

Beleid therapeutic drug monitoring (TDM) voor flucloxacilline

Dit beleid is gebaseerd op de TDM monografie van de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers. Op <https://tdm-monografie.org/monografie/flucloxacilline> is meer achtergrondinformatie te vinden.

Achtergrond

Spiegel-effect-relatie

De tijd dat de vrije concentratie boven de MIC ligt ($fT > MIC$) is gerelateerd aan de effectiviteit van beta-lactam antibiotica. Hard bewijs voor bepaalde streefwaarden is er echter (nog) niet. Een recent verschenen position paper adviseert om 100% $fT > MIC$ te gebruiken als targetconcentratie voor behandeling met beta-lactam antibiotica bij IC patiënten. [1] Deze referentiewaarde wordt ook gevonden in een drietal klinische studies [2-4]. In bepaalde gevallen wordt 100% $fT > 4 \times MIC$ gebruikt als target, hoewel er (nog) geen duidelijkheid is over in welke situaties deze streefwaarde gebruikt zou moeten worden. Situaties waarbij dit een overweging is, zijn bijvoorbeeld sanctuary site infections (meningitis) en biofilm infecties (endocarditis); bij deze infecties wordt standaard een hogere dosering gebruikt. Bovengenoemde studies [2-4] laten geen significante relatie zien tussen dit target en klinische uitkomst, hoewel er geen sub-analyse is gedaan op bovengenoemde patiëntengroepen.

Voor niet-IC patiënten of kinderen zijn geen klinische data beschikbaar.

Spiegel-toxiciteit-relatie

Flucloxacilline heeft een grote therapeutische breedte. Er is slechts mager bewijs dat toxiciteit spiegelafhankelijk is. In een retrospectieve studie kwam naar voren dat een dalspiegel van 125 mg/L totaal flucloxacilline een hogere kans gaf op neurotoxiciteit. Een associatie met nefro- en hepatotoxiciteit werd niet gevonden. [5]

Vrije versus totale concentratie

Ongebonden (vrij) flucloxacilline is verantwoordelijk voor het effect en de toxiciteit. Van oudsher wordt de totale concentratie van een geneesmiddel gemeten, waarna deze op basis van de eerder gerapporteerde eiwitbinding wordt omgerekend naar de vrije concentratie. De eiwitbinding van flucloxacilline in gezonde vrijwilligers is 95%. [6] Echter, verschillende onderzoeken laten zien dat eiwitbinding niet constant is, en dat deze met name bij patiënten met hypoalbuminemie kan afwijken. In niet-IC patiënten is een range van de eiwitbinding van flucloxacilline van 65-97% gevonden [7], in IC-patiënten een range van 28-97% [8, 9]. De vrije concentratie is niet (eenvoudig) te voorspellen vanuit de totale concentratie. [10] Om deze redenen wordt de **vrije concentratie gemeten**.

TDM

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat er een spiegel-effect relatie is voor flucloxacilline, hoewel er nog geen consensus is over de streefwaarde. Derhalve is TDM niet standaard geïndiceerd.

In bepaalde gevallen kan TDM wel zinvol zijn, bijvoorbeeld bij patiënten met (verwachte) sterk afwijkende kinetiek (bijvoorbeeld augmented renal clearance), moeilijk te behandelen pathogenen (hoge MIC) of onverklaarde toxiciteit.

Dosering

Zie [Flucloxacilline in SWAB Radboud](#)

Praktisch

Voor instructies labafname zie [Labgids Flucloxacilline vrije concentratie](#)

Afnametijdstippen

Intermitterende infusie: Dalspiegel (vlak voor een nieuwe gift, ≥ 24 uur na start therapie)

Continue infusie: Spiegel afnemen op willekeurig tijdstip tijdens infusie (≥ 24 uur na start therapie)

Bepalingsfrequentie

Spiegelbepaling vindt tweemaal per week plaats op het laboratorium van de apotheek, op maandag en donderdag. Monsters moeten op de dag van bepaling uiterlijk om 11uur bij het RLD zijn. Uitslag volgt dag na de bepaling. In het weekend is er geen mogelijkheid om de flucloxacillinespiegel te bepalen.

Referentiewaarden

Intermitterende infusie

Effectiviteit: vrije concentratie vlak voor de gift (dalspiegel) $> 1x MIC^*$ ($4xMIC$ bij gecompliceerde infecties, zoals meningitis of endocarditis)

Toxiciteit: totale concentratie vlak voor gift (dalspiegel) $> 125 \text{ mg/L}^{**}$

Continue infusie

Effectiviteit: vrije concentratie op een willekeurig moment tijdens infusie $> 1x MIC^*$ ($4xMIC$ bij gecompliceerde infecties, zoals meningitis of endocarditis)

Toxiciteit: geen referentiewaarde

* Hou hierbij de epidemiologische cutoff (ECOFF) van *S. aureus* voor flucloxacilline aan, deze is 1 mg/L [11]

** Dosering wordt alleen verlaagd bij hoge spiegel indien er klinisch sprake is van toxiciteit.

Literatuur

1. Abdul-Aziz, M.H., et al., *Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper*. Intensive Care Med, 2020. **46**(6): p. 1127-1153.
2. Roberts, J.A., et al., *DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients?* Clin Infect Dis, 2014. **58**(8): p. 1072-83.
3. Al-Shaer, M.H., et al., *Early therapeutic monitoring of beta-lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients*. J Antimicrob Chemother, 2020. **75**(12): p. 3644-3651.
4. Abdulla, A., et al., *Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT)*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 558.
5. Imani, S., et al., *Too much of a good thing: a retrospective study of beta-lactam concentration-toxicity relationships*. J Antimicrob Chemother, 2017. **72**(10): p. 2891-2897.
6. Sweetman, S., *Flucloxacillin*, in *Martindale: The Complete Drug Reference*. 2009, Pharmaceutical Press.
7. Wilkes, S., et al., *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. **53**(3): p. 310-317.
8. Wallenburg, E., et al., *A meta-analysis of protein binding of flucloxacillin in healthy volunteers and hospitalized patients*. Clin Microbiol Infect, 2021.
9. Wallenburg, E., et al., *High unbound flucloxacillin fraction in critically ill patients*. J Antimicrob Chemother, 2021. **76**(12): p. 3220-3228.
10. Wallenburg, E., et al., *A meta-analysis of protein binding of flucloxacillin in healthy volunteers and hospitalized patients*. 2022.
11. EUCAST, *MIC Distributions for flucloxacillin*. 10-08-2023.