

Heeft Therapeutic Drug Monitoring zin bij behandeling met beta-lactam antibiotica?

Prof. dr. D.J. Touw

Ziekenhuisapotheker / klinisch farmacoloog-toxicoloog

Universitair Medisch Centrum Groningen



Disclosure spreker

Potentiële belangenverstrengelingen

Voor bijeenkomst mogelijke relevante relaties

- Sponsoring of onderzoeksgeld
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding
- Aandeelhouder
- Andere relatie, namelijk...

Bedrijfsnamen

- Geen
- Geen
- Geen
- Adviesraden: Sanquin, PureIMS



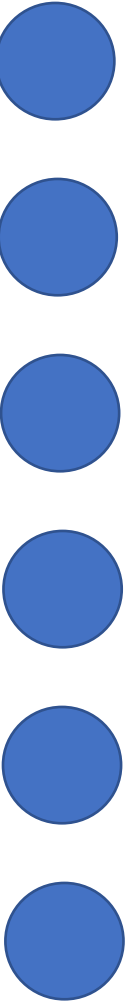
Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

- Het meten van concentraties van geneesmiddelen in lichaamsmateriaal (meestal plasma/serum)
 - Met als doel het beperken van sub- en supra-therapeutische concentraties
 - En daarmee het verbeteren van de klinische uitkomst en het voorkomen van toxiciteit



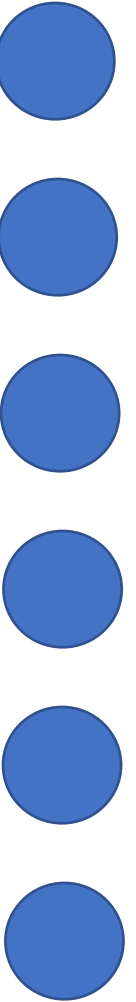
Inventarisatie

- Denkt U dat TDM van beta-lactam antibiotica zinvol is?
 - Ja
 - Nee
 - Weet ik niet



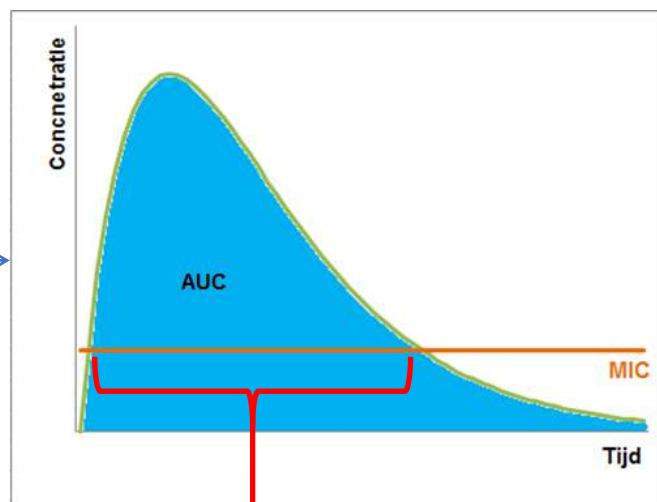
Casus

- Hemodialyse patiënt (geen restnierfunctie) met endocarditis bij kunstklep. Ligt op IC aan de CVVH. Krijgt flucloxacilline 4 dd 2 g + vancomycine 1 dd 1 g (doseringen zijn aangepast aan verwachte klaring).
- Denkt U dat in deze casus TDM van flucloxacilline zinvol is?
 - Ja
 - Nee



Farmacokinetiek/dynamiek van beta-lactams

Dosering



Beta-lactam: $fT > MIC$

Vrije
concentratie
Plasma eiwit
gebonden
concentratie

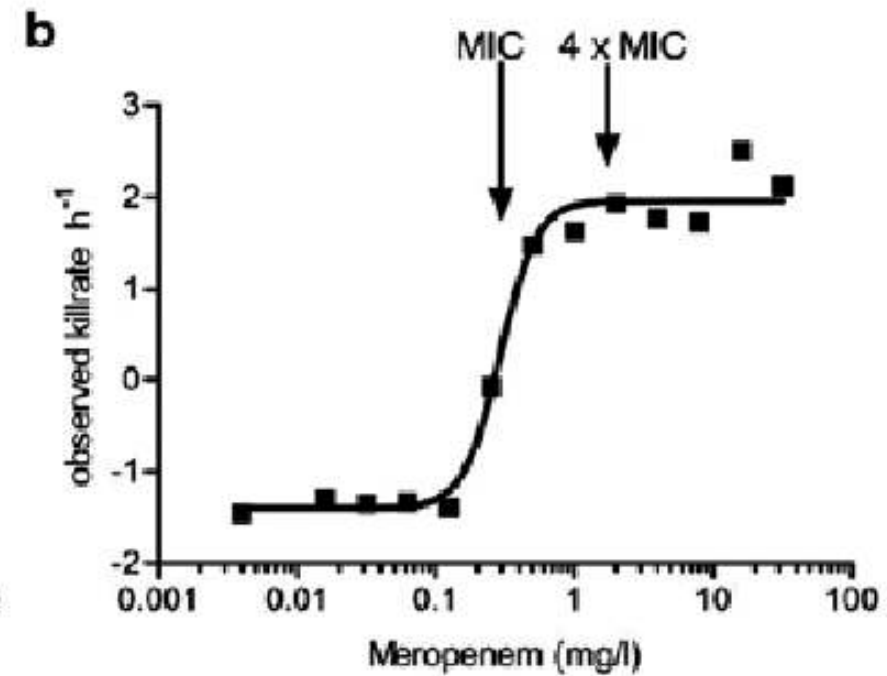
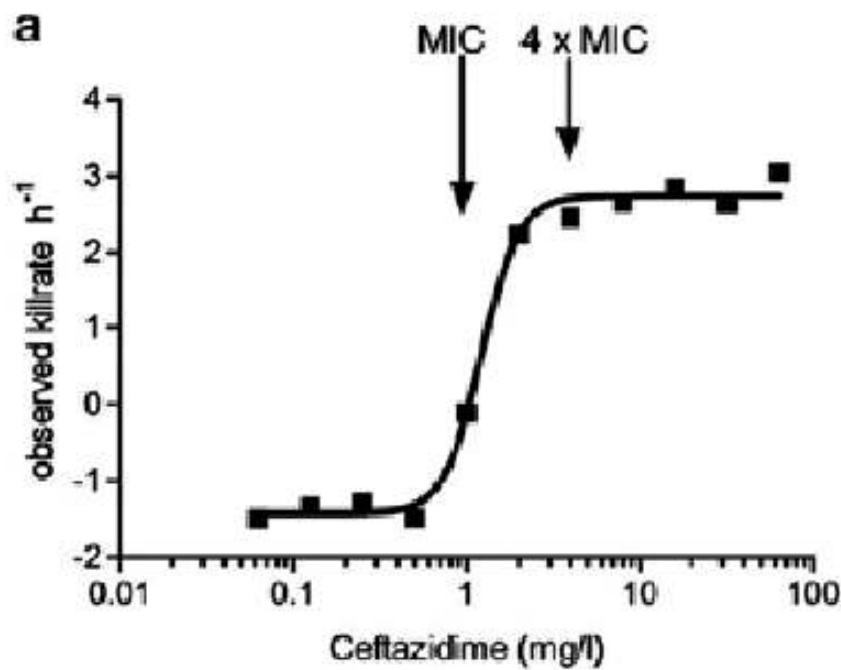
Concentratie
in de infectie
haard

Therapeutisch
effect

Concentratie
in overige
weefsels

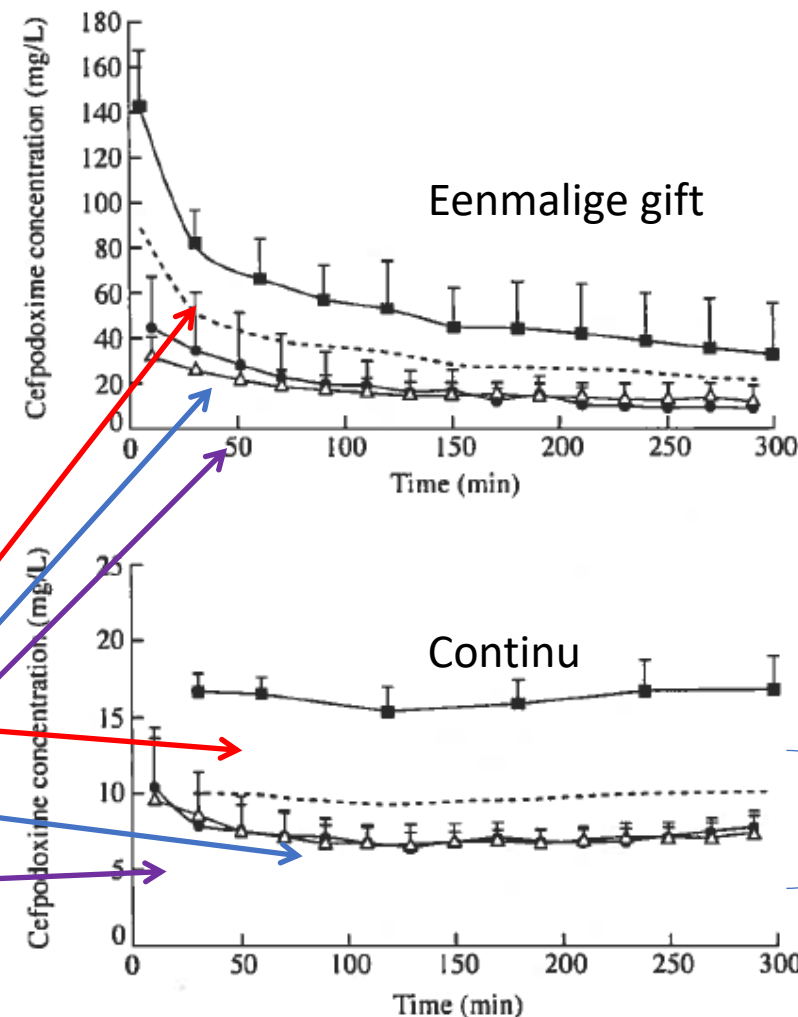
o.a.
bijwerkingen

Farmacodynamiek van beta-lactams



Distributie

- Concentratie in long/spier is ca 50% van de vrije plasma concentratie (intermitterend) of 70% (continu)
- Cefpodoxim:
 - Totale plasma concentratie
 - Vrije plasma concentratie
 - Concentratie in weefsel



Penetratie ratio



Wat is de na te streven concentratie?

- Alleen de vrije concentratie (f) kan diffunderen van het bloed naar de infectie haard
- Bij matige infecties wordt $fT > MIC$ van 40-60% aangehouden (vertaald naar doseeradviezen in SmPC)
- Bij ernstige infecties wordt $fT > MIC$ van 100% aangehouden



Ernstig zieke patiënten

- Door vrijkomen toxines en toename capillaire permeabiliteit is er een toename van het verdelingsvolume (third spacing):
 - >Afname concentratie in het bloed, weefsel, infectiehaard



Ernstig zieke patiënten

- Hypo-albuminemie
 - >Verzadiging eiwitbinding met toename vrije concentratie
 - >Toename klaring, doet de toename van de vrije concentratie te niet
- Hyperklaringsfenomeen (augmented renal clearance)
- Resultaat: Lagere totale + vrije plasma concentraties dan bij niet-ernstig zieke patiënten



Ernstig zieke patiënten

Voorts:

- Door het grote verdelingsvolume is er onvolledige en heterogene distributie
- Intermitterende toediening geeft te kort de gewenste concentratiegradiënt en is het theoretisch beter om een continu infuus te geven (Liu, JAC 2002)



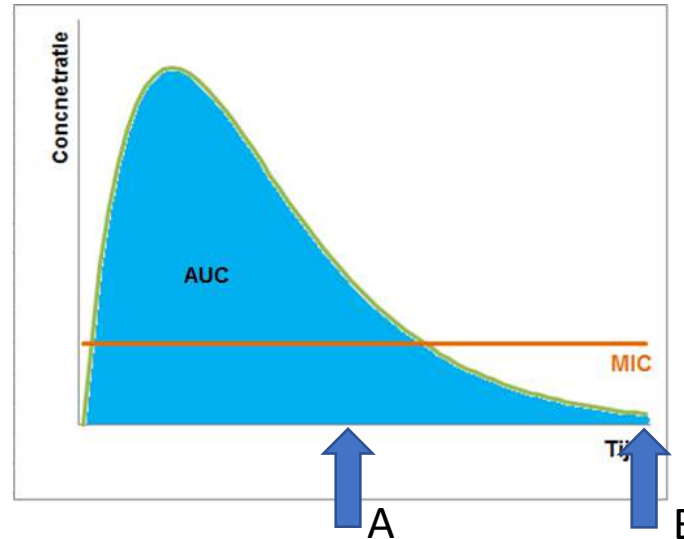
DAI studie

DAI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

Jason A. Roberts,^{1,2} Sanjoy K. Paul,^{3,4} Murat Akova,⁵ Matteo Bassetti,⁶ Jan J. De Waele,⁷ George Dimopoulos,⁸ Kirsi-Maija Kaukonen,⁹ Despoina Koulenti,^{1,8} Claude Martin,^{10,11} Philippe Montravers,¹² Jordi Rello,¹³ Andrew Rhodes,¹⁴ Therese Starr,² Steven C. Wallis,¹ and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the DAI Study^a

Kinetiek en uitkomsten!

DAI studie – kinetiek (plasma)



2 bloedmonsters: 1 halverwege het doseerinterval (A) en een direct voorafgaande aan dosis (B)

21% v/d patienten haalt monster A de $ft > MIC$ target niet

51% v/d patienten haalt monster A de $ft > 4xMIC$ target niet

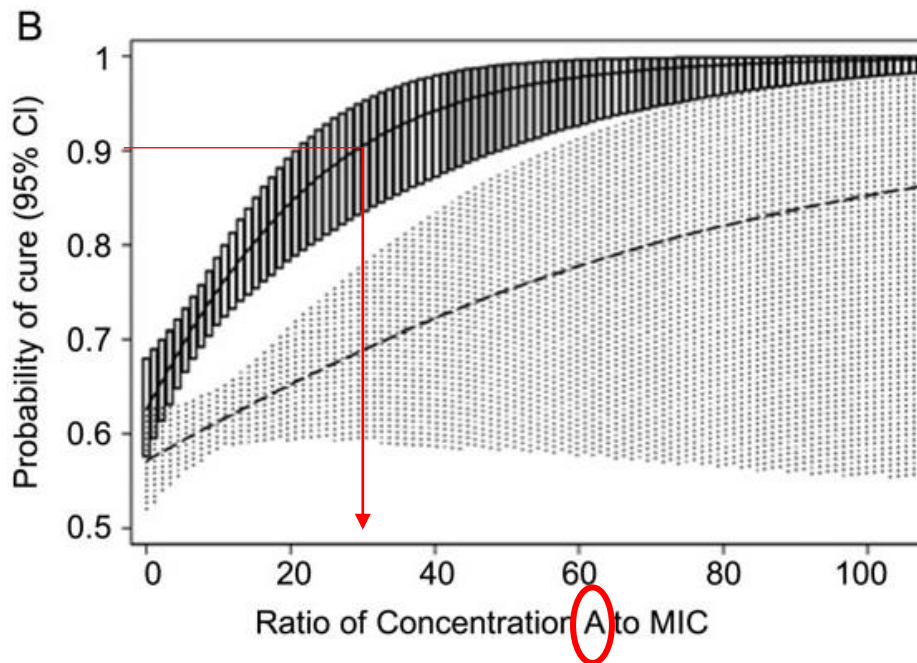
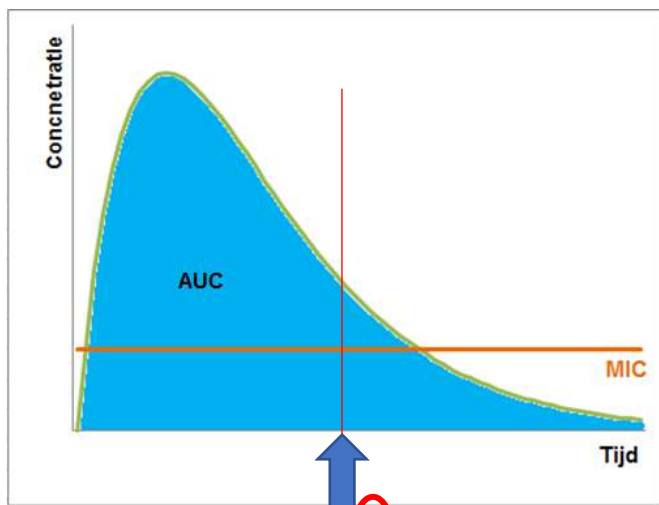
40% v/d patienten haalt monster B de $ft > MIC$ target niet

65% v/d patienten haalt monster B de $ft > 4xMIC$ target niet

Let wel, dit is plasma en nog niet op de plaats van infectie (40% LWI)!



DAI studie – kinetiek (plasma)



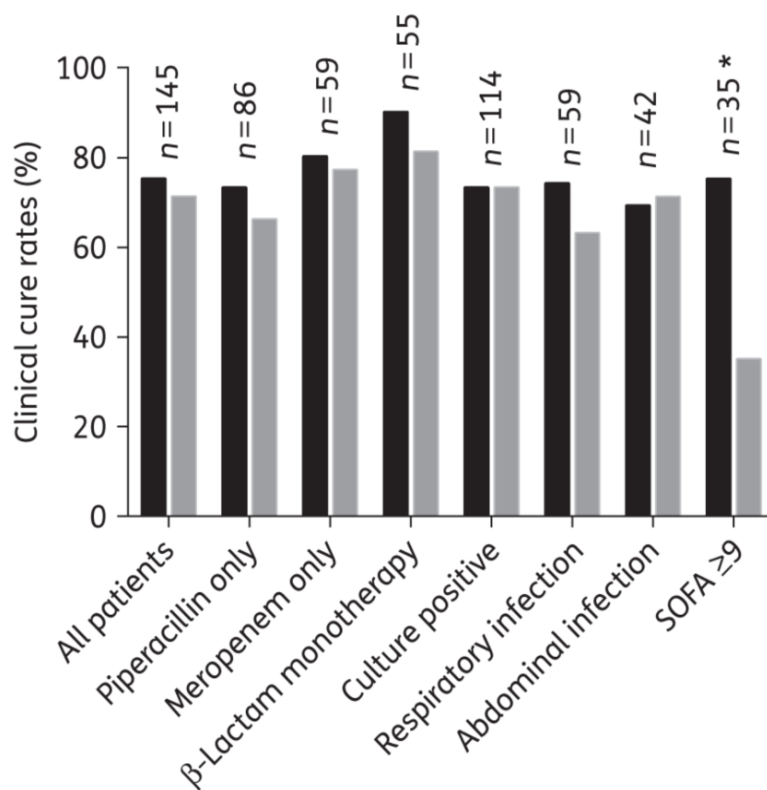
Apache 0-14

Apache 18-24



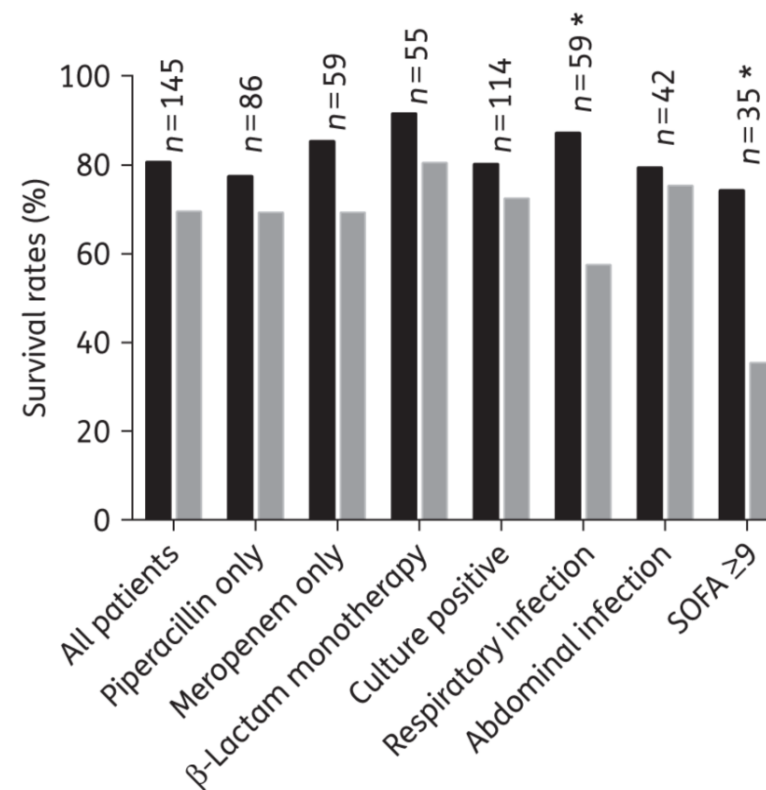
DAI studie - uitkomsten

Prolonged-infusion dosing
 IB dosing



Patient subgroups

Prolonged-infusion dosing
 IB dosing



Patient subgroups



TDM of niet?

- De vraag is nu of met behulp van TDM de kans op succes verder is te verbeteren?
 - Een belangrijk % haalde immers niet de theoretische streefwaarden



Voorwaarden voor TDM bij beta-lactam antibiotica

- Duidelijke streefwaarden afspreken
- Analysemethode
- Resultaat snel (zelfde dag) beschikbaar
- Kennis hoe de data te interpreteren
 - Het geven van een beta-lactam in de vorm van een continu infuus vergemakkelijkt de interpretatie!



Streefwaarde

- PK/PD parameter is $fT > MIC$
 - Uitgaan van vrije concentratie (fC , want die diffundeert/is werkzaam)
 - Keuze wat na te streven
 - Intermitterend: obv ratio $fC_{50\%}/MIC > 30$ voor 90% cure (Roberts, CID 2014)
 - Continu: obv ratio $fC/MIC > 6$ (waarschijnlijk meer, op basis van diffusie ratio)



Streefwaarde

- Verder van belang:

- Geven van adequate oplaaddosering bij vergroot verdelingsvolume (b.v. sepsis)
- Onbekende MIC -> *worst case* scenario kiezen o.b.v. EUCAST afkapwaarden

- Vragen:

- Dosis aanpassen zodra de MIC bekend is?
- Cave: Bacterie populatie is niet homogeen



Abdulla *et al.* *BMC Infectious Diseases* (2020) 20:57
<https://doi.org/10.1186/s12879-020-4781-x>


BMC Infectious Diseases

STUDY PROTOCOL

Open Access

The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial



A. Abdulla^{1*} , T. M. J. Ewoldt², N. G. M. Hunfeld^{1,2}, A. E. Muller^{3,4}, W. J. R. Rietdijk², S. Polinder⁵, T. van Gelder^{1,6}, H. Endeman² and B. C. P. Koch¹



Samenvatting / *take home*

- Kritisch zieke patiënten kunnen zeer afwijkende kinetiek hebben met (te) **lage** antibiotica lokale concentraties als gevolg
- Continu infuus van beta-lactam antibiotica **is** effectiever dan intermitterende toediening
- TDM van beta-lactam antibiotica met als doel adequate spiegels te bereiken is een veelbelovende manier om de effectiviteit **verder** te vergroten



Samenvatting / *take home*

- Als je een kritisch zieke patiënt hebt, die onvoldoende reageert op de ingezette therapie, **altijd** overleggen met ziekenhuisapotheker over TDM
- Aanbevolen literatuur:
 - Williams P et al, Semin Respir Crit Care Med 2019; 40: 476–487.



Inventarisatie

- Denkt U nu dat therapeutic drug monitoring (TDM) van beta-lactam antibiotica zinvol is?
 - Ja
 - Nee
 - Weet nog steeds niet

