

# Farmacokinetiek van ertapenem in een doseerregime van driemaal per week bij chronische hemodialysepatiënten

M.S. Bosma <sup>a\*</sup>, P. de Man <sup>b</sup>, A.P. Rietveld <sup>c</sup>, D.J. Touw <sup>d</sup> en C.J.C. Geerlings <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheker i.o., Ziekenhuisapotheek, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

<sup>b</sup> Arts-microbioloog, Afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

<sup>c</sup> Internist-nefroloog, Afdeling Hemodialyse, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

<sup>d</sup> Ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag.

<sup>e</sup> Ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisapotheek, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

\* Correspondentie: m.s.bosma@gmail.com.

## KERNPUNTEN

- Er is behoefte aan een patiëntvriendelijk doseerregime van ertapenem bij chronische dialysepatiënten.
- Concentraties van ertapenem kunnen worden gemeten met LC-MS-MS.
- Driemaal per week 1 g ertapenem, toegediend na dialyse, geeft adequate dalconcentraties en daarmee een effectieve en patiëntvriendelijke behandeling die aansluit op de bestaande zorg en logistiek rondom de dialyse.

## Inleiding

Infecties vormen bij dialysepatiënten de tweede doodsoorzaak en veroorzaken een kwart van alle sterfgevallen [1]. Het behandelen van infecties wordt gecompliceerd door een toenemende prevalentie van resistente gram-negatieve bacteriën [2], waardoor het gebruik van reserve-antibiotica, zoals carbapenems, zal toenemen. Ertapenem is een carbapenem met in-vitro-activiteit tegen gram-positieve en gram-negatieve bacteriën, waaronder de meeste *Enterobacteriaceae* [3]. Ertapenem wordt voor 80% renaal geklaard en heeft een eiwitbinding van 90-95%. De standaarddosering bedraagt eenmaal daags 1 g intraveneus. Bij een creatinineklaring beneden 30 mL/min en bij hemodialyse wordt een dosisreductie van 50% geadviseerd [4]. Voor dialysepatiënten betekent dit een dagelijkse dosering van 0,5 g; deze dagelijkse intraveneuze toediening heeft logistieke nadelen. Onze hypothese is dat bij dialysepatiënten het dosisinterval van ertapenem verlengd kan worden, waardoor een patiëntvriendelijke toediening mogelijk is van driemaal per week na afloop van de hemodialysesessie. Het doel van dit onderzoek was de farmacokinetiek van ertapenem te beschrijven wanneer dit driemaal per week wordt toegediend na afloop van een hemodialysesessie.

## ABSTRACT

*Pharmacokinetics of ertapenem in a thrice-weekly dosage regimen in chronic haemodialysis patients*

### OBJECTIVE

To describe the pharmacokinetics of and the exposure to ertapenem in chronic haemodialysis patients using a thrice-weekly dosage regimen.

### DESIGN AND METHODS

The study population consisted of 10 patients treated with ertapenem for an infection due to ertapenem-susceptible bacteria. The minimal inhibitory concentration (MIC) was determined for all micro-organisms. Patients received intravenously 1 g ertapenem thrice weekly immediately after haemodialysis. Blood samples were collected around dialysis via the dialysis catheter. A validated LC-MS-MS method was developed to quantify ertapenem levels. Clinical efficacy was evaluated based on a decrease of CRP levels. MW\Pharm was used to analyse the data.

### RESULTS

A one-compartment model was developed to describe the pharmacokinetics. The ertapenem trough level at 44 h was 11.3 (range 3.4-22.6) mg/L and at 68 h 3.7 (range 0.5-9.6) mg/L and exceeded individual MIC values during the interdialytic intervals. The overall clinical success rate was 8 out of 10. No severe adverse effects were observed.

### CONCLUSION

Ertapenem administered in chronic haemodialysis patients thrice weekly after haemodialysis gives adequate serum levels for the 44 and 68 h interdialytic intervals. This suggested thrice-weekly dosage schedule is an adequate, safe and patient-friendly treatment regime.

*Bosma MS, de Man P, Rietveld AP, Touw DJ, Geerlings CJ. Farmacokinetiek van ertapenem in een doseerregime van driemaal per week bij chronische hemodialysepatiënten. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1306.*

## Methoden

Het onderzoek is uitgevoerd in het Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam na goedkeuring door de Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam. Na het geven van schriftelijke toestemming werden 10 hemodialysepatiënten met een infectie geïncubeerd. Van urine, sputum of bloed werden monsters gekweekt. Voor alle aanwezige bacteriën werd de minimale inhibitoire concentratie (MIC) bepaald. Klinische effectiviteit werd beoordeeld aan de hand van klinisch beeld en daling van de concentratie C-reefctief proteïne (CRP). Hemodialyse werd uitge-

voerd met AK 200 machines (Gambro) en polyamix membraan met een oppervlak van 1,7 m<sup>2</sup> (Polyflux 17L, Gambro). Het bloeddebiet werd ingesteld op 150-350 mL/min en de dialysesessies hadden een duur van drie of vier uur.

Na afloop van een dialysesessie werd 1 g ertapenem (Invanz) toegediend. Bloedmonsters werden genomen uit de dialysekatheter, tijdens twee opeenvolgende dialysesessies. Een topspiegel werd bepaald 45 minuten na inlopen van het infuus en dalspiegels werden bepaald direct voor en na de dialyse.

Ertapenemconcentraties werden bepaald met een Agilent 6410 triple quad LC-MS-MS-systeem (Agilent, Amstelveen). De uitslag was lineair van 0,125 tot 75 mg/L, de onderste bepalingsslimiet was 0,1609 mg/L. De recovery was 98% bij 0,1609 mg/L, 102,2% bij 4,981 mg/L en 102,8% bij 75 mg/L. De *interday variation coefficient* was 5,6% bij 0,1609 mg/L, 3,0% bij 4,981 mg/L and 2,4% bij 75 mg/L.

De individuele farmacokinetische analyses werden uitgevoerd met MW\Pharm (Mediware, Groningen, versie 3.60) middels de procedure voor iteratieve tweestaps bayesiaanse populatiemodellering [5].

Op basis van literatuurgegevens werd een a-priori-model gemaakt; de vrije fractie werd geschat op  $0,07 \pm 0,01$ , de metaboliseringsfractie op  $0,37 \pm 0,09$ , de metabole eliminatieconstante ( $k_{el,m}$ ) op  $0,09 \pm 0,06 \text{ h}^{-1}$ , de renale eliminatieconstante ( $k_{el,r}$ ) op  $0,012 \pm 0,01 \text{ h}^{-1} \cdot \text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , het verdelingsvolume ( $V_d$ ) op  $0,09 \pm 0,02 \text{ L/kg}$ ; de eliminatieconstante ( $k_{el}$ ) werd berekend volgens  $k_{el} = k_{el,m} + k_{el,r} \cdot \text{CL}_{cr}$  met daarin een patiëntafhankelijke creatinineklaring ( $\text{CL}_{cr}$ ) [4, 6]. De extractieratio tijdens hemodialyse werd initieel geschat op 0,07, op grond van de eiwitbinding van 90-95%, en werd in de grafische weergave van het model visueel gecontroleerd.

De statistische analyse is uitgevoerd met log-getransformeerde gegevens voor de ertapenemdalspiegels 68 uur na de gift. De afkapwaarde van de MIC is berekend als het eenzijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval. Berekeningen zijn uitgevoerd met Excel 2007.

## Resultaten

In het onderzoek werden 10 hemodialysepatiënten geïncludeerd: 5 vrouwen en 5 mannen met een gemiddelde leeftijd van  $68 \pm 16$  jaar (tabel 1). Een ééncompartimentmodel werd gebruikt om de gegevens te beschrijven; de individuele farmacokinetische parameters staan weergegeven in tabel 2. Het gemiddelde verdelingsvolume is 0,16 L/kg; dit is hoger dan de in de literatuur beschreven waarde van 0,11 L/kg [4]. De halfwaardetijd in onze populatie (13,7 uur) is vergelijkbaar met de in de literatuur beschreven waarde (14,1 uur) [4]. Na toediening van twee giften trad geen cumulatie op (figuur 1).

De gemiddelde topspiegel van 106 mg/L is lager dan de waarden in de literatuur: 153 mg/L bij gezonde vrijwilligers en 139 mg/L bij patiënten met nierfalen in het eindstadium [4]. De gemiddelde ertapenemdalconcentratie was 11,3 mg/L na 44 uur en 3,7 mg/L na 68 uur. De dalconcentratie bleef gedurende het gehele dosisinterval van 68 uur boven de MIC van het individuele micro-organisme (spreiding MIC: 0,006-1,0 mg/L; tabel 1). Door een afkapwaarde voor de MIC te kiezen van 0,54 mg/L kan met een betrouwbaar-

heid van 95% gesteld worden dat de dalspiegel gedurende het gehele interval boven de MIC ligt.

Bij 8 patiënten is na de behandeling klinische verbetering opgetreden. Bij 1 patiënt was het effect niet te beoordelen wegens een co-infectie met *Stenotrophomonas maltophilia*, die was ontstaan na het starten van de behandeling. Bij 1 patiënt is geen klinische verbetering opgetreden. Bij deze patiënt was sprake van een volledige occlusie van de supragenuale femoropopliteale bypass rechts, waardoor mogelijk de doorbloeding ter plekke van de wondinfectie onvoldoende was. Bij 3 patiënten zijn bijwerkingen opgetreden: misselijkheid, lichte stijging van leverfunctiewaarden, vermoeidheid, spraakproblemen en slaperigheid. De bijwerkingen vormden geen reden om de therapie te staken.

## Beschouwing

Dialysepatiënten worden veelvuldig geconfronteerd met infecties waarvoor een behandeling met antibiotica noodzakelijk is. Veel van deze antibiotica moeten meermalen daags intraveneus worden toegepast, waardoor een ziekenhuisopname of de inzet van thuiszorg noodzakelijk is. Met dit onderzoek tonen wij aan dat ertapenem toegepast kan worden in een regime van drie doseringen per week, na afloop van een hemodialysesessie.

Dit is het tweede artikel dat de toepassing van ertapenem bij hemodialyse beschrijft. Sterke punten van dit onderzoek zijn de praktijkgerichte setting: spiegels zijn gemeten rondom meerdere giften, geïnfundeerde dialysepatiënten zijn geïncludeerd en de dalspiegels zijn gerelateerd aan de MIC-waarden. Zwakke punten zijn het kleine aantal patiënten, al is ook het enige andere onderzoek bij 7 dialysepatiënten uitgevoerd. Een ander zwak punt is het geringe aantal gegevenspunten, maar door middel van bayesiaanse populatiemodellering uitgaande van een a-priori-populatiemodel is het mogelijk met weinig gegevenspunten de kinetiek betrouwbaar te beschrijven.

De antimicrobiële activiteit van ertapenem is tijdsafhankelijk; de tijd boven de MIC ( $t_{>MIC}$ ) correleert het beste met werkzaamheid [3]. Correlatie tussen  $t_{>MIC}$  en effectiviteit is beschreven voor bètalactam-antibiotica [7]. Ertapenem heeft voor de meeste gram-negatieve bacteriën een MIC < 1 mg/L. Na een dosering van 1 g eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers ligt de dalspiegel rond 2 mg/L [6]. Voor klinische effectiviteit wordt een  $t_{>MIC}$  van 100% nagestreefd. Bij de onderzochte dialysepatiënten is, na een gift van 1 g, de dalspiegel na 44 uur gemiddeld  $11,3 \pm 5,6 \text{ mg/L}$  en na 68 uur gemiddeld  $3,7 \pm 2,7 \text{ mg/L}$ . Alle dalspiegels na 68 uur lagen boven de MIC van de micro-organismen waarvoor de behandeling gestart werd en waren hoger dan de waarde welke na 24 uur wordt bereikt bij gezonde vrijwilligers [6]. Hiermee is de  $t_{>MIC}$  100% en kan gesteld worden dat het voorgestelde doseerregime een adequate behandeling geeft. De spreiding in de dalconcentraties en daarmee in de klaring wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de spreiding in de restklaring; patiënten met een restklaring hebben een hogere totale klaring en daarbij een lagere dalconcentratie. Mistry e.a. [4] lieten zien dat de klaring bij patiënten met een verminderde nierfunctie afgenomen is. Tijdens een hemodialysesessie van vier uur wordt 30% van de dosis geklaard. Op basis van deze gegevens wordt een dosisreductie van 50% geadviseerd en een extra gift van 150 mg na de dialysesessie indien de dosis

**TABEL 1**  
Patiëntkarakteristieken en klinische uitkomsten

Patiënt	Geslacht	Leeftijd (jaren)	Lengte (cm)	Gewicht (kg)	Restklaring* (mL/min)	Albumine (g/L)	Type infectie	Micro-organisme
1	man	67	182	95	21,7	31	urinewegsinfectie	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
2	man	45	152	58	0	20	wondinfectie (stuit)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
3	vrouw	53	160	55	1,4	20	wondinfectie (teen)	<i>Escherichia coli</i>
4	vrouw	77	171	100	6,9	21	urinewegsinfectie	<i>Escherichia coli</i>
5	man	45	179	65	0	27	wondinfectie (voet)	<i>Sphingomonas paucimobilis</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
6	vrouw	87	168	75	0	28	longontsteking	<i>Escherichia coli</i>
7	vrouw	84	164	77	0	31	urinewegsinfectie	<i>Escherichia coli</i>
8	man	74	180	73	19,8	25	urinewegsinfectie	<i>Escherichia coli</i>
9	man	59	175	125	5,0	27	wondinfectie (voet)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacteroides</i> sp
10	vrouw	85	152	45	0	28	wondinfectie (voet)	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Gemiddelde (SD)		68 (16)	167 (11)	76 (24)	5,5 (8,4)	26 (4)		

$C_{dal,44h}$ : dalconcentratie na 44 uur;  $C_{dal,68h}$ : dalconcentratie na 68 uur;  $C_{top}$ : topconcentratie; MIC: minimale inhibitoire concentratie; SD: standaarddeviatie.

\* Creatinineklaring in 24-uursurine.

†  $C_{dal,44h}$  respectievelijk  $C_{dal,68h}$  is de waarde bij een dialyse van drie uur in plaats van vier uur.

‡ Gerekend met de hoogste MIC.

§ Omdat het niet mogelijk was de MIC te bepalen, is de waarde uit de literatuur genomen.

binnen zes uur voor de dialyse wordt toegediend. Deze studie geeft echter geen gegevens over de toegepaste hemodialyseprocedure. In onze populatie zien wij tijdens een hemodialysesessie een extracorporale klaring van 10-25 mL/min, wat overeenkomt met de bekende extracorporale klaring van 19 mL/min [4, 6]. In onze populatie is het gemiddelde verdelingsvolume hoog (0,16

versus 0,11 L/kg). Het verdelingsvolume is afhankelijk van het streefgewicht en de ernst van de infectie; dit streefgewicht wordt individueel vastgesteld en verschilt binnen een populatie. Een verklaring voor het hogere verdelingsvolume in onze patiënten is dat de patiënten klinisch geïnfecteerd waren, terwijl Mistry e.a. onderzoek hebben gedaan bij niet-geïnfecteerde dialysepatiënten

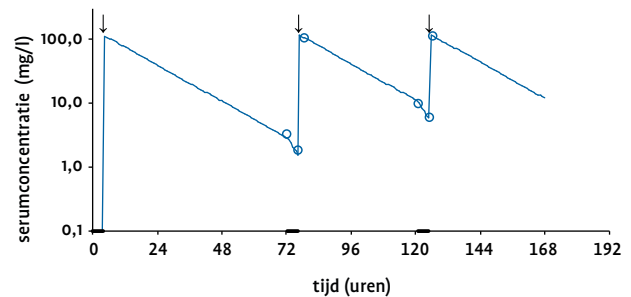
**TABEL 2**  
Farmacokinetische parameters van ertapenem bij hemodialysepatiënten na toediening van een intraveneuze dosering van 1 g na afloop van de hemodialyse

Patiënt	Verdelingsvolume (L/kg)	Metabole eliminatieconstante ( $k_{el,m}; h^{-1}$ )	Renale eliminatieconstante ( $k_{el,r}; h^{-1} \cdot mL \cdot min^{-1}$ )
1	0,1634	0,0328	0,0007
2	0,1763	0,0804	0,0012
3	0,1193	0,0709	0,0012
4	0,1376	0,0498	0,0011
5	0,1874	0,0368	0,0012
6	0,1513	0,0474	0,0012
7	0,1553	0,0540	0,0012
8	0,1160	0,0387	0,0007
9	0,2065	0,0514	0,0011
10	0,2031	0,0355	0,0012
Gemiddelde (SD)	0,1616 (0,032)	0,0498 (0,016)	0,0011 (0,0)

MIC (mg/L)	C <sub>dal,44h</sub> (mg/L)	C <sub>dal,68h</sub> (mg/L)	C <sub>top</sub> (mg/L)	Klinisch effect
0,032	10,8 †	3,7 †	79	niet beoordeelbaar
0,008	3,4	0,5	112	ja
0,016	6,7	1,2	157	nee
0,250	9,7	2,5	115	ja
0,008	16,4	6,8	82	ja
0,032 ‡				
0,016				
0,03 §	14,1	4,5	110	ja
0,008	10,8	2,9	113	ja
0,032	12,3	3,5	117	ja
0,190	6,1	1,6	68	ja
1,000 †				
0,016	22,6	9,6	108	ja
0,125 ‡				
0,15 (0,3)	11,3 (5,6)	3,7 (2,7)	106 (25)	

FIGUUR 1

Concentratie-tijdcurve van patiënt 7, met daarin weergegeven de gefitte lijn op basis van het model, de daadwerkelijke metingen (cirkels), de momenten van toediening (pijlen) en de perioden van dialyse (zwarte balken)



[4]. Een toename in het verdelingsvolume bij geïnfecteerde patiënten is een bekend verschijnsel bij hydrofiele antibiotica [8] en is onder andere beschreven voor meropenem [9, 10]. De halfwaardetijd in onze populatie (13,7 uur) is vergelijkbaar met die in de studie van Mistry e.a. (14,1 uur) [4].

### Conclusie

Ertapenem geeft, in een regime van drie doseringen per week aansluitend aan de hemodialyse, gedurende het gehele doseerinterval een concentratie boven de MIC. De dalspiegel na 68 uur komt overeen met de dalspiegel van ertapenem bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij 8 van de 10 patiënten is klinische verbetering opgetreden en de gerapporteerde bijwerkingen waren mild. Door ertapenem toe te passen in het voorgestelde regime, sluit de behandeling van de infectie aan op de al bestaande logistiek rondom een dialysepatiënt.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van M.S. Bosma.

### LITERATUUR

- 1 USRDS 2010 annual data report: Volume one: atlas of chronic kidney disease; Volume two: end-stage renal disease in the United States. Minneapolis: United States Renal Data System; 2011. [www.usrds.org/atlas10.aspx](http://www.usrds.org/atlas10.aspx). Geraadpleegd 2012 sep 21.
- 2 Pop-Vicas A, Strom J, Stanley K, D'Agata EM. Multidrug-resistant gram-negative bacteria among patients who require chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 mei;3(3):752-8.
- 3 Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother*. 2004 jun;53 Suppl 2:i123-8.
- 4 Mistry GC, Majumdar AK, Swan S, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in patients with varying degrees of renal insufficiency and in patients on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2006 okt;46(10):1128-38.
- 5 Proost JH, Meijer DK. MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. *Comput Biol Med*. 1992 mei;22(3):155-63.
- 6 Summary of product characteristics Invanz. Hoddesdon: Merck Sharp & Dohme; 2011. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000389/WC500033921.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000389/WC500033921.pdf). Geraadpleegd 2012 sep 21.
- 7 Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis*. 1998 jul;27(1):10-22.
- 8 Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009 mrt;37(3):840-51.
- 9 Kitzes-Cohen R, Farin D, Piva G, De Myttenaere-Bursztein SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 feb;19(2):105-10.
- 10 Novelli A, Adembri C, Livi P, Fallani S, Mazzei T, De Gaudio AR. Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patients with sepsis. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(5):539-49.