

Het optimaal continu doseren van flucloxacilline bij niet-kritisch zieke patiënten

I. van Berlo, ziekenhuisapotheker Deventer Ziekenhuis

J. ten Oever, internist-infectioloog Radboudumc

F.G.A. Jansman, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog Deventer Ziekenhuis

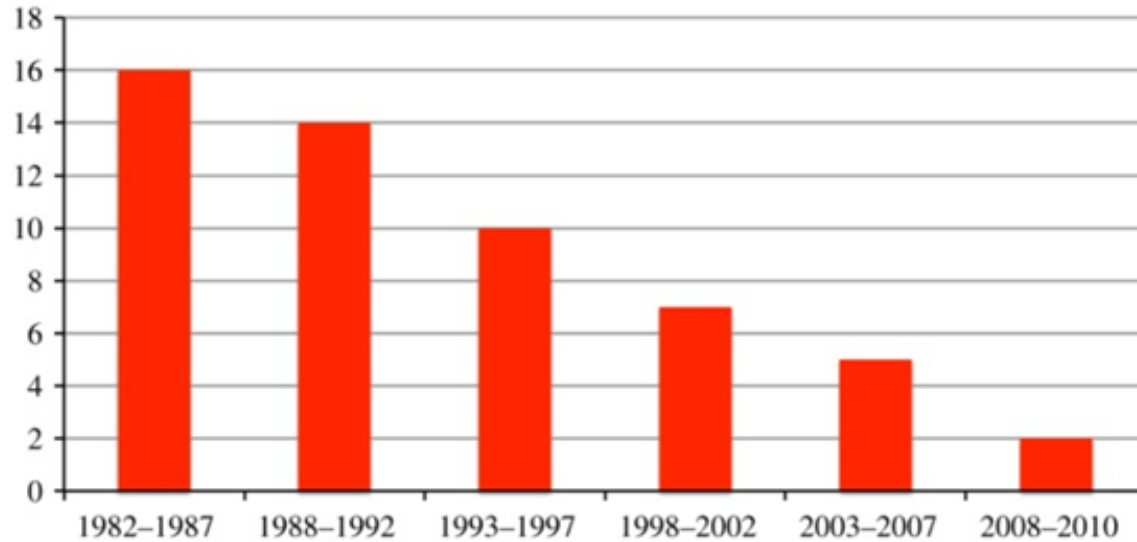
R. ter Heine, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog Radboudumc

Sarah Wilkes

Inge van Berlo

10 april 2018

Nieuwe antibiotica blijven uit



Nieuw geregistreerde antibiotica in de afgelopen 30 jaar

Flucloxacilline

Intermitterend

- 4-6x daags 1-2 gram

Continue infusie

- Praktische voordelen
- Mogelijk effectiever¹

Effectiviteit

- Target continu infuus: 100% $fT > MIC$ ²
- Streefspiegel: 0,125-2 tot 7,5 mg/L³

Eiwitbinding⁴⁻⁶

- Hoog
- Variabel
- Verzadigbaar

$fT > MIC$

f = ongebonden concentratie

T = tijd

MIC = minimaal inhiberende concentratie

Doel

- Primair: Het vaststellen van een continue dosering flucloxacilline bij niet-kritisch zieke patiënten
- Secundair: Het karakteriseren van de eiwitbinding van flucloxacilline

Methode

Opzet

- Multi-center observationele farmacokinetische studie
- Goedgekeurd door de METC

Populatie

- Inclusie: ≥ 18 jaar, opgenomen en iv behandeling flucloxacilline (20x intermitterend, 10x continu)
- Exclusie: IC opname en zwangerschap

Dataverzameling

- Demografische gegevens
- Labwaarden op twee dagen

Serum kreatinine
Cystatine C
Albumine
CRP
Flucloxacilline (ongebonden en totaal) <ul style="list-style-type: none">• Continu infuus: willekeurig tijdstip• Intermitterend infuus: t=0, t=30 min en t= 180 min na infusie

Methode

Farmacokinetische analyse

- *Non-linear mixed effects modelling* (NONMEM V7.4.1)
- Integraal model totale en ongebonden concentraties

Covariaat analyse

- Eiwitbinding: albumine

Simulatiestudie

- Ongebonden concentratie bij simulatie 1-14g/24 uur
- 1000 patiënten GFR=90 ml/min VC=30%
- Percentage patiënten met een ongebonden concentratie >MIC
- Percentage patiënten met toxische concentratie (7,5 mg/L)

Analysemethode vrij flucloxacilline

Ultrafiltratie

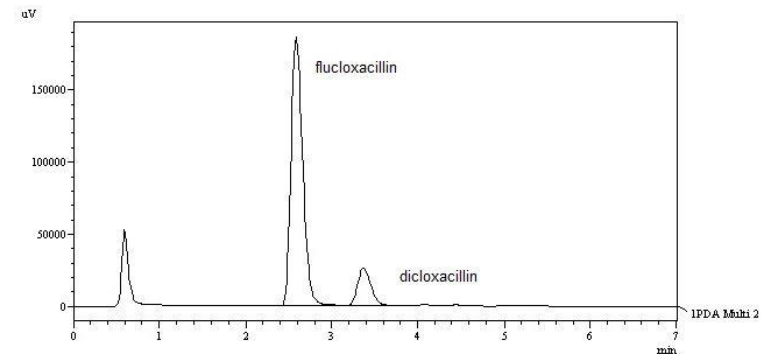
- 500 ul serum 10 min bij 25°C centrifugeren bij 1500 g door millipore centrifree filter
- 50 ul ultrafiltraat + 15 ul dicloxacilline 5mg/l (IS) 1 minuut vortexen

HPLC-UV

- C18-kolom 10 cm, kolomtemperatuur 40 °C, 220 nm
- Kaliumdiwaterstoffosfaat pH 3.0 : acetonitril (63:37), 0.8 ml/min, 10 ul injectievolume

Validatie ultrafiltratie

- Temperatuur 37 °C → ontleding
- Calibratielijn in ultrafiltraat versus water
- Absorptie aan filter (<10%)
- Within run en between run precision (CV < 15%)
- Accuracy (85-115%)
- Direct UF of na invriezen: 10% verlies na invriezen

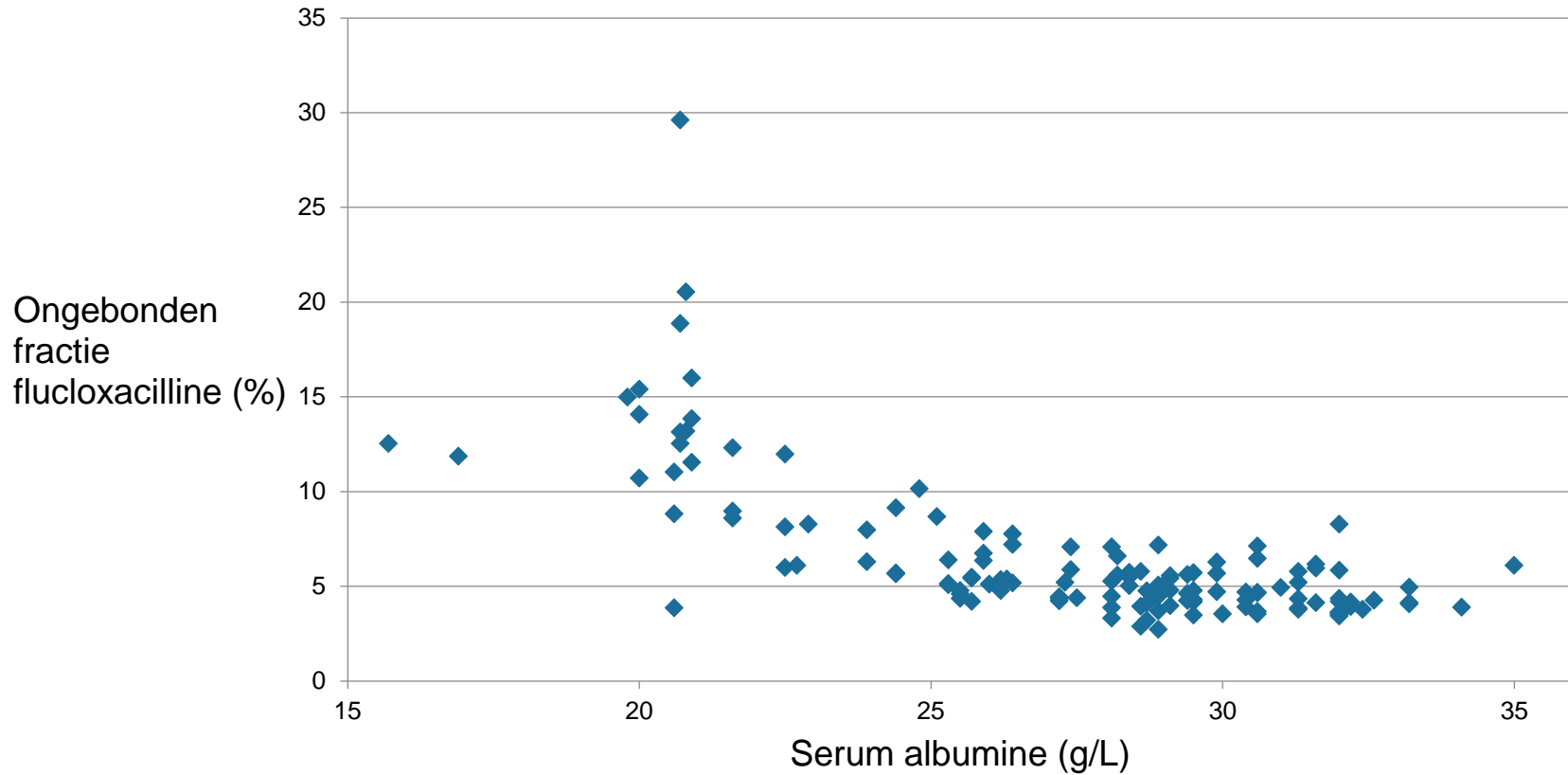


Resultaten

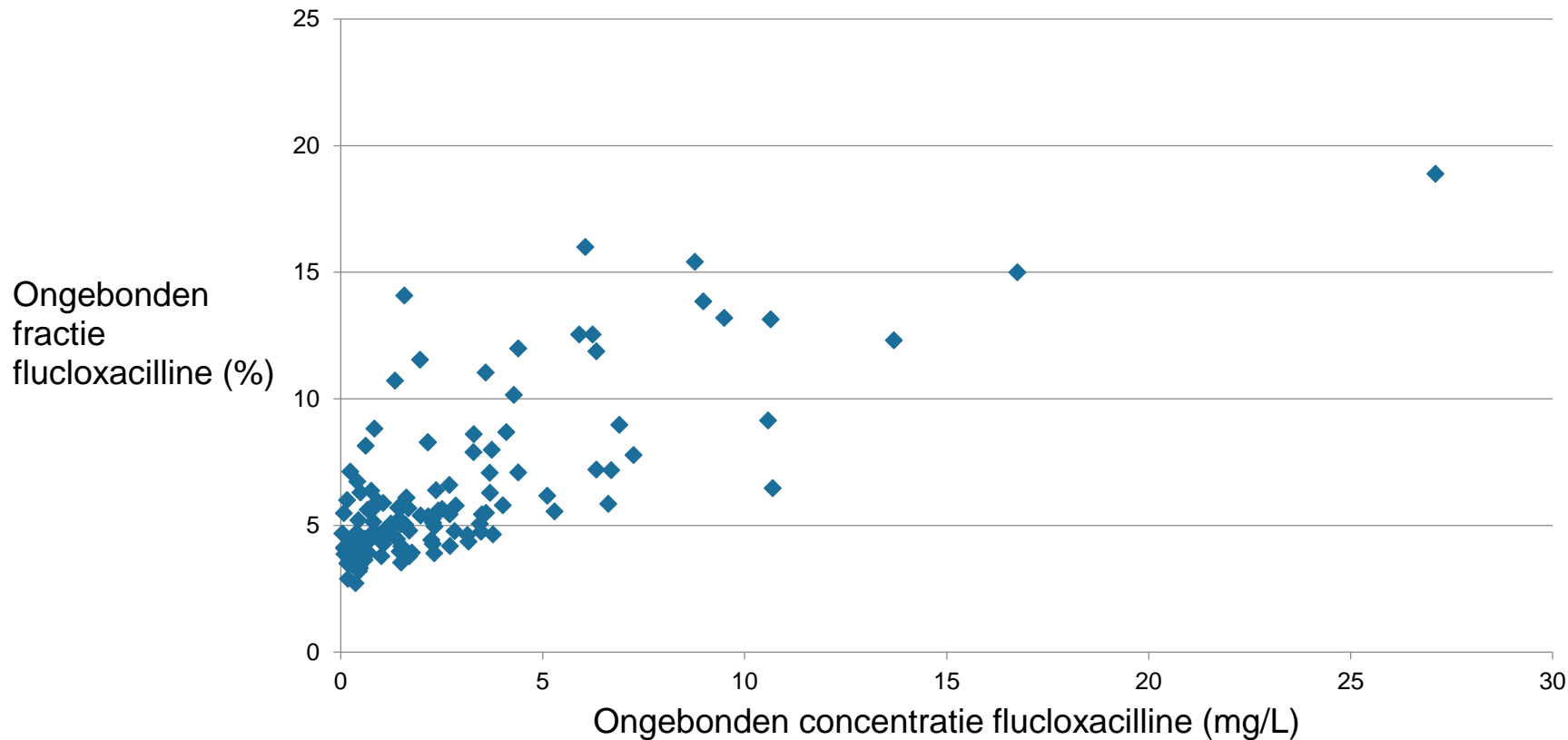
Demografische en klinische gegevens studiepopulatie

Studiepopulatie (n=30) Gemiddelden (range)		Studiepopulatie (n=30) Gemiddelden (range)	
Inclusie		Indicatie	
- Deventer Ziekenhuis	27	- Infectie na heup/knie vervanging	7
- Radboudumc	3	- Erysipelas	9
Geslacht		- Overig	14
- Vrouwen	7	Kweekuitslag	
- Mannen	23	- S. Aureus	12
Leeftijd (jaren)	64 (21-91)	- Overig	6
Lengte (cm)	177 (164-190)	- Onbekend	15
Gewicht (kg)	91,1 (63,1-129,0)	Dosering (mg/24 uur)	
eGFR (ml/min)*	91 (32-140)	- 4000	10
Albumine (g/l)	27,3 (15,7-35,0)	- 6000	18
CRP (mg/l)	127(11-401)	- 12000	2
Eiwitbinding (%)	64,4-97,1%	Duur therapie (in dagen)	14,5 (3-56)

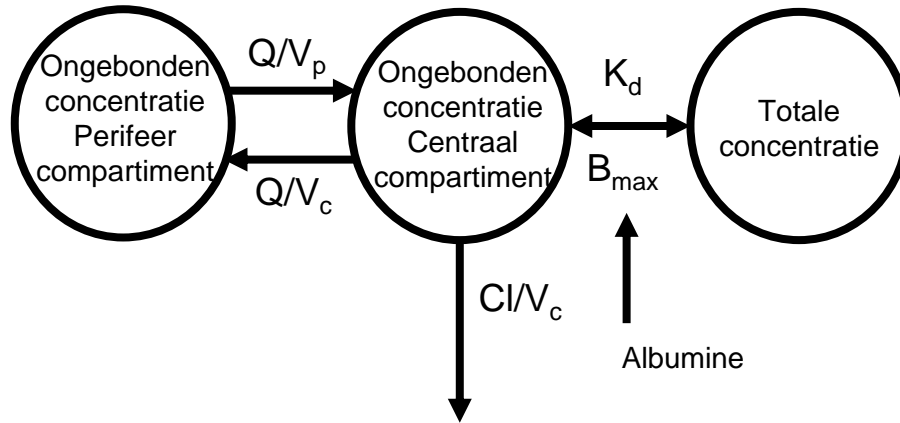
De eiwitbinding is afhankelijk van de albumineconcentratie



De eiwitbinding is verzadigbaar en ongebonden fractie neemt toe naarmate de ongebonden concentratie toeneemt

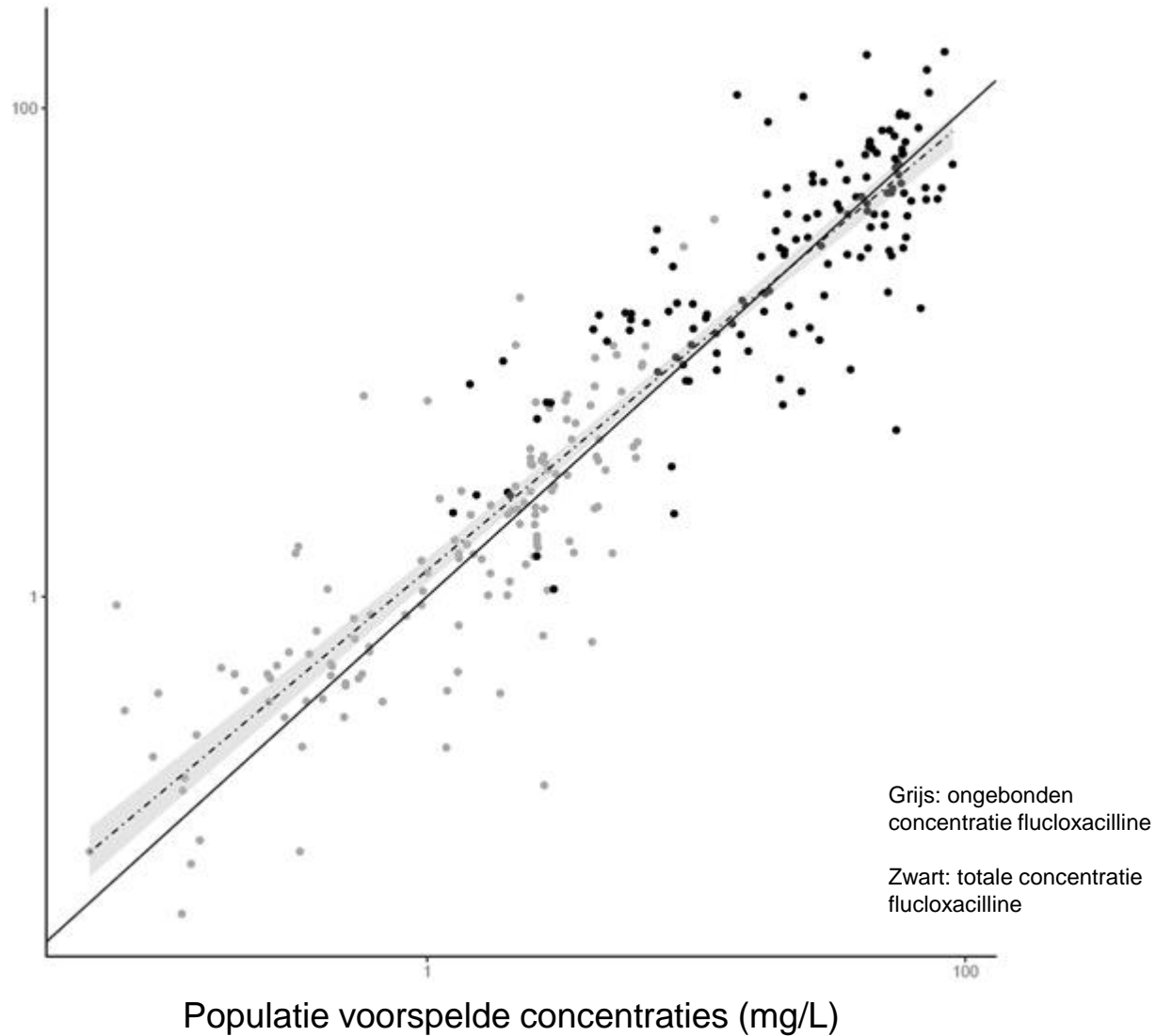


Het ontwikkelde farmacokinetische model

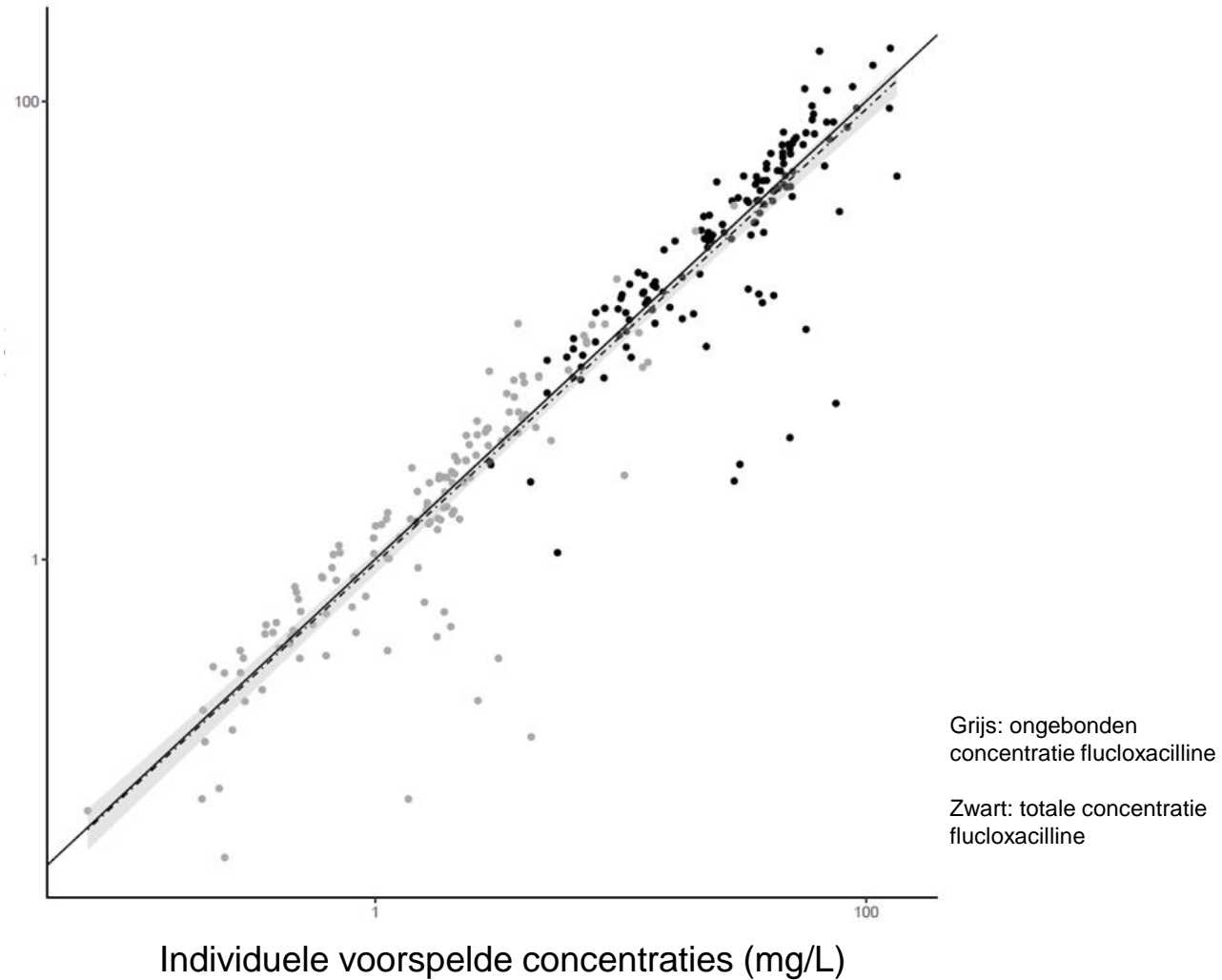


V_c volume centraal compartiment
 V_p volume perifeer compartiment
 Cl klaring
 Q intercompartimentele klaring
 K_d dissociatie constante
 B_{max} maximale bindingscapaciteit

Gemeten concentraties (mg/L)

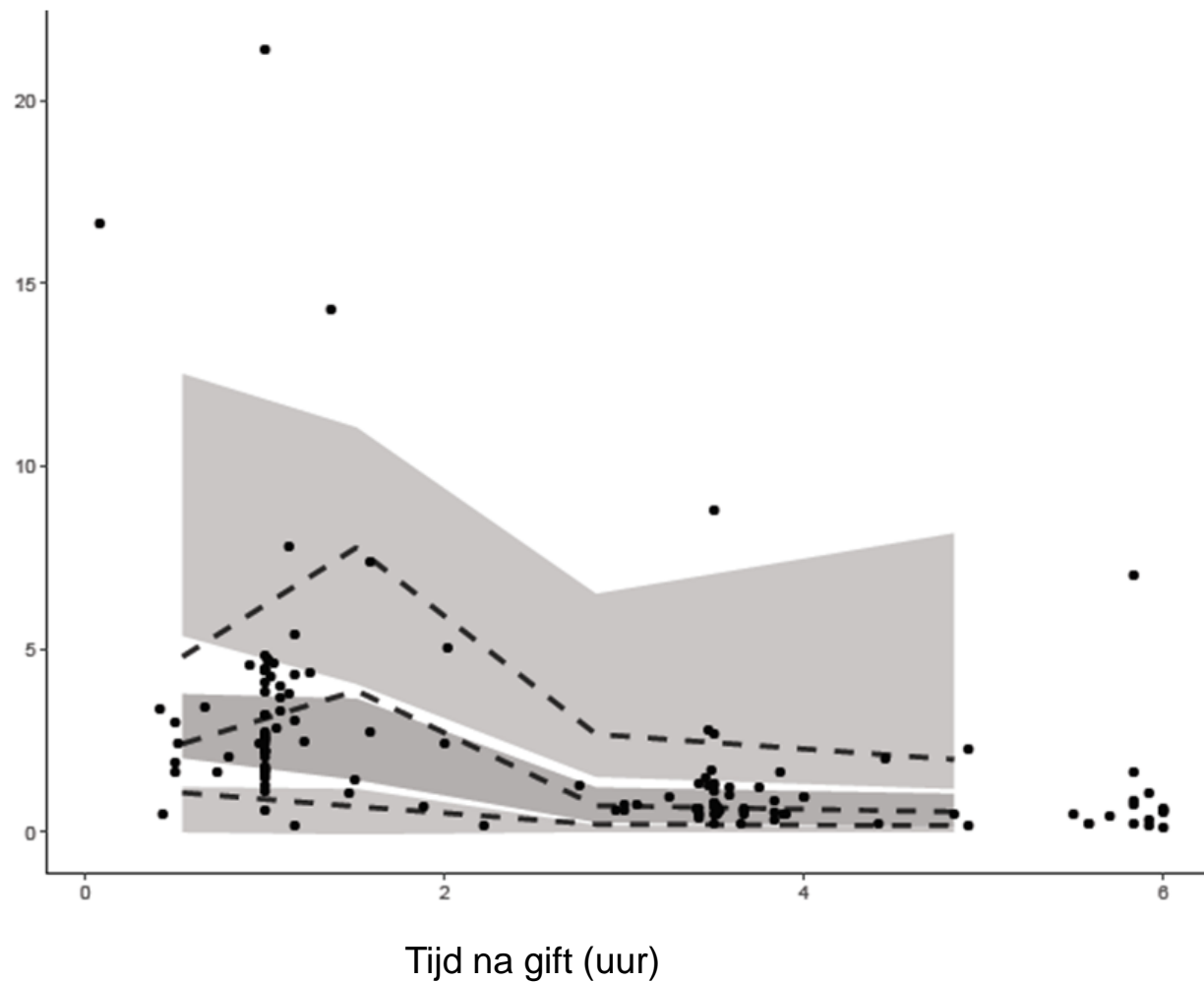


Gemeten concentraties (mg/L)

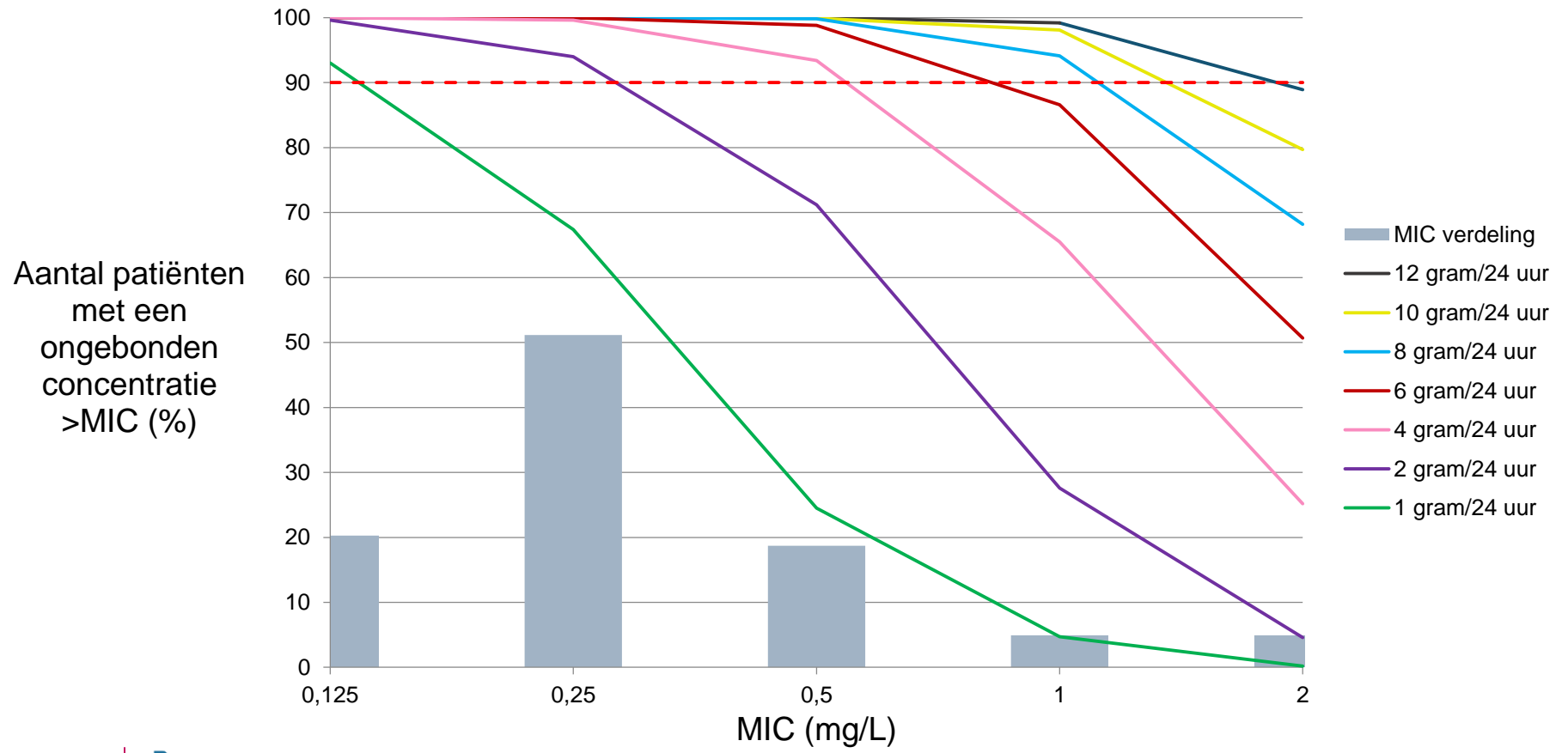


Visual predictive check

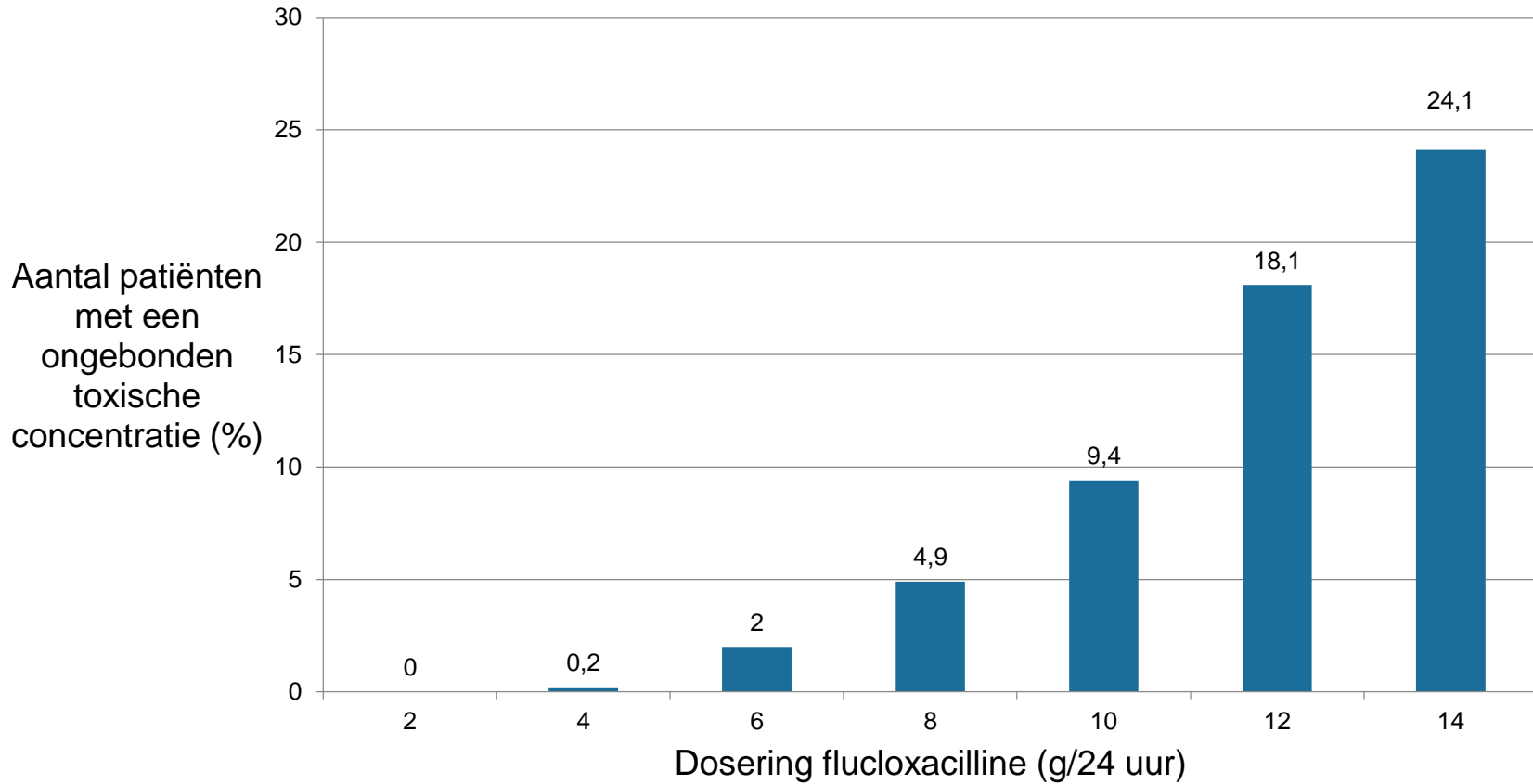
Ongebonden
concentratie (mg/L)



De bereikte streefwaarden bij verschillende doseringen op basis van de simulatiestudie



Toxische ongebonden concentratie



Discussiepunten

Sterke punten

- De bepaling van ongebonden concentraties
- Niet-kritisch zieke patiënten als populatie

Beperkingen

- De concentratie flucloxacilline op de plaats van infectie is onbekend
- Geen klinische eindpunten

Conclusie

- Bij niet-kritisch zieke patiënten is een continue dosering van 4 gram flucloxacilline per 24 uur voldoende hoog om een ongebonden serumconcentratie $>0,5$ mg/L te bereiken
- Bij toxiciteit of onvoldoende respons adviseren wij de ongebonden concentratie te meten

Radboudumc

Deventer
ziekenhuis

Bedankt voor uw aandacht

Table 2: Percentage target attainment in the study population

Infusion	Dosage	Through level unbound flucloxacillin > MIC (%)			
		>0.25	>0.5	>1	>2
Continuous	6000 mg (n=10)	100%	100%	100%	40 %
Intermittent	4000 mg (n=10)	40%	30%	20%	10%
	6000 mg (n=8)	87.5%	12.5%	12.5%	0%
	12000 mg (n=2)	100%	100%	50%	50%

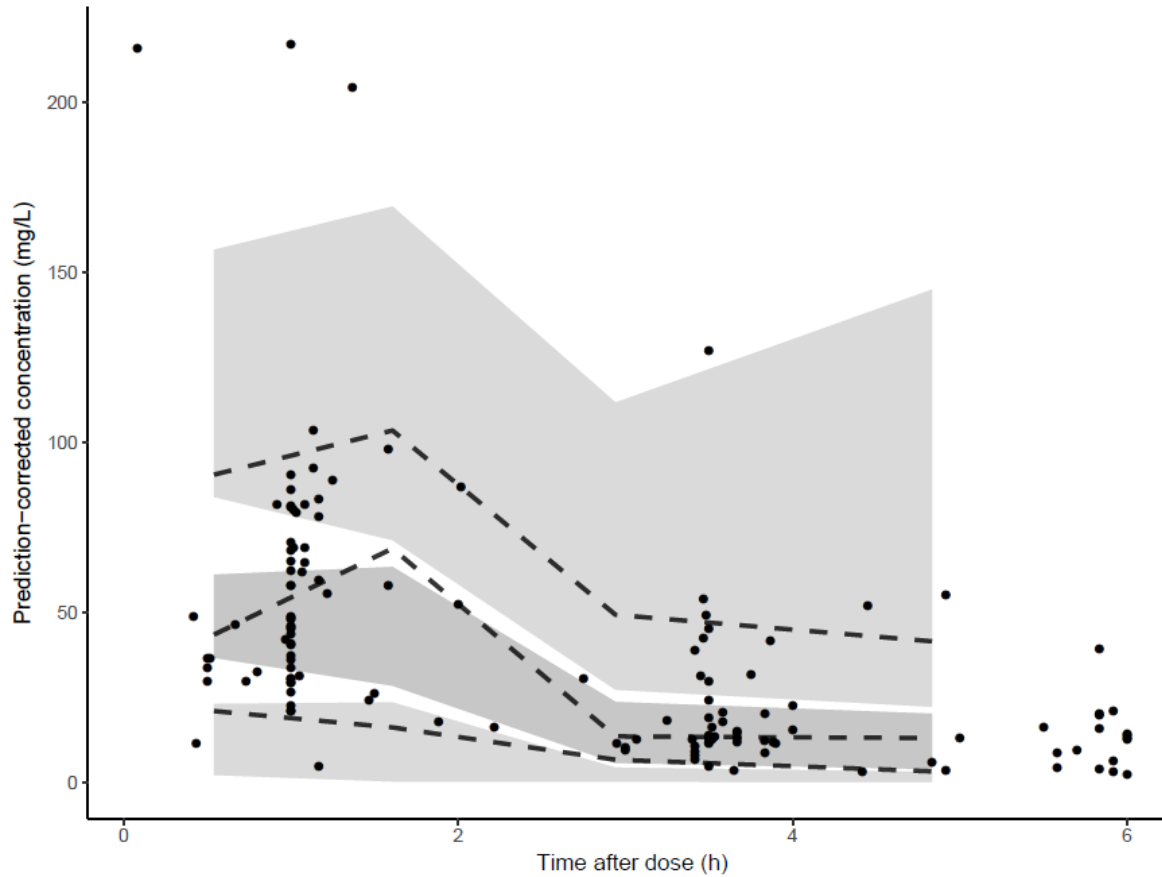
Tabel 2: Schattingen van het finale nonmemmodel

Parameter	Schatting	Parameter-onzekerheid (%CV)
Totale klaring (L/H) = $\theta_{\text{clearance}} + (\theta_{\text{renal}} * (\text{eGFR}-90))$ θ_{nonrenal} θ_{renal}	122 L/h 1.41 L/h per mL/min	11.1% 22.3%
Centraal verdelingsvolume	190 L	23.2%
Perifeer verdelingsvolume	33.9 L	36.0%
Intercompartimenter klaring	16.8 L/h	45.1%
Eiwitbinding $C_{\text{tot}} = C_u + (\theta_{\text{bmax}} * (1 + \theta_{\text{alb}} * (\text{ALB}-25.6)) * C_u) / (\theta_{\text{kd}} + C_u)$ θ_{bmax} θ_{alb} θ_{kd}	177 mg/L 0.054 mg/L per g/L 9.63 mg/L	13.4% 10.6% 16.2%
Inter-individuele variabiliteit		
Klaring	54.3%	28.7%
Centraal verdelingsvolume	94.7%	38.1%
Bmax	14.1%	46.1%
Residuale fout		
Ongebonden concentraties	45.1%	17.2%
Gebonden concentraties	41.7%	16.9%
Correlatie	93%	16.7%

eGFR: individuele glomerulaire filtratiesnelheid, bepaald met de CKD-EPI CREAT CYS

C_{tot} = Totale concentratie

C_u = ongebonden concentratie



Figuur 4: VPC van de totale concentratie flucloxacilline

Discussie

Dosering	MIC target attainment
4g/24 uur	0,5 mg/L
6g/24 uur	0,5 mg/L
8g/24 uur	1 mg/L
12 g/24 uur	1 mg/L

- Ulldemolins: 8g/24 uur voor MIC 8mg/L [1]

