

Flucloxacilline bij verminderde nierfunctie en hypoalbuminemie: *therapeutic drug monitoring* noodzakelijk?

Richard Kempers ^a, Valesca Wangsawirana ^a, Carina Bethlehem ^b, Daan Touw ^c en Ithamar Brinkman ^{d*}

^a Student, Rijksuniversiteit Groningen.

^b Internist-Intensivist, Martini Ziekenhuis Groningen.

^c Hoogleraar bioanalyse, therapeutic drug monitoring en klinische toxicologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^d Ziekenhuisapotheker, Martini Ziekenhuis Groningen.

* Correspondentie: i.brinkman@mzh.nl.

De eerste twee auteurs hebben gelijkwaardig bijgedragen aan deze publicatie.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Kempers R, Wangsawirana V, Bethlehem C, Touw D, Brinkman I. Flucloxacilline bij verminderde nierfunctie en hypoalbuminemie: therapeutic drug monitoring noodzakelijk? Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1621.

Kernpunten

- Brandwondenpatiënten verliezen veel (eiwitrijk) vocht en zijn daarom gevoelig voor hypoalbuminemie.
- Door hypoalbuminemie stijgt de vrije fractie van geneesmiddelen, vooral bij hoge eiwitbinding en hydrofiele geneesmiddelen. Bij slechte nierfunctie kan dit onder meer leiden tot stapeling en grotere kans op bijwerkingen.
- *Therapeutic drug monitoring* van vrije en totale concentratie kan helpen effectiviteit en veiligheid van de behandeling in kaart te brengen en de behandeling individueel in te stellen.

Hypoalbuminemie

Bij hypoalbuminemie is de albumineconcentratie in het bloed verlaagd. In gezonde toestand is de albumineconcentratie 35-50 g/L [1]. Bij een albuminegehalte onder 25 g/L wordt gesproken van ernstige hypoalbuminemie [2]. Hypoalbuminemie kan ontstaan door verminderde productie, door toegenomen distributie vanuit het vaatbed naar de weefsels of door een verhoogd verlies [3]. Bij kritiek zieke patiënten, zoals patiënten met brandwonden of ernstige infecties, wordt voor hypoalbuminemie een incidentie van 40-50% beschreven [4].

Hypoalbuminemie kan de kinetiek van geneesmiddelen beïnvloeden. Dit speelt voornamelijk bij geneesmid-

ABSTRACT

Flucloxacillin in case of renal insufficiency and hypoalbuminaemia: is therapeutic drug monitoring necessary?

Altered pharmacokinetics and pharmacodynamics are common among critically ill patients. This case report describes a burn patient suffering from renal insufficiency and hypoalbuminaemia due to his critical condition. Hypoalbuminaemia can result in decreased protein binding of drugs, which can lead to altered pharmacokinetics and pharmacodynamics. This is especially relevant for drugs with strong protein binding or hydrophilic drugs. In this case, hypoalbuminaemia in combination with renal insufficiency led to a threefold increase in the concentration of unbound flucloxacillin. These high blood levels are a risk factor for side-effects and may be potentially toxic for the patient. High doses of flucloxacillin in combination with renal insufficiency can cause neurological side-effects, such as convulsions. After therapeutic drug monitoring (TDM) dose adjustments were made, with good result. TDM of unbound flucloxacillin might be essential for optimizing the individual therapy of patients with renal insufficiency and hypoalbuminaemia.

delen die in sterke mate eiwitgebonden zijn en bij hydrofiele geneesmiddelen [3, 5-7]. Het verdelingsvolume stijgt bij hypoalbuminemie en hierdoor stijgt de klaring door de nieren en de lever. Terwijl de vrije concentratie gelijk blijft, daalt de totale concentratie en neemt de vrije fractie toe. Als echter de klaring verzadigbaar is, bijvoorbeeld door een beperkte enzymcapaciteit of een verstoorde nierfunctie, zal de vrije concentratie toenemen terwijl de totale concentratie gelijk kan blijven, kan dalen of kan stijgen. Door de verhoogde vrije concentratie kan toxiciteit eerder optreden.

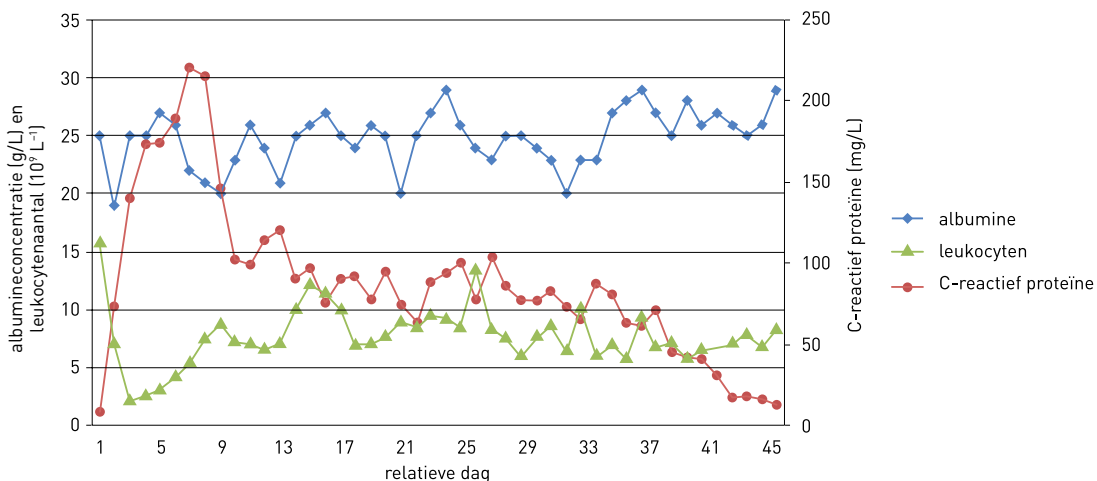
Eén van de geneesmiddelen waarbij dit een rol speelt is flucloxacilline. De plasma-eiwitbinding van flucloxacilline onder normale condities is 95% [8]. In geval van accumulatie is het risico op neurologische bijwerkingen, waaronder convulsies, verhoogd [8].

Op dit moment wordt *therapeutic drug monitoring* (TDM) voornamelijk toegepast bij geneesmiddelen met

Tabel 1 Antibioticagebruik door de patiënt

Antibioticum	Gebruik	Start (relatieve dag)	Eind (relatieve dag)
Chlooramfenicol oogzalf 10 mg/g	4dd aanbrengen	0	4
	1dd aanbrengen	4	45
Chlooramfenicol oogdruppels 5 mg/mL	4dd 2 druppels	7	27
Suspensie voor selectieve darmdecontaminatie	4dd 10 mL	0	38
Mondpasta voor selectieve darmdecontaminatie	4dd penselen	13	35
Vancomycine	2dd 1000 mg	7	9
Flucloxacilline	12 g /24 uur	9	14
	9 g /24 uur	14	15
	6 g /24 uur	15	21
	4 g /24 uur	21	28
	3 g /24 uur	28	46
Rifampicine	2dd 450 mg	18	38
	2dd 450 mg	41	47
Ceftazidim	1dd 1000 mg	18	33
Ciprofloxacine	2dd 400 mg	18	22
Cefuroxim	2dd 1500 mg	46	47

Figuur 1 Verloop van albumine, leukocyten en C-reef proteïne



Referentiewaarden: albumine 35-50 g/L [1]; leukocyten $4,0-10,0 \cdot 10^9 \text{ L}^{-1}$ [18]; C-reef proteïne < 5 mg/L [18].

een smalle therapeutische marge en geneesmiddelen waarbij overdosering ernstige toxiciteit kan veroorzaken [9]. In de literatuur is beschreven dat TDM ook toegepast zou kunnen worden bij de bepaling van de totale en de vrije concentratie van β -lactamantibiotica bij brandwondenpatiënten [10] en andere kritiek zieke patiënten [9-13]. De kinetiek bij deze patiënten is zeer complex door fysiologische veranderingen zoals hypoalbuminemie en veranderde renale klaring, of door gebruik van nierfunctie-ervangende therapie [9-13]. Overdosering van β -lactamantibiotica, waaronder flucloxacilline, is geassocieerd met neurologische bijwerkingen [14, 15]. Daarentegen leidt

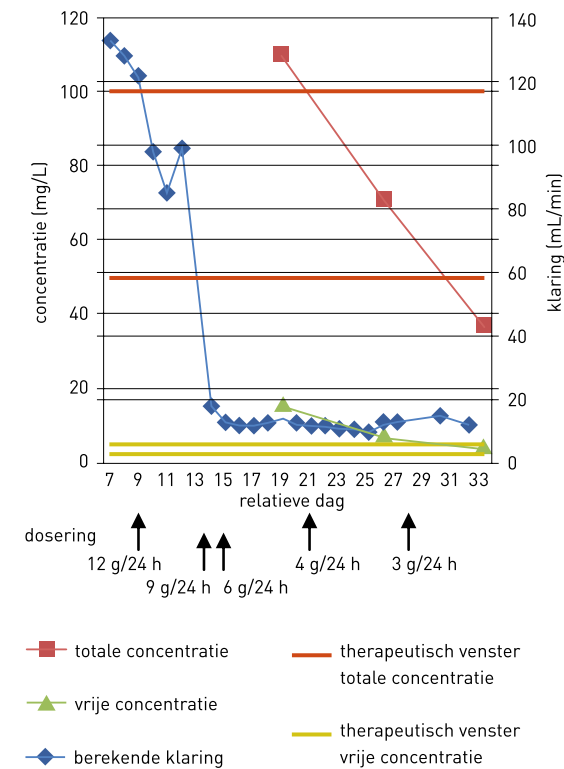
onderdosering van antibiotica tot een ineffektieve behandeling van de infectie, wat kan resulteren in resistentie [16]. Met behulp van TDM kan de individuele kinetiek van de patiënt in kaart worden gebracht, zodat onder- of overbehandeling van de patiënt voorkomen wordt [9-13].

Deze casus beschrijft het nut van TDM van de totale en de vrije concentratie van flucloxacilline bij verminderde nierfunctie en hypoalbuminemie.

Casus

Recent werd in ons ziekenhuis een man opgenomen (dag 0) met brandwonden verspreid over het gehele

Figuur 2 Berekende klaring en gemeten totale en vrije concentratie van flucloxacilline



De klaring is berekend op basis van 24-uursurine. Referentiewaarden: totale concentratie 50-100 mg/L; vrije concentratie 2,5-5 mg/L (uitgaande van een eiwitbinding van 95%) [8, 18].

lichaam. Het totaal verbrande lichaamsoppervlak was 30%. De man is na de verbranding een tijd lang in aanraking geweest met vuil water. De patiënt kreeg intraveneus vocht toegediend conform de geldende richtlijnen voor brandwondenpatiënten. Hij ontwikkelde fors perifeer oedeem door een verhoogde capillaire permeabiliteit als gevolg van de brandwonden. Dit zorgde, in combinatie met verlies van eiwitrijk vocht uit de brandwonden, voor een hypoalbuminemie. Albumine werd vanaf 12 uur na het ongeval tot aan klinische stabilisatie van de patiënt gesuppleerd op geleide van een streefwaarde van 25 g/L.

De patiënt werd in totaal driemaal geopereerd aan zijn brandwonden. Na de eerste operatie op dag 13 ontstond een acute nierinsufficiëntie als gevolg van diepe hypotensie. Het beloop werd gecompliceerd door een bacteriëmie met *Staphylococcus aureus*, waarvoor flucloxacilline werd gegeven. Gezien de aanwezigheid van een pacemaker werd de infectie behandeld als een endocarditis. Flucloxacilline is, zowel lokaal als landelijk, de eerste keus bij een endocarditis door *Staphylococcus aureus* in aanwezigheid van kunstmateriaal [17]. De gekweekte bacteriën werden door de afdeling

medische microbiologie gekarakteriseerd als gevoelig voor flucloxacilline. Hierdoor is de exacte *minimum inhibitory concentration* niet van invloed geweest op het verdere beleid.

In de wondkweken waren ook verschillende waterbacteriën aanwezig, waarvoor de patiënt werd behandeld met diverse antibiotica (tabel 1). Onder de antibiotische behandeling bleven de *follow-up*-bloedkweken negatief tot aan ontslag.

Figuur 1 geeft een grafisch overzicht van de laboratoriumwaarden gedurende het ziekenhuisverblijf. Op dag 9 werd gestart met 12 g/dag flucloxacilline, de berekende klaring op basis van 24-uursurine was op dat moment 122 mL/min. Na de operatie op dag 13 verslechterde de nierfunctie snel, waarop de dosering flucloxacilline werd verlaagd naar 9 g/dag om neurologische problemen te vermijden. Twee dagen later werd de dosering op basis van de nierfunctie verder gereduceerd naar 6 g/dag. Om het effect van de verminderde nierfunctie en hypoalbuminemie in te schatten werden op dag 19 de totale en de vrije concentratie van flucloxacilline bepaald met een gevalideerde methode met hogedrukloei-stofchromatografie gekoppeld aan tweevoudige massaspectrometrie (LC-MS/MS). De totale concentratie werd bepaald door het monster te onteiwitten en daarna te analyseren. Voor de vrije concentratie werd het monster eerst geülftrafilterd, waarna de eiwitgebonden fractie op het filter achterbleef en de vrije fractie zich in het ultrafiltraat bevond. De totale concentratie bleek 110 mg/L te zijn (referentie 50-100 mg/L) en de vrije concentratie 16,2 mg/L (referentie 2,5-5 mg/L uitgaande van een eiwitbinding van 95% [18]). De verschillende spiegelbepalingen zijn, samen met de berekende renale klaring, weergegeven in figuur 2. Aangezien de vrije concentratie boven het therapeutisch venster lag is op dag 21 de dosering verlaagd naar 4 g/dag. Op dag 26 werden opnieuw de totale en de vrije concentratie bepaald. Deze bleken nu respectievelijk 71 mg/L en 8 mg/L te zijn. Daarop is besloten de dosis opnieuw te verlagen; op dag 28 is deze aangepast naar 3 g/dag. Op dag 33 waren de totale en de vrije concentratie van flucloxacilline respectievelijk 37 mg/L en 4,8 mg/L. Bij een gestabiliseerde nierfunctie werd de dosering van 3 g/dag gehandhaafd tot aan dag 46. De patiënt heeft daarna het ziekenhuis verlaten en is gestart met het revalidatieproces.

Beschouwing

Het albuminegehalte is van belang voor de kinetiek van geneesmiddelen met een hoge eiwitbinding, zoals bepaalde antibiotica. Deze casus geeft duidelijk weer hoe complex de kinetiek is bij kritiek zieke patiënten. Bij deze patiënt was sprake van hypoalbuminemie, verminderde renale klaring en continue toediening van flucloxacilline. Hierdoor kon accumulatie optreden van de vrije concentratie met als gevolg een verhoogd risico op bijwerkingen. Hoge intraveneuze doses flucloxacilline bij patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen leiden tot neurologische bijwerkingen, waaronder convulsies [19]. Om dergelijke bijwerkingen te voorkomen is het doseerschema van flu-

cloxacilline op geleide van de vrije concentratie aangepast. De patiënt heeft geen nadelige bijwerkingen ervaren en de infectie werd adequaat behandeld.

Deze casus illustreert de toegevoegde waarde van TDM, waaronder het meten van de vrije concentratie geneesmiddel, bij kritiek zieke patiënten met een veranderde farmacokinetiek en -dynamiek. Op deze manier kan de behandeling individueel ingesteld worden met meer kans op succes en minder kans op schadelijke effecten.

Conclusie

Het is van belang om bij het doseren van geneesmiddelen rekening te houden met de toestand van de patiënt. Door de veranderde toestand van kritiek zieke patiënten is de geneesmiddelkinetiek en -dynamiek vaak niet vergelijkbaar met hetgeen vermeld is in de registratietekst. De geneesmiddelverdeling bij patiënten met verminderde nierfunctie en hypoalbuminemie is niet voorspelbaar. Er lijkt hierbij een belangrijke rol weggelegd voor TDM van de totale en de vrije concentratie. Middels TDM kan de kinetiek beter in kaart worden gebracht en kan de behandeling geïndividualiseerd en geoptimaliseerd worden. ■

Literatuur

- Graatsma BH, de Jong R. Beknopt overzicht van de referentiewaarden van het centraal klinisch-chemisch laboratorium van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam (hoofd: dr. J. Lindemans). In: Graatsma BH, de Jong R, red. Geneeskundig jaarboek 2010. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2010. p. 555-7. http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-90-313-7539-4_15.
- Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med*. 2012 okt;7 Suppl 3:S193-9.
- Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011 feb;50(2):99-110.
- SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*. 2006 nov 18;333(7577):1044.
- Ortwin JK, Pogue JM, Faris J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial and antifungal agents in adult patients with thermal injury: a review of current literature. *J Burn Care Res*. 2015 mrt-apr;36(2):e72-84.
- Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, Tod M. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(10):635-54.
- Ulldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother*. 2010 aug;65(8):1771-8.
- Samenvatting van de productkenmerken Floxapen [internet]. Baarn: Aurobinda Pharma; 2015 jul 30 [geraadpleegd 2015 sep 11]. <http://db.cbq-meb.nl/IB-teksten/h05990.pdf>.
- Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? A systematic review. *Ann Intensive Care*. 2012 jul 28;2(1):35.
- Patel BM, Paratz J, See NC, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients – a one-year prospective study. *Ther Drug Monit*. 2012 apr;34(2):160-4.
- Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2015 okt;21(5):412-20.
- Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 okt;36(4):332-9.
- Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, et al. β -Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 feb;41(2):162-6.
- Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 sep;72(3):381-93.
- Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 okt;24(10):649-53.
- Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance – what's dosing got to do with it? *Crit Care Med*. 2008 aug;36(8):2433-40.
- Verhagen DWM, van der Feltz M, van der Meer JTM. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland: SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij volwassen patiënten met infectieuze endocarditis [internet]. Bergen: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid; 2003 [geraadpleegd 2016 apr 19]. [www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/37336CB1B6D4CDA8C1257594004336B2/\\$FILE/endo-car-richtl-7_231208.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/37336CB1B6D4CDA8C1257594004336B2/$FILE/endo-car-richtl-7_231208.pdf).
- De UMCG Bepalingenwijzer [internet]. Groningen: Universitair Medisch Centrum Groningen [geraadpleegd 2015 sep 11]. www.umcg.nl/NL/Zorg/Professionals/dienstverlening/Laboratoriumgeneeskunde/bepalingenwijzer/Paginas/default.aspx.
- Flucloxaciline [internet]. In: *Informatorium Medicamentorum*. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2016 [geraadpleegd 2016 feb 1]. https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1471.html.