

De optimale dosering voor een continu infuus flucloxacilline bij niet-kritisch zieke patiënten

S. Wilkes ^{a*}, I. van Berlo ^b, J. ten Oever ^c, F. Jansman ^d en R. ter Heine ^e

^a AIOS Ziekenhuisfarmacie, Deventer Ziekenhuis en Radboudumc.

^b Ziekenhuisapotheker, Deventer Ziekenhuis.

^c Internist-infectioloog, Radboudumc.

^d Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Deventer Ziekenhuis.

^e Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Radboudumc.

* Correspondentie: s.wilkes@erasmusmc.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van S. Wilkes.

Dit artikel is een bewerkte en verkorte vertaling van: Wilkes S, van Berlo I, ten Oever J, Jansman F, ter Heine R. Population pharmacokinetic modelling of total and unbound flucloxacillin in non-critically ill patients to devise a rational continuous dosing regimen. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Mar;53(3):310-317. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.018. Informatie uit dit artikel is ook gepubliceerd in: Wilkes S, van Berlo I, ten Oever J, Jansman F, ter Heine R. De optimale dosering voor een continu infuus flucloxacilline bij niet-kritisch zieke patiënten. *RadboudumcExtract*. 2018 Nov:22-25.

Citeer als: Wilkes S, van Berlo I, ten Oever J, Jansman F, ter Heine R. De optimale dosering voor een continu infuus flucloxacilline bij niet-kritisch zieke patiënten. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2019;4:a1696.

Kernpunten

- Deze simulatiestudie leert dat een continue dosering flucloxacilline van 4 g/24 uur een vrije concentratie hoger dan 0,5 mg/L geeft bij 93,4% van de niet-kritisch zieke patiënten – de meest voorkomende MIC van *S. aureus*.
- Bij niet-kritisch zieke patiënten met onvoldoende respons of toxiciteit adviseren wij de dosering van continu flucloxacilline aan te passen op basis van de vrije concentratie en de MIC.
- Doseringen hoger dan 12 gram per 24 uur geven een grotere kans op toxische blootstelling.

Inleiding

Het uitblijven van nieuwe antibiotica en de toenemende resistentie dwingen ons doseringen van bestaande antibiotica te optimaliseren [1-3]. Flucloxacilline, een smal-spectrumantibioticum, is geregistreerd om intermitterend toe te dienen [4]. In de praktijk wordt flucloxacilline vaak als continu infuus toegepast [5]. Dit heeft

ABSTRACT

The optimal dosage for continuous infusion of flucloxacillin in non-critically ill patients

BACKGROUND

Flucloxacillin is approved for intermittent dosing. The antibacterial activity of flucloxacillin is time dependent so continuous infusion is probably more effective. Furthermore, for some patients continuous dosing can have practical benefits. Currently, the optimal flucloxacillin dosage for continuous infusion is unknown.

OBJECTIVE

To determine the optimal dosage for continuous flucloxacillin infusion in non-critically ill patients.

METHODS

Unbound flucloxacillin levels of 30 patients receiving intravenous flucloxacillin were analysed using non-linear mixed effects modelling. A Monte-Carlo simulation was used to assess the dosage needed to treat bacteria with a MIC of 0.25-2 mg/L in > 90% of the population.

RESULTS

A dosage of 4 g/24 hours was sufficient for 93.4% of the population to obtain a target of 100% fT > MIC of 0.5 mg/L. In 88.9% of the population a dosage of 12 g/24 hours was sufficient for a MIC of 2 mg/L, being the clinical breakpoint for *S. aureus*.

CONCLUSION

This simulation study showed that 4 g/24 hours is sufficient to reach unbound flucloxacillin levels exceeding 0.5 mg/L, the most common MICs found for *S. aureus*, in non-critically ill patients. In case of toxicity or if patients are not responding to a regular dosage, we advise to alter the dosage based on unbound flucloxacillin levels and the MIC.

praktische voordelen, maar is mogelijk ook effectiever [6]. De tijd dat de ongebonden concentratie flucloxacilline zich boven de minimale inhiberende concentratie (MIC) bevindt (fT > MIC) voorspelt de effectiviteit [7-9].

Er is beperkte onderbouwing voor het continu doseren van flucloxacilline bij niet-kritisch zieke patiënten. Flucloxacilline heeft een hoge mate van eiwitbinding 95% [1]. Er zijn echter indicaties dat de eiwitbinding variabel is en afhankelijk is van serum-albumineconcentraties [10,11]. Daarom is het voor het vaststellen van de juiste dosering belangrijk om de vrije concentratie flucloxacilline te meten.

Flucloxacilline wordt grotendeels renaal geklaard [4]. Voor een schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) wordt meestal het serumkreatinine gemeten [12]. Cystatine C is een bewezen betere marker voor de nierfunctie en kan dus nuttig zijn voor het optimaal doseren van renaal uitgescheiden middelen [13].

Het doel van dit onderzoek was om de optimale dosering voor een continu infuus flucloxacilline vast te stellen voor niet-kritisch zieke patiënten. Gezien de mogelijke invloed van de eiwitbinding en nierfunctie op de kinetiek van flucloxacilline, onderzochten we ook covariaten voor de eiwitbinding en welk nierfunctiealgoritme het beste de kinetiek van flucloxacilline voorspelt.

Methoden

Dit onderzoek betrof een multicentrum observationele farmacokinetische studie, goedgekeurd door de medisch ethische toetsingscommissie en geregistreerd in het Nederlandse Trial Register (NTR 5934) [14].

Onderzoekspopulatie

Patiënten > 18 jaar, opgenomen in het Deventer Ziekenhuis of het Radboudumc, die werden behandeld met intraveneus flucloxacilline, kwamen in aanmerking voor inclusie. Exclusiecriteria waren opname op de intensive care en zwangerschap. Er werden 20 patiënten met een intermitterend en 10 patiënten met een continu infuus geïncludeerd. Het benodigde aantal patiënten en het bemonsteringsschema werd gebaseerd op basis van een *stochastic simulation and estimation*-studie, gebaseerd op een eerder ontwikkeld farmacokinetisch model voor gezonde vrijwilligers [15].

Monsternamen en bioanalyse

Bij een intermitterend regime werd er, na het bereiken van *steady state*, op drie tijdstippen bloed afgenomen: $t = 0$ (dal), 0,5 en 3 uur na het inlopen van het infuus. Bij patiënten met continue infusie werd op *steady state* een bloedmonster afgenomen. De monsternamen werden bij beide groepen de volgende dag herhaald.

Ook werden demografische gegevens, serumkreatinine, serumureum, cystatine C, albumine, triglyceriden en het C-actieve proteïne verzameld. Flucloxacillineconcentraties in serum en ultrafiltraat werden bepaald met een HPLC-methode met UV-detectie, gevalideerd volgens de EMA-richtlijnen [16].

Farmacokinetische analyse

De farmacokinetische analyse werd uitgevoerd met behulp van *non-linear mixed effects modelling* (NONMEM V7.4.1) [17]. Er werd gebruik gemaakt van de *first order conditional estimation method* met interactie (FOCEI). Er werd een integraal model gemaakt voor de totale en vrije concentraties van flucloxacilline. De Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

Tabel 1 Demografische en klinische gegevens studiepopulatie (n = 30)

Parameter	Studiepopulatie (gemiddelde met spreiding)
Geslacht	23 mannen
Leeftijd (jaren)	64 (21-91)
Lengte (cm)	177 (164-190)
Gewicht (kg)	91,1 (63,1-129)
Kreatinine ($\mu\text{mol/L}$)	84 (48-140)
Cystatine C (mg/L)	1,19 (0,64-2,53)
CKD CR-CYS (mL/min)	91 (32-140)
Albumine (g/L)	27,3 (15,7-35)
Triglyceriden (mmol/L)	5,7 (1,3-16,4)
Serumureum (mmol/L)	1,9 (0,6-3,4)
C-actieve proteïne (mg/L)	127 (11-401)
INDICATIE	
• infectie na heup-/knievervanging	7
• erysipelas	9
• overig	14
KWEKUITSLAG	
• S. Aureus	12
• overig	6
• onbekend	15
DOSERING (MG/24 UUR)	
• 4000	10
• 6000	18
• 12.000	2
Duur therapie (dagen)	14,5 (3-56)
AANTAL VERZAMELDE MONSTERS	
TOTAAL FLUCLOXACILLINE	
• continu infuus	20
• intermitterend infuus	117
AANTAL VERZAMELDE MONSTERS	
ONGEBONDEN FLUCLOXACILLINE	
• continu infuus	20
• intermitterend infuus	116
CKD CR-CYS: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) kreatinine-cystatine C.	

kreatinine [18], CKD-EPI kreatinine-cystatine C [13], CKD-EPI cystatine C [13] en de *modification of diet in renal disease* (MDRD) [19] werden getest als covariaat.

Albumine, triglyceriden en ureum werden getest als covariaat vanwege een mogelijk effect op de eiwitbinding

Tabel 2 Schattingen van het finale *non-linear mixed effects model*

Parameter	Schatting	Parameteronzekerheid (%CV)
TOTALE KLARING (L/uur) = $\theta_{\text{klaring}} + (\theta_{\text{renaal}} * (\text{eGFR} - 90))$		
• $\theta_{\text{niet-renaal}}$ (L/uur)	122	11,1
• θ_{renaal} (L/uur per mL/uur renale klaring)	1,41	22,3
Centraal verdelingsvolume (L)	190	23,2
Perifeer verdelingsvolume (L)	33,9	36
Intercompartimentele klaring (L/uur)	16,8	45,1
EIWITBINDING		
$C_{\text{tot}} = C_{\text{u}} + (\theta_{\text{bmax}} * (1 + \theta_{\text{alb}} * (\text{ALB} - 25,6)) * C_{\text{u}}) / (\theta_{\text{kd}} + C_{\text{u}})$		
• θ_{bmax} (mg/L)	177	13,4
• θ_{alb} (mg/L per g/L eiwitbinding)	0,054	10,6
• θ_{kd} (mg/L)	9,63	16,2
INTERINDIVIDUELE 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

%CV: variatiecoëfficiënt, eGFR: individuele glomerulaire filtratiesnelheid, bepaald met de CKD CR-CYS [zie tabel 1], C_{tot} : totale concentratie flucloxacilline, C_{u} : ongebonden concentratie flucloxacilline, bmax: maximale bindingscapaciteit, ALB: serumalbumineconcentratie, θ_{kd} : dissociatieconstante.

[20-21]. Niet-geneste modellen werden beoordeeld aan de hand van het Akaike Information Criterion (AIC) [21].

Simulatiestudie

Het finale model is gebruikt om Monte-Carlo-simulaties uit te voeren van 14 doseringen (1-14 g/24 uur), waarbij er 1000 patiënten werden gesimuleerd per dosering (GFR = 90 mL/min, variatiecoëfficiënt 30%). Aan de hand hiervan werd de fractie met adequate blootstelling (100% fT > MIC) berekend voor de representatieve MICs evenals de kans op toxische blootstelling. Een vrije concentratie > 7,5 mg/L verhoogt de kans op toxiciteit. De vrije concentratie is berekend op basis van een totale concentratie van 125 mg/L [23] en een serumalbumine van 35 g/L.

Resultaten

Onderzoekspopulatie

Tussen januari en december 2017 werden er 30 patiënten geïncludeerd. De klinische en demografische gegevens zijn weergegeven in tabel 1. Bij twee patiënten werden er bijwerkingen (fhebitis en verhoogd ASAT/ALAT) ten gevolge van flucloxacillinetoeediening gemeld.

In onze studiepopulatie varieerde de eiwitbinding tussen de 64,6% en 97,1%. De ongebonden fractie nam toe naarmate het serumalbumine afnam of de ongebonden concentratie toenam.

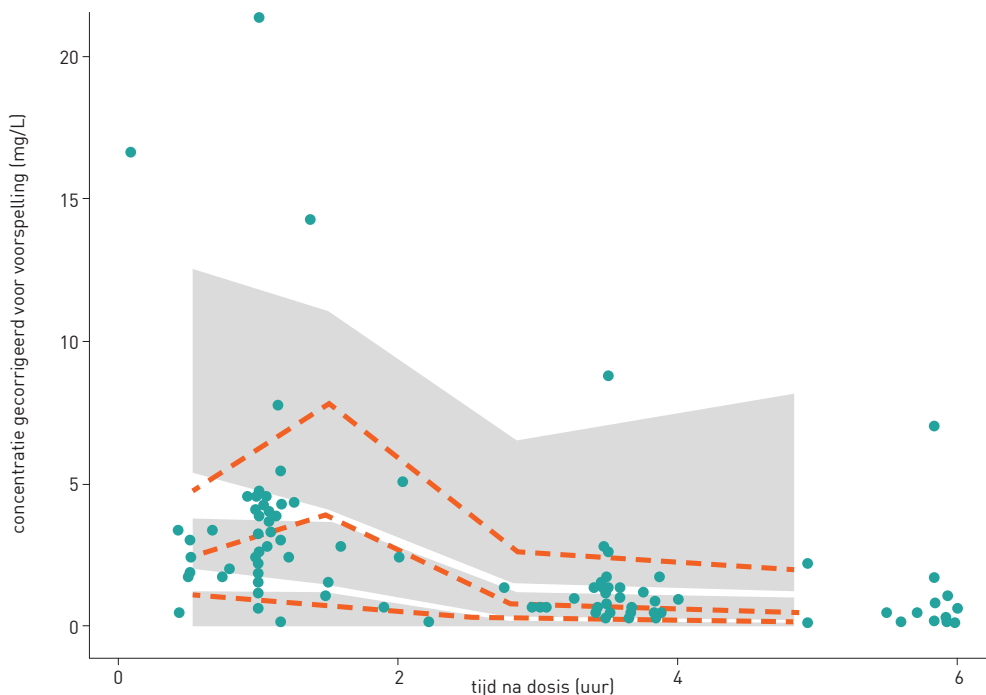
De data werden het best beschreven met een twee-compartmentensmodel. In ons model werd de verzadigbare eiwitbinding beschreven met een Michaelis-Menten-vergelijking, waarbij de albumineconcentratie recht evenredig was met de maximale bindingscapaciteit.

Covariaatanalyse

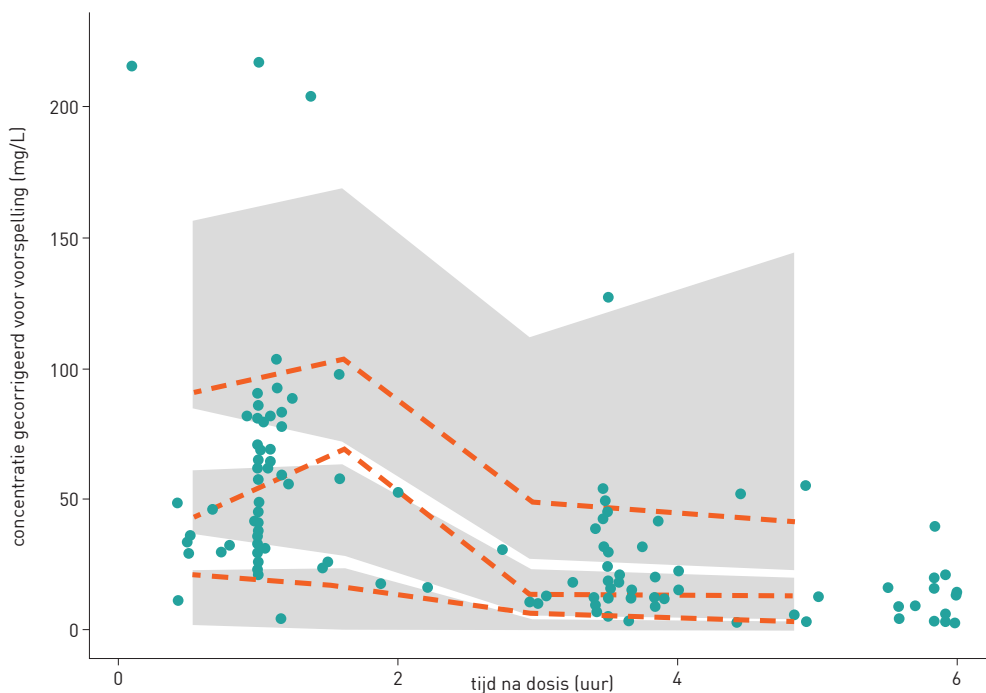
Toepassing van de CKD-EPI kreatinine-cystatine C resulteerde in de grootste afname van de AIC. De nierfunctie verklaarde 21% van de interindividuele variabiliteit in klaring. Albumine verklaarde 50% van de interindividuele variabiliteit van de maximale bindingscapaciteit.

Variatie in serumureum- of triglyceridenconcentraties verklaarden geen variatie in eiwitbinding. De schattingen voor het uiteindelijke model staan in tabel 2.

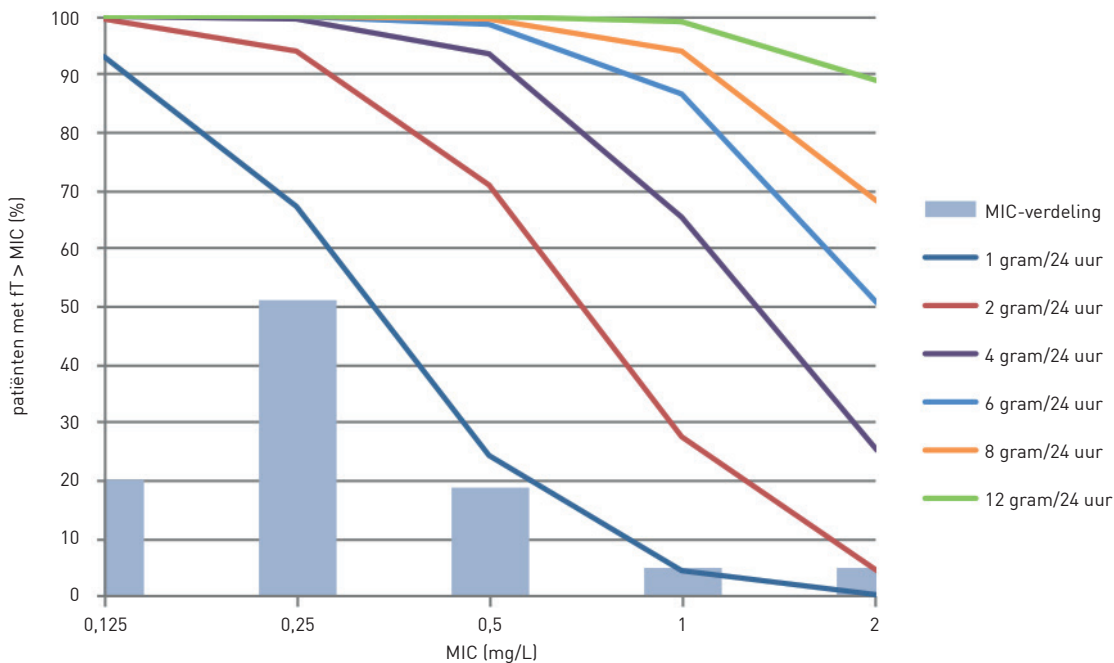
De interne validiteit van het uiteindelijke model werd bevestigd door een visueel voorspellende controle. Hierin is zichtbaar dat zowel de ongebonden als totale concentratie

Figuur 1 Visueel voorspellende controle van de ongebonden concentratie flucloxacilline

De punten geven de geobserveerde waarden weer. De vlakken zijn het betrouwbaarheidsinterval van het tiende, vijftigste en negentigste percentiel van de gesimuleerde data. De stippellijnen verbinden de geobserveerde data van het tiende, vijftigste en negentigste percentiel.

Figuur 2 Visueel voorspellende controle van de totale concentratie flucloxacilline

De punten geven de geobserveerde waarden weer. De vlakken zijn het betrouwbaarheidsinterval van het tiende, vijftigste en negentigste percentiel van de gesimuleerde data. De stippellijnen verbinden de geobserveerde data van het tiende, vijftigste en negentigste percentiel.

Figuur 3 Het voorspelde percentage patiënten dat een vrije concentratie flucloxacilline heeft hoger dan de MIC

De balken geven de distributie van de MIC voor *S. aureus* weer [24].

MIC: minimum inhiberende concentratie, ft > MIC: tijd dat de ongebonden concentratie flucloxacilline zich boven de MIC bevindt.

flucloxacilline zonder bias voorspeld wordt, de gemeten waarden vallen binnen het betrouwbaarheidsinterval van de gesimuleerde percentielen (figuur 1 en 2).

Simulatiestudie

Op basis van de simulatie geeft een continu infuus van 2 g/24 uur een vrije concentratie flucloxacilline > 0,25 mg/L op *steady state* bij 94% van de populatie. Bij 93,4% werd bij een dosering van 4 g/24 uur een vrije concentratie flucloxacilline > 0,5 mg/L bereikt. Met 12 g/24 uur werd bij 88,9% van de populatie een vrije concentratie > 2 mg/L bereikt (figuur 3).

De kans op toxische blootstelling (vrije concentratie > 7,5 mg/L) was 2%, 18% en 24% bij doseringen van respectievelijk 6, 12 en 14 g/24 uur.

Beschouwing

Ons model voorspelt dat een dosering van 4 g/24 uur voldoende is om ongebonden flucloxacillineconcentraties te bereiken groter dan 0,5 mg/L – de meest voorkomende MIC's van *S. aureus* – bij 93,4% van de niet-kritisch zieke patiënten. Daarnaast blijkt dat flucloxacilline een verzadigbare eiwitbinding vertoont. Tenslotte geeft de combinatie van cystatine C met kreatinine de beste voorspelling van de klaring.

De variabiliteit in klaring is slechts deels te verklaren door het toevoegen van de nierfunctie als covariaat aan het model. Zoals verwacht beschreef de CKD-EPI kreatinine-

cystatine C-formule deze variabiliteit het beste [13].

Gezien het geringe effect van de nierfunctie op klaring in onze studie lijken dosisaanpassingen op basis van nierfunctie indien de GFR > 30 mL/min is niet nodig. De geteste covariaten zijn geselecteerd op basis van klinische plausibiliteit.

Niet-lineaire eiwitbinding van flucloxacilline werd eerder gesuggereerd door Wong et al. [10], maar niet eerder werd deze relatie goed gekwantificeerd. Totale concentraties zijn niet representatief voor de ongebonden concentraties.

Op basis van de simulatie geeft een continu infuus van 2 g/24 uur een vrije concentratie flucloxacilline > 0,25 mg/L op *steady state*. In de praktijk worden de meeste infecties veroorzaakt door micro-organismen met een MIC ≤ 0,25 mg/L [24]. Voor het minst gevoelige micro-organisme wordt een MIC van 2 mg/L aangehouden. Een dosering > 12 g/24 uur is nodig om een adequate spiegel te behalen. 24% bereikte bij een dosering van 14 g/24 uur echter een vrije concentratie > 7,5 mg/L. Een vrije concentratie > 7,5 mg/L geeft een 50% grotere kans op neurotoxiciteit [23].

In de praktijk wordt, afhankelijk van de indicatie, een continue dosering van 4, 6 of 12 g/24 uur aangehouden. Uit ons onderzoek blijkt dat deze doseringen voldoende zijn om de meest voorkomende infecties te behandelen. Over het algemeen worden deze doseringen goed verdragen en treden er weinig bijwerkingen op [25,26]. Dit zagen

wij ook terug in onze studiepopulatie. Bij toxiciteit of twijfel over de effectiviteit van flucloxacilline kan het nuttig zijn de vrije concentratie te meten. Op basis van de vrije concentratie, de MIC van het betreffende micro-organisme en de bovengrens van 7,5 mg/L adviseren wij de dosering aan te passen.

Een sterk punt van deze studie is het feit dat vrije concentraties zijn gemeten in plaats van uit te gaan van een vast percentage eiwitbinding, zoals bij eerdere studies. Het is echter niet altijd bekend hoe de serumconcentratie gerelateerd is aan de concentratie op de plaats van infectie. Deze studie had als doel om de farmacokinetiek te beschrijven, er is geen klinische uitkomstmaat gemeten.

Conclusie

Dit onderzoek voorspelt dat met een continue dosering flucloxacilline van 4 g/24 uur een vrije concentratie hoger dan 0,5 mg/L bij 93,4% van de niet-kritisch zieke patiënten wordt bereikt – de meest voorkomende MIC's van *S. aureus*. Bij toxiciteit of onvoldoende respons kan op basis van bepaling van de vrije concentratie flucloxacilline de dosering worden aangepast. Aanpassing van de dosis op basis van nierfunctie lijkt niet nodig bij een GFR > 30 mL/min. ■

Zie voor literatuurreferenties: npfo.nl.