

Plasmaconcentraties en farmacokinetiek van ongebonden cefuroxim tijdens coronairebypasschirurgie met hart-longmachine

M. Aalbers ^{a*}, P.G.J. ter Horst ^a, M.L. Hijmering ^b,
A.J. Spanjersberg ^b en W. Hospes ^a

^a Afdeling Klinische Farmacie, Isala Klinieken, Zwolle.

^b Afdeling Thoraxanaesthesie, Isala Klinieken, Zwolle.

* Thans: Apotheker Scheper Ziekenhuis, Emmen.

Correspondentie: m.aalbers@sze.nl.

Kernpunten

- Cefuroxim wordt profylactisch toegepast bij coronairebypasschirurgie.
- Het aansluiten van de hart-longmachine zou de farmacokinetiek van cefuroxim kunnen veranderen, met suboptimale profylaxe als gevolg. Eerdere onderzoeken daarover leveren tegenstrijdige resultaten.
- Uit dit onderzoek blijkt dat het gebruik van de hart-longmachine tijdens coronairebypasschirurgie geen risicofactor is voor inadequate concentraties ongebonden cefuroxim.
- Leeftijd, nierfunctie en misschien ook gewicht lijken wel een relatie te hebben met onvoldoende spiegels cefuroxim.

Inleiding

In Nederland is het risico op een diepe sternuminfectie na cardiale chirurgie ongeveer 1,2% [1]. Diepe sternuminfecties gaan gepaard met een mortaliteit van 10-15% [2]. In de Isala Klinieken wordt tijdens chirurgie voor het aanbrengen van een *coronary artery bypass graft* (CABG) profylactisch cefuroxim toegediend [3, 4]. Voor cefalosporines correleert de tijd boven 4-5 × de minimum inhibitoire concentratie (MIC) het beste met het effect, waarbij wordt uitgegaan van plasmaconcentraties ongebonden geneesmiddel [5]. Vanwege de levensbedreigende consequenties van sternuminfecties wordt een plasma-dalspiegel $\geq 4 \times \text{MIC}$ nagestreefd, hetgeen bij een MIC van 8 mg/L neerkomt op een dalspiegel van ten minste 32 mg/L ongebonden cefuroxim [6-8].

Door het instellen van hypothermie, door hemodilutie, door hypotensie en door het veranderen van de eiwitbinding kan het aansluiten van de hart-longmachine leiden tot een veranderde farmacokinetiek van cefuroxim, met suboptimale profylaxe als gevolg [9-11]. Eerdere onderzoeken naar de invloed van de hart-longmachine op de farmacokinetiek van cefuroxim laten tegenstrijdige resultaten zien [2, 4, 9, 11, 12], waarbij in de studies van Pojar e.a. en Mandak e.a. een verlaagde plasmaconcentratie is gevonden na het aansluiten

ABSTRACT

Plasma concentrations and pharmacokinetics of unbound cefuroxime during coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass

OBJECTIVE

Clinical laboratory data showed that cefuroxime concentrations were not always adequate during coronary artery bypass graft (CABG) surgery. Therefore we developed a new dosing regimen. The aim of this study is to evaluate this dosing strategy by monitoring unbound cefuroxime plasma concentrations during CABG surgery with cardiopulmonary bypass (CPB).

DESIGN

Prospective study.

METHODS

Patients scheduled for CABG surgery with CPB received a starting dose of 1500 mg cefuroxime with anesthesia induction, followed by 750 mg cefuroxime every hour until wound closure. Serial blood samples were collected. Pharmacokinetic modelling was performed using an iterative two-stage Bayesian population procedure.

RESULTS

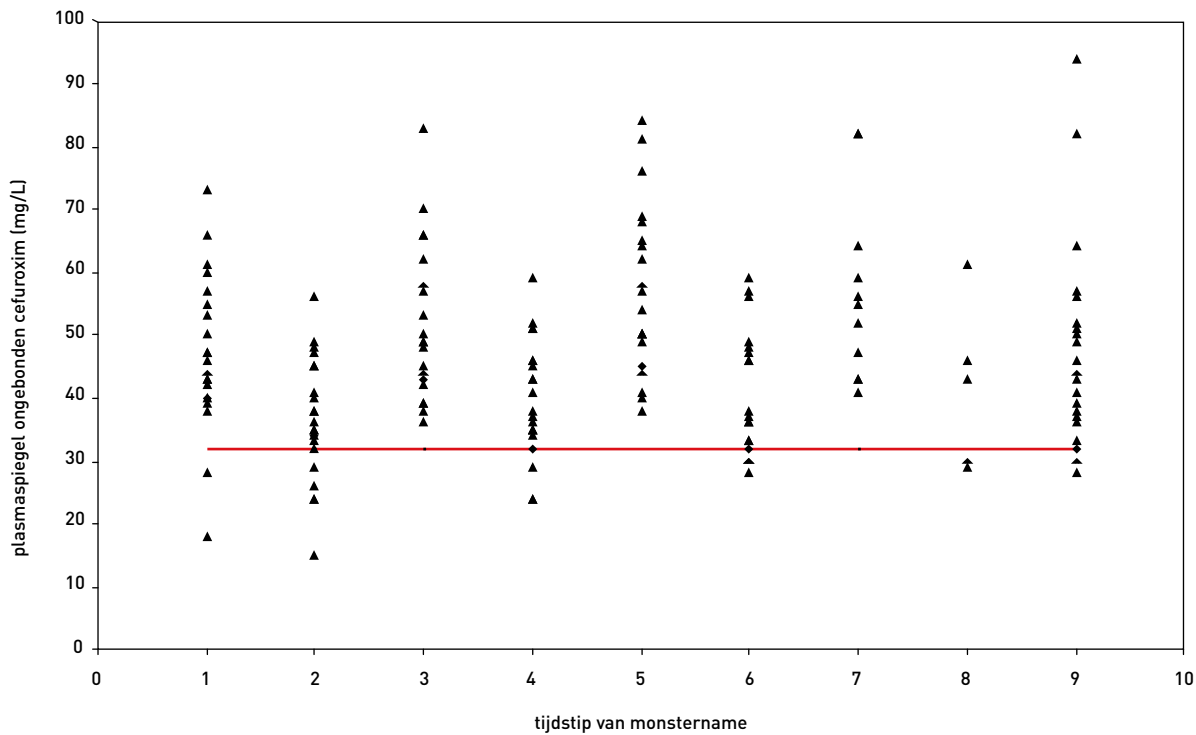
In 24% of the patients the unbound cefuroxime plasma concentration was below the target range during surgery before CPB started. Patients with bodyweight above 100 kilograms or age under 60 years were more likely to have unbound plasma concentrations below the target range ($P = 0.030$ and $P = 0.008$). During CPB, the half-life of unbound cefuroxime increased by 17% and the clearance decreased by 11% compared to baseline before CPB ($P = 0.033$ and $P = 0.014$). The mean pharmacokinetic parameters before, during and after CPB were: elimination half-life 72, 84 and 76 minutes; clearance of unbound cefuroxime 14.2, 12.7 and 13.8 L/h; volume of distribution 0.280, 0.284 and 0.290 L/kg.

CONCLUSION

Our results show that CPB during CABG surgery does not lead to inadequate unbound cefuroxime concentrations. Age, renal function and possibly also weight are more important factors that can result in unbound plasma cefuroxime concentrations below the target value.

Aalbers M, ter Horst PGJ, Hijmering ML, Spanjersberg AJ, Hospes W. Plasmaconcentraties en farmacokinetiek van ongebonden cefuroxim tijdens coronairebypasschirurgie met hart-longmachine. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1403.

Figuur 1 Plasmaconcentraties ongebonden cefuroxim op verschillende monsternametijdstippen



1: incisie; 2-8: dal- en topspiegels; 9: sluiten van de wond.

Monsters voor dalspiegels zijn vlak voor de toediening afgenomen, monsters voor topspiegels zijn 30 minuten na toediening afgenomen.

van de hart-longmachine [2, 11], terwijl in de studies van Nascimento e.a. een stijging is gevonden [9, 12].

In een oriënterende studie die is uitgevoerd in de Isala Klinieken, is aangetoond dat bij 8 van 10 patiënten met een normale nierfunctie sprake is van suboptimale profylaxe met plasmaconcentraties ongebonden cefuroxim < 32 mg/L [13]. Met behulp van de gegevens uit de oriënterende studie is een alternatief doseerschema ontwikkeld.

Dit prospectieve onderzoek is opgezet om het nieuwe doseerschema te evalueren door plasmaconcentraties ongebonden cefuroxim te meten tijdens CABG met hart-longmachine. Als secundaire uitkomstparameter is de invloed onderzocht van de hart-longmachine bij CABG op de farmacokinetiek van cefuroxim.

Methoden

Op basis van een poweranalyse moesten 20 patiënten worden geïncludeerd. Electieve patiënten voor CABG met hart-longmachine, ouder dan 18 jaar, die tekenden voor *informed consent*, kwamen in aanmerking voor inclusie. Mirtazapine was vanwege de analysemethode een exclusie-criterium. Dit onderzoek is door de medisch-ethische toetsingscommissie van de Isala Klinieken in Zwolle niet-WMO-plichtig bevonden.

Patiënten kregen bij inductie van de anesthesie 1500 mg intraveneus cefuroxim. Daarna werd profylaxe voortgezet met elk uur 750 mg cefuroxim met een maximum van vijf doses. Aan patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR; berekend met de MDRD-formule) < 60 (mL/min)/(1,73 m²) werd na de eerste gift van 750 mg elke twee uur 750 mg cefuroxim gegeven. Bloedmonsters werden afgenomen uit de katheter in de arteria radialis of uit de hart-longmachine. Dal- en topspiegels werden bepaald in monsters van vlak voor de toediening en 30 minuten na de toediening. Ook zijn vóór de eerste gift, bij incisie en bij het sluiten van de wond monsters afgenomen. Monsters met ongebonden cefuroxim werden verkregen door ultrafiltratie.

De cefuroximspiegels zijn geanalyseerd met een in de Isala Klinieken ontwikkelde en gevalideerde HPLC-methode met UV-detectie en mirtazapine als interne standaard. Monsters waren bij -20°C gedurende 30 dagen stabiel. De injector was stabiel gedurende 5 uur. Van de patiëntenkarakteristieken en van de perioperatieve karakteristieken gewicht, leeftijd, geslacht, eGFR, type cardioplegie, tijd aan de hart-longmachine en duur van de ingreep werd de invloed onderzocht op suboptimale plasmaconcentraties cefuroxim.

Statistische toetsen werden uitgevoerd met PASW statistics 18 (release 18.0.1; SPSS, Chicago, Verenigde Staten).

Tabel 1 Farmacokinetische parameters

Parameter	Voor hart-longmachine	Tijdens hart-longmachine	Na hart-longmachine
Verdelingsvolume (L/kg)	0,28 ± 0,07 (0,19-0,52)	0,28 ± 0,02 (0,26-0,31)	0,29 ± 0,04 (0,20-0,38)
Klaring (L/h)	14,2 ± 4,4 (9,2-25,0)	12,7 ± 3,3 (7,4-18,6)	13,8 ± 3,2 (9,3-20,4)
Halfwaardetijd (min)	72 ± 20 (40-106)	84 ± 25 (50-151)	76 ± 18 (52-107)

Gebaseerd op concentraties ongebonden cefuroxim; gemiddelde ± standaarddeviatie (spreiding)

Verschillen tussen de farmacokinetische parameters ‘voor’, ‘tijdens’ en ‘na’ de hart-longmachine werden getoetst met de *Wilcoxon matched-pair signed rank test*. Een P-waarde < 0,05 werd beschouwd als statistisch significant. MW\Pharm versie 3.8 (Mediware, Zuidhorn) is gebruikt voor het vaststellen van de farmacokinetische parameters.

Resultaten

In februari en maart 2012 zijn 22 patiënten geïnculdeerd.

Vanwege het drooglopen van de kolom tijdens de analyse is 1 patiënt geëxcludeerd. In figuur 1 zijn van de overige 21 patiënten de plasmaconcentraties ongebonden cefuroxim weergegeven voor de verschillende monsternametijdstippen. Per patiënt zijn gemiddeld 7 bloedmonsters afgenomen en geanalyseerd.

Vóór start van de hart-longmachine hadden 5 patiënten plasmaconcentraties ongebonden cefuroxim onder de limiet van 32 mg/L. Van deze 5 patiënten hadden 3 patiënten ook tijdens het gebruik van de hart-longmachine concentraties onder de beoogde waarde.

Patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg of een leeftijd < 60 jaar lopen significant meer risico op plasmaconcentraties ongebonden cefuroxim beneden de doelwaarde (P = 0,030 respectievelijk P = 0,008, Pearson-chikwadraattoets). Andere factoren (waaronder tijd aan de hart-longmachine, tijdsduur van de ingreep, geslacht, eGFR [P = 0,126] en soort cardioplegie) waren niet voorspellend voor plasmaconcentraties ongebonden cefuroxim beneden de limiet.

Voor 21 patiënten is de ongebonden fractie (f_u) van cefuroxim berekend door de plasmaconcentratie ongebonden cefuroxim te delen door de totale plasmaconcentratie cefuroxim. De gemiddelde totale ongebonden fractie van cefuroxim was 72,5% ± 0,5% (standaarddeviatie).

De farmacokinetische parameters die zijn bepaald aan de hand van plasmaconcentraties ongebonden cefuroxim ‘voor’, ‘tijdens’ en ‘na’ de hart-longmachine zijn samengevat in tabel 1. Tijdens aansluiting van de hart-longmachine steeg de eliminatiehalfwaardetijd met gemiddeld 17% en daalde de klaring (CL_u) met gemiddeld 11% vergeleken met de situatie voor het aansluiten van de hart-longmachine (P = 0,033 respectievelijk P = 0,014).

Beschouwing

Het nieuwe doseerschema resulteert bij 24% van de patiënten in plasmaconcentraties ongebonden cefuroxim beneden 32 mg/L op ten minste één tijdstip tijdens de ingreep. We verwachtten dat bij maximaal 10% van de patiënten concentraties beneden de limiet zouden optreden. Dit verschil wordt verklaard doordat binnen de groep patiënten met een goede nierfunctie (eGFR > 60 mL/min) de nierfunctie van de patiënten die in onze studie zijn geïnculdeerd, beter was dan die van de patiënten in de oriënterende studie van Bertholee e.a. (90 ± 19 versus 75 ± 10 mL/min) [13]. Vergeleken met de oriënterende studie leidt het nieuwe doseerschema tot een verbetering van de cefuroxim-profylaxe. Voor het verder optimaliseren van het doseerschema zou dosisverhoging kunnen worden toegepast, maar in de Samenvatting van Productkenmerken wordt een maximale dosering van 6 gram per dag aangegeven [14]. Een andere mogelijkheid is cefuroxim, na een oplaaddosering, door middel van continue infusie toe te dienen. In een studie van Zeisler e.a. is intermitterend cefuroxim vergeleken met continue infusie; beide doseerregimes bleken klinisch equivalent [15].

In onze studie bleken patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg significant meer risico te hebben op plasmaconcentraties ongebonden cefuroxim beneden de doelwaarde (P = 0,030) maar het aantal patiënten > 100 kg was klein. Naast gewicht bleek ook een leeftijd < 60 jaar verband te houden met plasmaconcentraties ongebonden cefuroxim beneden de limiet (P = 0,008).

In onze studie was de gemiddelde totale ongebonden fractie van cefuroxim 72,5%, hetgeen vergelijkbaar is met de ongebonden fractie van 73% voor start van de hart-longmachine in de studies van Mandak en Pojar [2, 11]. In onze studie was de variatie in ongebonden fractie ‘voor’, ‘tijdens’ en ‘na’ de hart-longmachine kleiner dan 2%, hetgeen impliceert dat de ongebonden fractie van cefuroxim niet wordt beïnvloed door de hart-longmachine. In de studies van Mandak en Pojar steeg de ongebonden fractie echter tot 83% tijdens het gebruik van de hart-longmachine. De primer in de studie van Mandak en Pojar bevatte in tegenstelling tot de primer in onze studie geen albumine, hetgeen de veranderende eiwitbinding na start van de hart-longmachine zou kunnen verklaren.

In onze studie steeg na het aansluiten van de hart-long-

machine de eliminatiehalfwaardetijd van ongebonden cefuroxim met gemiddeld 17% en daalde de klaring met gemiddeld 11%. De verminderde uitscheiding van cefuroxim wordt bevestigd in een studie van Nascimento e.a., waar bij CABG met hart-longmachine een hogere cefuroximblootstelling is gemeten dan bij CABG zonder hart-longmachine [9]. De verminderde uitscheiding van cefuroxim is waarschijnlijk gerelateerd aan een verminderde bloedperfusie van de nier tijdens het gebruik van de hart-longmachine. Het verdelingsvolume van ongebonden cefuroxim (V_d) veranderde niet, dus er zijn geen aanwijzingen gevonden voor hemodilutie.

De kracht van onze studie is dat wij concentraties totaal en ongebonden cefuroxim hebben bepaald, waardoor we de fracties ongebonden cefuroxim kunnen vaststellen voor onze procedures en hart-longmachine. Ook hebben we de farmacokinetische parameters 'voor', 'tijdens' en 'na' de hart-longmachine bepaald, waardoor het mogelijk was de invloed van de hart-longmachine op de farmacokinetiek van cefuroxim te bestuderen.

De belangrijkste beperking van onze studie is dat we slechts enkele patiënten met een gewicht > 100 kg hebben kunnen includeren.

Conclusie

Het nieuwe doseerschema resulteert bij 24% van de patiënten in plasmaconcentraties ongebonden cefuroxim beneden de limiet van 32 mg/L op ten minste één tijdstip tijdens de ingreep. Het gebruik van de hart-longmachine tijdens CABG is geen risicofactor voor het optreden van inadequate concentraties ongebonden cefuroxim. Risicofactoren voor onvoldoende cefuroximconcentraties zijn leeftijd, nierfunctie en gewicht, maar vanwege het kleine aantal patiënten in onze studie is verder onderzoek noodzakelijk.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van M. Aalbers.
Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- 1 Module Postoperatieve Wondinfecties na Hartchirurgie. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. www.prezies.nl/zkh/hart/index.html. Geraadpleegd 2011 okt 28.
- 2 Pojar M, Mandak J, Malakova J, Jokesova I. Tissue and plasma concentrations of antibiotic during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass-microdialysis study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008 jun;152(1):139-45.
- 3 Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR; Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration. *Ann Thorac Surg.* 2006 jan;81(1):397-404.
- 4 Knoderer CA, Saft SA, Walker SG, et al. Cefuroxime pharmacokinetics in pediatric cardiovascular surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011 jun;25(3):425-30.
- 5 Viberg A, Cars O, Karlsson MO, Jönsson S. Estimation of cefuroxime dosage using pharmacodynamic targets, MIC distributions, and minimization of a risk function. *J Clin Pharmacol.* 2008 nov;48(11):1270-81.
- 6 Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing. Approved standard M100-S20. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. www.clsi.org. Geraadpleegd 2011 okt 28.
- 7 Clinical breakpoints. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing EUCAST. www.eucast.org/clinical_breakpoints. Geraadpleegd 2011 okt 28.
- 8 Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing. Approved standard M100-S21. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011. www.clsi.org. Geraadpleegd 2011 okt 28.
- 9 Nascimento JW, Carmona MJ, Strabelli TM, Auler JO Jr, Santos SR. Systemic availability of prophylactic cefuroxime in patients submitted to coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *J Hosp Infect.* 2005 apr;59(4):299-303.
- 10 Mets B. The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000 mrt;44(3):261-73.
- 11 Mandák J, Pojar M, Maláková J, Lonsk V, Palicka V, Zivný P. Tissue and plasma concentrations of cephuroxime during cardiac surgery in cardiopulmonary bypass—a microdialysis study. *Perfusion.* 2007 mrt;22(2):129-36.
- 12 Nascimento JW, Carmona MJ, Strabelli TM, Auler JO Jr, Santos SR. Perioperative cefuroxime pharmacokinetics in cardiac surgery. *Clinics (Sao Paulo).* 2007 jun;62(3):257-60.
- 13 Bertholee D, ter Horst PG, Hijmering ML, Spanjersberg AJ, Hospes W, Wilffert B. Blood concentrations of cefuroxime in cardiopulmonary bypass surgery. *Int J Clin Pharm.* 2013 okt;35(5):798-804.
- 14 Samenvatting van de productkenmerken Zinacef. Huis ter Heide: GlaxoSmithKline; 2010. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h12826.pdf>. Geraadpleegd 2011 okt 28.
- 15 Zeisler JA, McCarthy JD, Richelieu WA, Nichol MB. Cefuroxime by continuous infusion: a new standard of care? *Infect Med.* 1992;9:54-60.