermos e infectados por bacterias reciben antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

Un trabajo más detallado del tiempo sobre la CMI puede verse en la figura 2, el cual es un conjunto de estudios publicados por varios autores en los pasados

tres años.<sup>3</sup> Para *Streptococcus pneumoniae*, cuando el tiempo sobre la CMI es de cerca de 25% o menos, la supervivencia de animales infectados es muy baja. A medida que el tiempo sobre la CMI se incrementa, la tasa de supervivencia aumenta rápidamente, de tal modo que una vez que este tiempo es de 40% o mayor la tasa de supervivencia es de 90% o más. Esta relación continúa existiendo para *S. pneumoniae* si la cepa usada es susceptible, intermedia o resistente a la penicilina.

Un trabajo reciente con carbapenémicos confirma y extiende los resultados obtenidos previamente con las penicilinas y cefalosporinas.<sup>4</sup> Experimentos realizados en modelos animales de infección en el muslo y el pulmón muestran que a través de una amplia gama de intervalos de dosificación el tiempo sobre la CMI necesario para producir un efecto estático usando meropenem es 20% del intervalo de dosificación. Para las penicilinas esta cifra es de casi 30%, nivel en el cual se observa destrucción con amoxicilina y amoxicilina/clavulanato; para las cefalosporinas es de aproximadamente 40%.<sup>3-5</sup>

Para alcanzar la eficacia bactericida máxima en modelos animales, las concentraciones séricas libres por encima de la CMI necesitan ser de cerca del 40% del intervalo de dosificación para los carbapenems, 50% para las penicilinas y cerca de dos terceras partes

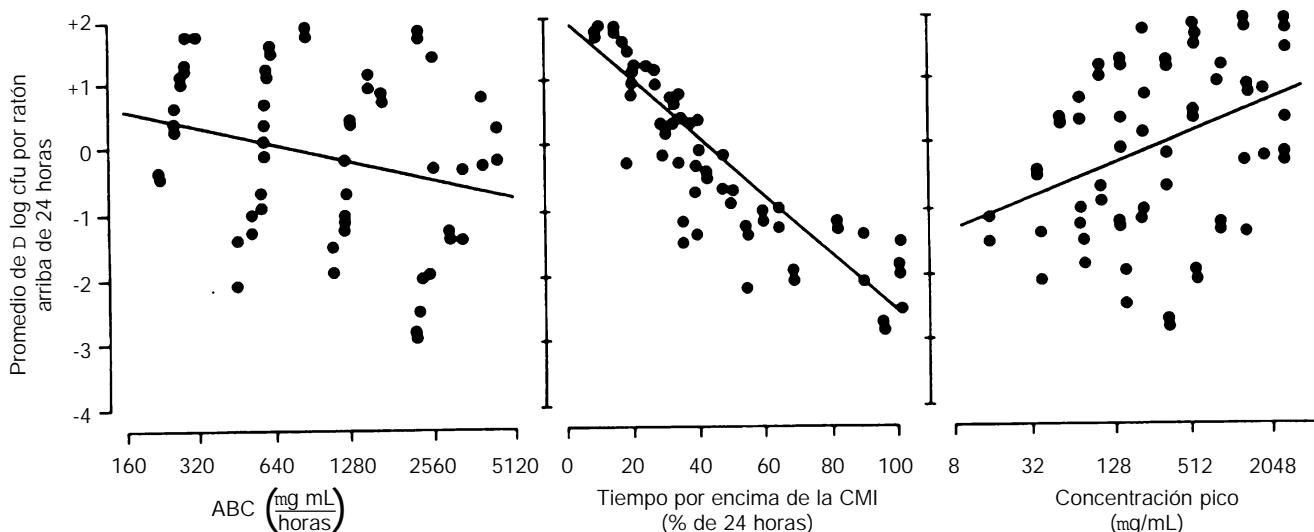


Figura 1. Relación entre los parámetros farmacocinéticos y la eficacia terapéutica para ticarcilina y tobramicina contra *P. aeruginosa* en un modelo de muslo de ratón. Tomado de Vogelman, et al. Infect Dis 1988; 158: 831-47 con autorización de la Universidad de Chicago.

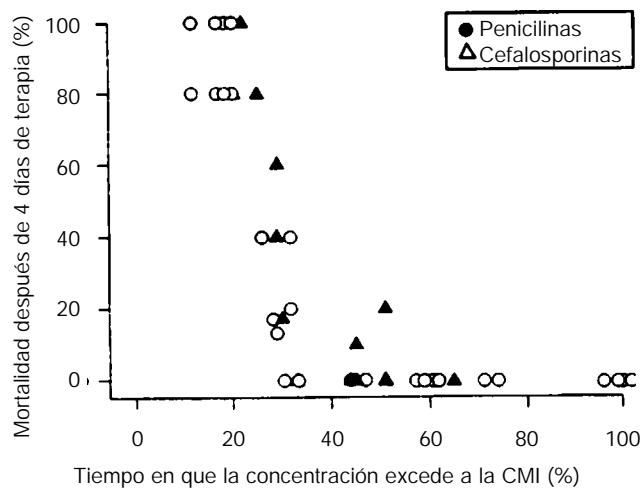


Figura 2. Relación entre el tiempo en que las concentraciones séricas de  $\beta$ -lactámicos excedieron la CMI y la supervivencia en animales infectados con *S. pneumoniae*. Tomado de Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25: 213-7.

del intervalo de dosificación para las cefalosporinas. Esto significa que existen diferencias reales entre los antibióticos  $\beta$ -lactámicos en términos de qué tanta cobertura se necesita para alcanzar un efecto estático o completamente bactericida.

#### ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS

La posición no es tan obvia para los antibióticos macrólidos. La eritromicina se considera un antibiótico bacteriostático con actividad bactericida sólo contra los estreptococos. Los nuevos macrólidos, la azitromicina y la claritromicina se consideran más bactericidas que la eritromicina. El trabajo en un modelo de muslo de ratón neutropénico realizado por Gerber demostró que para la eritromicina el tiempo sobre la CMI es el que correlaciona más cercanamente con la eficacia;<sup>6</sup> por el contrario, ABC:CMI correlaciona mejor para la azitromicina.<sup>7</sup> Para este antibiótico existe una diferencia en efecto de cuatro veces entre los resultados en un modelo en ratones neutropénicos y los resultados en un modelo donde hay neutrófilos. La razón para esto puede ser que el antibiótico se concentra en los leucocitos, los cuales se vuelven un sistema de liberación para el fármaco. Se necesita una relación ABC:CMI de 200:1 para alcanzar estasis bacteriana, y se requiere

una relación cercana a 800:1 para alcanzar la destrucción en animales neutropénicos.<sup>7</sup> En animales con neutrófilos las cifras correspondientes son 50:1 y 200:1.<sup>7</sup>

Para la claritromicina el tiempo por encima de la CMI parece ser el indicador asociado de manera más cercana al desenlace.<sup>7</sup>

#### ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios clínicos recientemente confirmaron el trabajo en modelos animales que identifica al tiempo por encima de la CMI como el parámetro farmacodinámico que correlaciona más estrechamente con los resultados clínicos y bacteriológicos. Los datos de Schentag y col. se presentan en la (figura 3).<sup>8</sup> Los autores muestran que en pacientes con neumonía por gramnegativos tratada con cefmenoxima existe una clara correlación entre el número de días para la erradicación del principal organismo infeccioso del árbol traqueobronquial inferior y el tiempo en el que las concentraciones plasmáticas excedieron la CMI.

Craig y Andes estudiaron la correlación entre el tiempo sobre la CMI y la tasa de curación bacteriológica

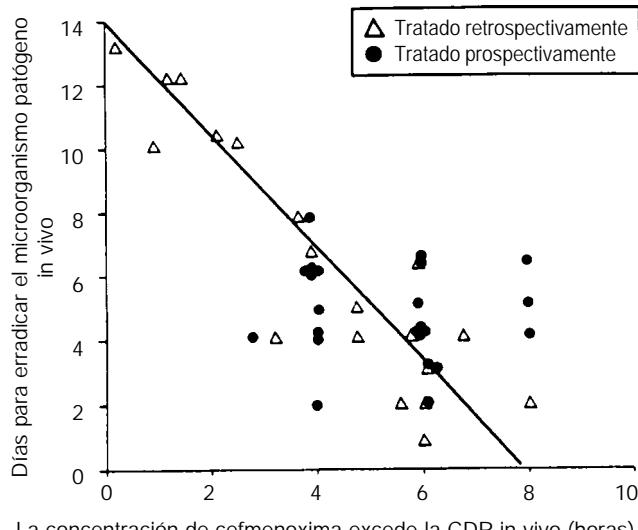


Figura 3. Relación entre el tiempo en que las concentraciones séricas de cefmenoxima excedieron la concentración dinámica de respuesta (CDR) y el número de días para la erradicación in vivo. Cada punto representa un patógeno. Tomado con autorización del editor de Schentag JJ, et al. Role of individualization with cefmenoxime. *Am J Med* 1984; 77(suppl 6a): 43-50.

para *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en pacientes con otitis media.<sup>5</sup> Los datos muestran que para una variedad de antibióticos b-lactámicos, se obtuvo una tasa de curación bacteriológica de 85 a 100% cuando el tiempo sobre la CMI fue 40% o mayor. Estos resultados confirman que los datos de modelos animales de infección pueden trasladarse muy bien a la situación de atención al paciente.

#### **OTRAS CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS/ FARMACODINÁMICAS IMPORTANTES**

Cuando se considera el tiempo en que las concentraciones séricas exceden la CMI del patógeno, se trata sólo de la porción libre o no unida a proteínas del antibiótico en suero que es capaz de ejercer un efecto antibacteriano.

Recientemente ha habido mucha discusión en la importancia relativa de la concentración de un antibiótico en el sitio de infección. Mucho de esto se ha generado por la introducción de azitromicina, la cual se concentra de manera intracelular, particularmente en los leucocitos. Mientras que es de indudable importancia para las infecciones intracelulares causadas por organismos tales como especies de *Chlamydia*, su utilidad en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio causadas por patógenos extracelulares es menos clara. Para infecciones tales como neumonías, donde *S. pneumoniae* es el patógeno predominante, es importante alcanzar buenas concentraciones en el líquido intersticial.

Los nuevos macrólidos han demostrado la capacidad de concentrarse en granulocitos y macrófagos por un proceso conocido como «ion trapping». El antibiótico es liberado en el suero gradualmente con el tiempo. Debido a que la relación ABC:CMI es el predictor de la eficacia clínica y bacteriológica con base en el trabajo en animales ya descrito, es interesante postular que efecto tiene este “ion trapping” en la eficacia de este compuesto, particularmente en el tratamiento de infecciones bacterémicas en pacientes gravemente enfermos. También se sabe que para los nuevos macrólidos, los cambios en el pH tienen un profundo efecto en los resultados de las pruebas de susceptibilidad y la actividad bacteriana.<sup>9</sup> En la actualidad se desconoce si este efecto del pH se ejerce *in vivo*.

#### **PATÓGENOS CLÍNICAMENTE IMPORTANTES EN INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD**

Tres microorganismos causan la mayor parte de todas las infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad: *S. pneumoniae* es la causa más común de neumonía bacteriana aguda en la comunidad; *H. influenzae* es la causa bacteriana más común de exacerbaciones agudas de bronquitis crónica; *Moraxella catarrhalis* es uno de los tres principales patógenos en exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica y otitis media aguda. El cuadro 1 presenta una compilación de los parámetros farmacodinámicos clave para varios antibióticos b-lactámicos y macrólidos calculados de los datos de CMI del Alexander Project (datos combinados de la Unión Europea y Estados Unidos de 1995)<sup>10</sup> y parámetros farmacocinéticos publicados. La CMI<sub>90</sub> para *S. pneumoniae* refleja los valores de la CMI para cepas resistentes a la penicilina.

#### *Streptococcus pneumoniae*

La evidencia en la eficacia de varios regímenes de dosificación de amoxicilina-clavulanato se presenta en el cuadro 1. Al usar estos datos la CMI<sub>90</sub> para *S. pneumoniae* se excede en cerca de 4.5 horas para el régimen de dosificación de 875 mg bid y 3.3 horas para el régimen de dosificación de 500 mg tid. Por lo tanto, ambos regímenes de dosificación proporcionan cerca de 40% de tiempo sobre la CMI para sus respectivos intervalos de dosificación. Esto no es igual para las cefalosporinas orales, las cuales no proporcionan ningún tiempo en que las concentraciones séricas excedan la CMI<sub>90</sub> del patógeno. De manera similar, para los macrólidos no hay ningún tiempo sobre la CMI<sub>90</sub>.

La distribución de las CMIs para antibióticos macrólidos difiere de alguna manera de la observada con antibióticos b-lactámicos. Existe una aparente distribución bimodal para los macrólidos, 10 a 30% de los aislamientos portan resistencia de alto nivel.<sup>11</sup> Por el contrario, existe diseminación de las CMIs con los antibióticos b-lactámicos, la susceptibilidad de muchas cepas permanecen en niveles terapéuticamente alcanzables. Debido a los altos valores de la CMI<sub>90</sub> la relación ABC:CMI para azitromicina es

**Cuadro 1.** Resumen farmacodinámico para varios antibióticos contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* del Alexander Project 1995 (datos combinados de Europa y Estados Unidos).

Antibiótico	Régimen de dosificación	<i>S. pneumoniae</i>				<i>H. influenzae</i>				<i>M. catarrhalis</i>			
		CMI <sub>90</sub> (mg/L)	T>CMI (horas)	T>CMI (% ID)	ABC: CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>90</sub> (mg/L)	T>CMI (horas)	T>CMI (% ID)	ABC: CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>90</sub> (mg/L)	T>CMI (horas)	T>CMI (% ID)	ABC: CMI <sub>90</sub>
Amoxicilina	250 mg tid	2	2.3	29	—	8	0	0	—	8	0	0	—
	500 mg tid	2	3.3	41	—	8	0	0	—	8	0	0	—
Amoxicilina/Clavulanato	250 mg tid	2	2.3	29	—	2	2.3	29	—	0.25	6.7	84	—
	500 mg tid	2	3.3	41	—	2	3.3	41	—	0.25	7.5	94	—
	875 mg bid	2	4.5	38	—	2	4.5	38	—	0.25	8.4	70	—
Cefaclor	250 mg tid	64	0	0	—	16	0	0	—	2	1.7	21	—
	500 mg tid	64	0	0	—	16	0	0	—	2	2.5	31	—
Cefuroxima	250 mg bid	8	0	0	—	4	0	0	—	2	1.1	9	—
	500 mg bid	8	0	0	—	4	0.36	3	—	2	3.5	29	—
Cefixima	200 mg bid	32	0	0	—	0.12	10	>84	—	0.5	2.3	19	—
	400 mg od	32	0	0	—	0.12	23.5	>98	—	0.5	7.7	32	—
Eritromicina	500 mg qid	32	0	0	—	8	0	0	—	0.25	>6	100	—
Claritromicina	250 mg bid	32	0	0	—	8	0	0	—	0.12	5.2	43	—
Azitromicina	500 mg od	32	—	—	0,075	2	—	—	1.2	0.03	—	—	80

ID: intervalo de dosificación.

de cerca de 0.1, muy por debajo del nivel de 50 necesario para alcanzar estasis bacteriana. Por lo tanto, al usar estos datos recientes del Alexander Project es evidente que los macrólidos pueden ser un tratamiento inadecuado para muchos pacientes en muchas áreas. Sin embargo, se esperaría que en algunas áreas con menores tasas de resistencia a los macrólidos muestren relaciones ABC:CMI<sup>3</sup> 50 en dosis clínicamente adecuadas.

#### *Haemophilus influenzae*

Cerca de 40% del tiempo sobre la CMI<sub>90</sub> para *H. influenzae* está cubierto por amoxicilina-clavulanato cuando se administra a un régimen de dosificación de 875 mg bid o de 500 mg tid. Ninguno de los otros b-lactámicos proporciona tiempo comparable por encima de la CMI, excepto para cefixima, la cual tiene un valor de CMI<sub>90</sub> muy bajo para este organismo. Una dosis de una vez al día de 400 mg de cefixima proporciona un tiempo sobre la CMI de más de 50% del intervalo de la dosificación para *H. influenzae*.

Una vez más, la eritromicina y la claritromicina a dosis de 500 mg qid y 250 mg bid, respectivamente, no alcanzan los niveles de la CMI<sub>90</sub>. Existen muchos organismos que, para este grupo de antibióticos, están

fuera del rango de la CMI de 4 a 8 mg/L, particularmente para la claritromicina.

#### *Moraxella catarrhalis*

Amoxicilina/clavulanato tiene buena actividad, el clavulanato proporciona protección contra las b-lactamasas producidas por este organismo. En general, los b-lactámicos tienen mejor actividad contra este organismo, por ejemplo, cefuroxima axetilo produce niveles que exceden la CMI por 30% del intervalo de dosificación con un esquema de 500 mg bid. Incluso los macrólidos actúan mejor, especialmente la claritromicina, la cual demuestra un efecto posantibiotico de 4 horas contra este organismo, lo que permite un esquema de dos veces al día para este patógeno.

#### ELECCIONES RAZONABLES EN LA PRESCRIPCIÓN PARA INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO

Ningún antibiótico solo es adecuado para tratar todas las infecciones del tracto respiratorio. Mediante análisis cuidadoso de la edad del paciente, padecimiento subyacente y factores de riesgo asociados es posible reducir la lista de patógenos bacterianos probables. Con un conocimiento de los perfiles prevalentes de resis-

tencia a antibióticos de las bacterias en la región geográfica y datos epidemiológicos en la frecuencia relativa de estas bacterias como causas de infección, es posible seleccionar un número de agentes que tengan potencial utilidad. Al usar los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos, entre ellos el porcentaje del tiempo, para cada intervalo de dosis, en el que las concentraciones libres del antibiótico estén por encima de la CMI<sup>90</sup> del patógeno previsto, puede hacerse una elección razonable de tratamiento, lo que mejora la probabilidad de un resultado clínico exitoso.

## REFERENCIAS

1. Soriano F, García-Corbeira P, Ponte C, Fernández-Robles R, Gadea 1. Correlation of pharmacodynamic parameter of five  $\beta$ -lactam antibiotics with therapeutic efficacies in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2686-90.
2. Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, Tumidge J, Ebert S, Craig WA, Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model *J Infect Dis* 1988; 158: 831-47.
3. Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25: 213-7.
4. Walker R, Andes D, Conkin R, Ebert S, Craig W Pharmacodynamic activities of meropenem in an animal infection model. Program and Abstracts of the 34<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, FL p 147, Abstract A91, American Society of Microbiologists, Washington DC, 1994.
5. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(suppl 3): 255-9.
6. Gerber AU. Role of pharmacokinetics on the outcome of infections. *Scand J Infect Dis* 1990; 74(suppl): 147-54.
7. Craig WA. Postantibiotic effects and dosing of macrolides, azalides and streptogramins. In: Zinner S, Young L, Acar J eds. New macrolides, azalides and streptogramins in clinical practice (ICMAS III) (in press).
8. Schentag JJ, Smith IL, Swanson DJ, et al. Role of individualization with cefmenoxima. *Am J Med* 1984; 77(suppl 6a): 43-50.
9. Garrison MW, Malone CL, Eiland JE, Anderson DE. Utilizing an *in vitro* pharmacodynamic chamber model (PDCM) to assess the influence of pH on the activity of Augmentin (A), Clarithromycin (C), and Clarithromycin plus its 14-OH metabolite (C+OH), versus *Haemophilus influenzae*. Abstract 1216. European Congress of Clinical Microbiology and Infections Diseases, 1995, Vienna.
10. Schito GC, Mannelli S, Pesce A and the Alexander Project Group. Trends in the activity of macrolide and  $\beta$ -lactam antibiotics and resistance development *J Chemother* 1997; 9(suppl 3): 18-283.
11. Poulsen RL Knudsen JD, Petersen MB, et al. *In vitro* activity of six macrolides, clindamycin and tetracycline on *Streptococcus pneumoniae* with different penicillin susceptibilities. *APMIS* 1996; 104: 227-33.