**Protocol orale absorptie test flucloxacilline***Besproken bij antibioticumcommissie vergadering 12-01-2024*

**Achtergrond**

Uit een aantal onderzoeken blijkt dat er variatie zit tussen patiënten in de mate waarin flucloxacilline geabsorbeerd wordt na orale toediening (1, 2). Er is geen onderzoek gedaan naar een minimale absorptie welke nodig is voor een goed klinisch effect. Toch is op basis van de geobserveerde variatie in absorptie de ‘orale absorptie test’ bedacht, waarbij wordt bekeken of de flucloxacilline absorptie in lijn is met het gemiddelde.

Met deze test kan geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van de therapie, omdat dat gerelateerd is aan de tijd boven MIC (i.e. dalspiegel) en niet de topspiegel die met deze test wordt geschat.

Farmacokinetiek flucloxacilline

Gemiddelde (95%CI) parameters in gezonde vrijwilligers na eenmalige dosis van 1000mg (4)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Cmax (mg/L) | Tmax (u)  |
| Nuchter | 27.4 (20.4-36.8)  | 0.97 (0.8-1.14)  |
| Niet-nuchter  | 14.8 (12.6-17.4)  | 2.23 (1.84-2.62)  |

**Beleid**
De orale absorptie test is niet standaard geïndiceerd, vanwege een aantal beperkingen:

* Er geen onderzoek is gedaan naar het effect van de absorptietest op klinische uitkomsten; er zijn ook geen data over de relatie topspiegel – klinische uitkomst
* De streefwaarde is matig onderbouwd
* Er is geen onderbouwing voor de test en streefwaarden voor patiënten die reeds met orale flucloxacilline therapie behandeld worden.
* Er is geen onderbouwing voor de doelgroep en doelmatigheid van de orale absorptie test (kosten bepalingen circa 225 euro).

In bepaalde gevallen kan de orale absorptie test overwogen worden ter onderbouwing of uitsluiten van verminderde absorptie:

* Bij patiënten met therapiefalen van gerichte flucloxacilline orale therapie bij goed gevoelig micro-organisme en source-control.
* Bij patiënten waarbij langdurige orale uitbehandeling van *S. Aureus* bacteriemie of osteomyelitis geïndiceerd is en oraal flucloxacilline een geschikte behandeloptie zou zijn. (5)

**Principe**

Er wordt op 3 momenten een spiegel gemeten, waarbij er wordt gekeken naar de toename van de totale flucloxacillinespiegel vlak na orale inname van flucloxacilline. Omdat het lastig is om de topspiegel te vangen, wordt er op 2 momenten na de orale gift een spiegel afgenomen.

**Streefwaarde**

Onderbouwing

In de eerder genoemde artikelen wordt een streefwaarde van 10 mg/L (totale flucloxacilline concentratie) genoemd. De streefwaarde van 10 mg/L van de orale absorptie test is gebaseerd op een niet-inzichtelijke berekening obv 60% fT > MIC, MIC *S. aureus* van 0.5 mg/L, oraal regime van 5dd1g, 90% eiwitbinding, en een niet-onderbouwde correctie met factor 2. (1, 2)

Let op; een topspiegel is een slechte predictor voor de dalspiegel (die gerelateerd is aan de effectiviteit, want T>MIC, (3)). Ook is de effectiviteit gerelateerd aan de vrije concentratie, en worden er bij de absorptietest totale concentraties gemeten. (1, 2)

Streefwaarde

Verschil tussen dalspiegel (t=0 min) en de spiegel op 60 en/of 120 minuten: ≥ 10 mg/L (1, 2).

**Dosering**

Zie [flucloxacilline in Swab Radboudumc](https://radboudumc.adult.nl.antibiotica.app/nl/node/1434)

**Praktische instructies** (1, 2)

Voorafgaand aan de test

* Patiënt moet nuchter zijn vanaf 2 uur voor de test tot één uur na inname van de testdosis. Water + inname van overige medicamenten is wel toegestaan.
* Indien op iv flucloxacilline middels continue infusie: het is NIET nodig om het continue infuus flucloxacilline te onderbreken voor en tijdens de test.
* Indien op oraal flucloxacilline: het is NIET nodig om een voorgaande gift flucloxacilline over te slaan.

De orale absorptietest

T=0: neem een flucloxacilline dalspiegel af

Daarna: inname testdosis 1 gram flucloxacilline oraal

t=60 min na inname, neem een flucloxacilline spiegel af

t=120 min na inname, neem een flucloxacilline spiegel af

Bepalingsfrequentie

Bepaling van de totale flucloxacilline spiegel 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. Zie ook [Flucloxacilline (elabgids.nl)](https://radboudumc.elabgids.nl/bepalingen/detail/a65cb118-5e98-4778-868b-5ceb020a5422).

**Literatuur**

1. Dijkmans AC, Hartigh J, van Dissel JT, Burggraaf J. A simplified oral flucloxacillin absorption test for patients requiring long-term treatment. Ther Drug Monit. 2012;34(3):356-8.

2. Dijkmans AC, Kweekel DM, Balmforth C, van Esdonk MJ, van Dissel JT, Burggraaf J, et al. The simplified oral flucloxacillin absorption test: an accurate method to identify patients with inadequate oral flucloxacillin absorption. Neth J Med. 2019;77(7):255-60.

3. TDM-monografie.org. Flucloxacilline. [updated 23-08-2329-11-2023]. Available from: <https://tdm-monografie.org/flucloxacilline/>.

4. Gardiner SJ, Drennan PG, Begg R, Zhang M, Green JK, Isenman HL, et al. In healthy volunteers, taking flucloxacillin with food does not compromise effective plasma concentrations in most circumstances. PLoS One. 2018;13(7):e0199370.

5. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) Guideline for the Antimicrobial Treatment of Periprosthetic Joint Infections. [updated 06-2023; cited 29-11-2023. Available from: <https://swab.nl/nl/exec/file/download/239>.