

CAT
Critically Appraised Topic

Het nut van therapeutische drugmonitoring van flucloxacilline

Auteur: Sophie Steels

Supervisors: dr. apr. Steven Pauwels, prof. dr. apr. Peter Declercq, apr. klin. biol. Sara Vijgen, dr. Reinoud Cartuyvels

Datum: 18-05-2021

CLINICAL BOTTOM LINE

Flucloxacilline is een bactericide penicillinase-resistent smalspectrum antibioticum dat hoofdzakelijk gebruikt wordt voor de behandeling van *Staphylococcus aureus* infecties. Het is een tijdsafhankelijk geneesmiddel (fT>MIC) met in de regel een hoge eiwitbinding (93-95%).

In principe worden ernstige *Staphylococcus aureus* infecties behandeld met intraveneuze therapie. Aangezien langdurig antibioticatherapie vaak noodzakelijk is bij deze infecties, kan nadien een switch naar een per os (PO) alternatief overwogen worden.(1) Flucloxacilline heeft echter een variabele orale absorptie waardoor bij een bepaalde groep van patiënten mogelijk onvoldoende hoge serumspiegels worden bekomen. Met behulp van de orale absorptietest (OAT) is het mogelijk om de PO absorptie van flucloxacilline te controleren.(2) Op basis van het resultaat kan beslist worden of een therapie met flucloxacilline haalbaar is, er gezocht moet worden naar een ander PO alternatief of outpatient antibiotic treatment (OPAT) een mogelijkheid is voor de patiënt. Een vlotte switch naar orale therapie zal leiden tot minder lange ziekenhuisopnames en minder kosten voor de gezondheidszorg.

Daarnaast zouden bepaalde patiëntpopulaties baat kunnen hebben aan therapeutische drugmonitoring (TDM) van flucloxacilline (en andere beta-lactam antibiotica) omwille van veranderingen in farmacokinetiek en farmacodynamiek (bv. gewijzigd distributievolume, verhoogde klaring,...). Tot op heden ontbreekt er echter harde evidentie dat TDM van flucloxacilline invloed heeft op het ziekteverloop van de patiënt. Er is tevens onzekerheid omtrent de te gebruiken streefwaarden, de te meten fractie (in theorie best de vrije fractie, inclusief actieve metaboliet?) en de link tussen spiegel en toxiciteit in functie van het relatief breed therapeutisch venster. In Nederland is daarom de DOLPHIN-trial gestart eind 2018. In deze multicenter studie wordt gezocht naar een positieve outcome bij patiënten dankzij TDM van beta-lactam antibiotica, waaronder flucloxacilline.(3)

Gezien er geen commerciële testen beschikbaar zijn, dienen de analyses momenteel te gebeuren via in-house ontwikkelde vloeistofchromatografische methoden gekoppeld aan een UV-detector of tandem massaspectrometer. De meting en ontwikkeling worden gecompliceerd door de komende implementatie van de Europese IVD-richtlijn, die vermoedelijk de drempel om in-house testen te ontwikkelen substantieel zal verhogen, alsook de relatief beperkte terugbetaling in functie van de reële kostprijs van deze test.

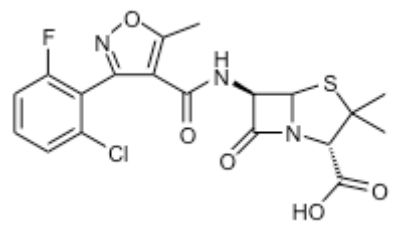
1. Inleiding

Personalisatie van antibioticadosering met behulp van therapeutische drugmonitoring (TDM) is een gekend concept dat reeds verschillende jaren gebruikt wordt bij patiënten onder aminoglycosiden- en glycopeptidentherapie. Dosering gebeurt bij beide antibioticaklassen omwille van farmacodynamische en toxicodynamische redenen (variabele absorptie, effect moeilijk op een andere manier te meten, gekende streefwaarden, nauw therapeutisch venster, betrouwbare snelle testen beschikbaar).(4,5) Deze praktijk wordt bij beta-lactam antibiotica – de meest voorgeschreven antibioticaklasse bij ambulante patiënten in België (6) – nog niet standaard uitgevoerd. Ondanks het brede therapeutische venster van deze antibiotica suggereren enkele expert opinions en case reports toch dat TDM van beta-lactam antibiotica nut zou kunnen hebben voor bepaalde patiëntpopulaties.(4)

2. Flucloxacilline

Flucloxacilline (merknaam: Floxapen (7)) is een antibioticum dat behoort tot de semisynthetische isoxazolylpenicilline groep.(8) Als bactericide penicillinase-resistent smalspectrum antibioticum verhindert flucloxacilline de celwandsynthese van grampositieve micro-organismen. Specifiek zal het de synthese van peptidoglycanen inhiberen door transpeptidase enzymen te remmen.(8) Floxapen wordt hoofdzakelijk gebruikt bij ernstige infecties met methicilline-gevoelige *Staphylococcus aureus* (MSSA) zoals endocarditis, osteomyelitis, sepsis en huid- en weke deleninfecties.(1,7) Het antibioticum wordt voornamelijk oraal of intraveneus (IV) toegediend, maar bestaat ook in intramusculaire, intrapleurale, intra-articulaire en nebulisatie vorm.(9) De gebruikte dosering is afhankelijk van de indicatie en de nierfunctie van de patiënt.(7) In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de farmacokinetische eigenschappen van flucloxacilline.

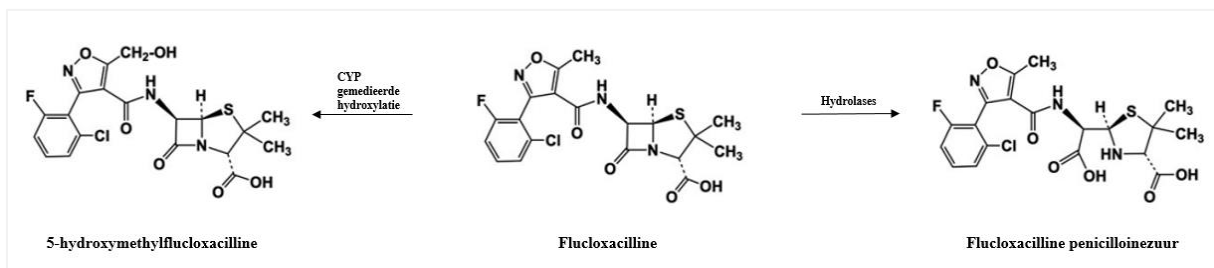
Tabel 1: Chemische structuur en farmacokinetische eigenschappen van flucloxacilline.(7,9–11)

Chemische structuur	 <p>Moleculair gewicht (MW): 453.87 pKa 2.7</p>
Resorptie (oraal)	50-70% bij nuchtere inname Snelle intestinale absorptie
Plasmahalfwaardetijd ($T_{1/2}$)	Ongeveer 1 uur bij normale nierfunctie Ongeveer 3 uur bij verstoorde nierfunctie
Tijdsduur tot maximale bloedspiegel na toediening (T_{max})	Intramusculair: 30 min Oraal: 1 uur
Verdelingsvolume (V_d)	Volwassenen: 0.24 l/kg Neonaten: 0.45 l/kg
Eiwitbinding	93 - 95%
Metabolisme (zie figuur 1)	10% tot actieve metaboliet (5-hydroxymethylflucloxacilline) 5 - 10% tot inactieve metaboliet (penicilloïnezuur derivaat)
Eliminatie	Renale klaring: 88 – 155 mL/min (via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie) Extrarenale klaring via de gal: 35 – 50 mL/min 55 - 76 % wordt onveranderd geëxcreteerd

Aangezien flucloxacilline een tijdsafhankelijk antibioticum is, zal de antibacteriële activiteit van het geneesmiddel afhankelijk zijn van de tijd (T) waarbij de ongebonden (farmacologisch actieve) concentratie (f) behouden wordt boven de minimale inhiberende concentratie (MIC) tijdens een doseringsinterval ($fT > MIC$). Voor een optimale bactericide activiteit wordt er bij penicillines gestreefd naar een $fT > MIC$ van 50 tot 100%, al is er hierover in de literatuur geen consensus.(12–14) De MIC is

de laagste concentratie van een antibioticum waarbij de groei volledig wordt geremd.(8) In attachment 1 wordt een voorbeeld van de distributie van MIC-waarden voor (flucl)oxacilline bij wild type *S. aureus* weergegeven die bepaald werd door EUCAST. Hierbij valt op dat de meeste gevoelige (susceptible (S)) *S. aureus*-stammen een MIC kleiner of gelijk aan 0.5 mg/L hebben. De epidemiologische cutoff voor deze kiem werd ingesteld op 2 mg/L.(15)

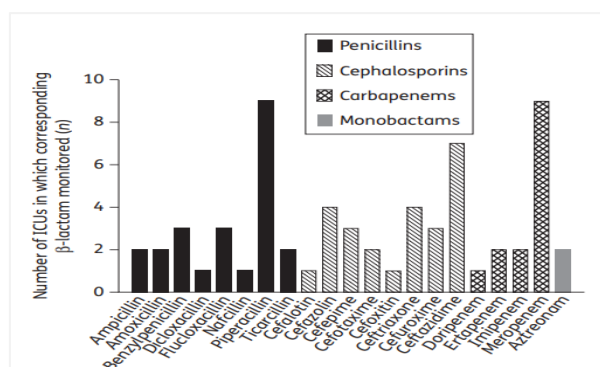
Flucloxacilline wordt gemetaboliseerd via een alkyl hydroxylatie en opening van de lactam ring. De belangrijkste metaboliet 5-hydroxymethylflucloxacilline, gevormd via cytochroom p450-gemedieerde hydroxylatie (hoofdzakelijk via CYP3A4, CYP3A7 en CYP2C9), is zelf ook farmacologisch actief. Deze metaboliet heeft een langere halfwaardetijd dan flucloxacilline zelf.(11,16,17) De eerste zeven uur na orale en intraveneuze toediening zijn de gevonden plasmaconcentraties van 5-hydroxyflucloxacilline lager dan die van flucloxacilline. Nadien kruisen de concentratiecurves en wordt de bijdrage van 5-hydroxyflucloxacilline substantiëler dan die van het moedermolecule.(17) In de urine zal flucloxacilline 55 tot 76% onveranderd uitgescheiden worden na 24 uur. 10% wordt gemetaboliseerd tot 5-hydroxymethylflucloxacilline of het penicilloïnezuur derivaat (Figuur 1).(10,11,16)



Figuur 1: Metabolisme van flucloxacilline. Naar Baselt *et al.* en Dekker *et al.* (11,16)

3. Therapeutische drugmonitoring

In Figuur 2 wordt een overzicht gegeven van het aantal Europese ziekenhuizen (op een totaal van 11 ziekenhuizen) waar de verschillende beta-lactam antibiotica worden gemonitord op de intensive care unit. Hierbij valt op dat TDM momenteel hoofdzakelijk gebeurt voor carbapenems (vooral meropenem), cefalosporines (hoofdzakelijk ceftazidime en cefazoline) en piperacilline(-tazobactam). TDM van flucloxacilline kwam minder vaak naar voren uit deze multicentrische studie.(18) In het Jessa Ziekenhuis wordt deze test echter regelmatig aangevraagd, hoofdzakelijk in kader van de orale absorptietest (OAT).



Figuur 2: Aantal Europese ziekenhuizen (op een totaal van 11 ziekenhuizen) waar beta-lactam antibiotica worden gemonitord op de intensive care unit. Overgenomen van Wong *et al.*(18)

Flucloxacilline is het antibioticum van eerste keuze bij de behandeling van MSSA infecties. Aanvankelijk zal er meestal gekozen worden voor een intraveneuze behandeling.(1) Aangezien langdurig antibioticatherapie vaak noodzakelijk is bij deze infecties, kan nadien de switch naar een per

os (PO) alternatief overwogen worden. Flucloxacilline heeft echter een variabele orale absorptie (50-70%, zie Tabel 1) waardoor onvoldoende hoge serumspiegels worden bekomen of dosisaanpassingen nodig kunnen zijn. Met behulp van de orale absorptietest (OAT) is het mogelijk om de PO absorptie van flucloxacilline te controleren. Op basis van het resultaat kan beslist worden of een therapie met flucloxacilline haalbaar is, er gezocht moet worden naar een ander PO alternatief of outpatient antibiotic treatment (OPAT) een mogelijkheid is voor de patiënt.(1,2) Een vlotte switch naar orale therapie zal normaliter leiden tot minder lange ziekenhuisopnames en minder kosten voor ziekenhuis en patiënt.

Daarnaast zullen kritisch zieke patiënten vaak een veranderende farmacokinetiek en –dynamiek hebben. Hierdoor zal de opname van flucloxacilline veranderen en is onder- of overdosering van het antibioticum mogelijk. Flucloxacillinetoxiciteit kan zorgen voor neurologische problemen (o.a. convulsies), beenmergsuppressie of leverfalen.(7) Dit is een andere reden waarom TDM van flucloxacilline aangevraagd kan worden.

Stalen voor TDM van flucloxacilline worden momenteel naar een extern laboratorium (UZ Gent) gestuurd. Daar gebeurt de bepaling van de flucloxacilline concentratie in plasma met behulp van ultra-high performance liquid chromatography–high-resolution mass spectrometry (UHPLC-HRMS).(19)

4. Opzet van de CAT

In deze CAT zal het nut van TDM van flucloxacilline nagegaan worden door de huidige literatuur omtrent dit onderwerp op te lijsten. Hierbij zal getracht worden de onderstaande onderzoeksvragen te beantwoorden.

QUESTION(S)

- 1) Hoe gebeurt TDM van flucloxacilline?
 - a. Analytische aspecten
 - b. Stabiliteit van flucloxacilline en pre-analytische aandachtspunten
 - c. Farmacokinetiek en interpretatie van resultaten
 - d. Orale flucloxacilline absorptie test
- 2) Evidentie voor klinische meerwaarde van TDM van flucloxacilline?
- 3) Wat zijn de pro's en contra's voor het introduceren van een eigen TDM-methode voor flucloxacilline in het Jessa Ziekenhuis in Hasselt?

1) Hoe gebeurt TDM van flucloxacilline?

TDM van flucloxacilline kan gebeuren in kader van de switch van IV naar PO therapie bij patiënten die langdurig behandeld moeten worden voor een MSSA-infectie. De bepaling van de serumconcentratie van flucloxacilline zal dan gebeuren met behulp van een OAT. Een andere indicatie voor het aanvragen van deze analyse is het controleren van de flucloxacillinespiegels bij kritisch zieke patiënten. Zij krijgen het antibioticum via een continu of intermitterend infuus toegediend. In het eerste geval kan er een flucloxacillinespiegel bepaald worden bij het bereiken van steady state, in het andere geval zal de dalspiegel bepaald worden.(19) Onderstaande paragrafen beschrijven hoe TDM van flucloxacilline gebeurt, welke (pre-)analytische factoren inachtig moeten gehouden worden bij deze analyse en hoe een resultaat geïnterpreteerd kan worden.

a. Analytische aspecten

In de overzichtstabel gemaakt door Nunes de Menezes *et al.* (2019) werden alle analytische methoden voor de bepaling van flucloxacilline in diverse lichaamsvochten en farmaceutische vormen opgelijst.(9) Op basis van deze lijst wordt in attachment 2 een overzicht gegeven van de verschillende methoden beschreven in de literatuur over TDM van flucloxacilline in serumstalen. Hierbij valt op dat de flucloxacilline concentratie de laatste jaren niet meer met behulp van agar diffusie technieken wordt bepaald. Er wordt hoofdzakelijk gebruik gemaakt van hoge druk vloeistofchromatografie (HPLC) gekoppeld aan een UV-detector of (tandem) massaspectrometer ((MS/MS).(9) Als interne standaard voor flucloxacilline kunnen verschillende isotopen of structuur gerelateerde componenten gebruikt worden. Flucloxacilline zal gemiddeld na vier minuten elueren en kent weinig invloed van de geteste andere beta-lactam antibiotica of geteste lichaamseigen substanties in de beschreven methodes. De retentietijden van de meer recente analysemethoden (LC-MS/MS) zijn korter dan de tijden bekomen met HPLC gekoppeld aan een UV-detector. In attachment 3 wordt een overzicht gegeven van verschillende methoden met hun respectievelijke interne standaard, chromatogram en retentietijd.

De beschreven methoden zullen vaak niet alleen flucloxacilline concentraties bepalen, maar incorporeren regelmatig ook andere beta-lactam antibiotica in hun analyse. De actieve metaboliet van flucloxacilline, 5-hydroxymethylflucloxacilline, werd in de meeste beschreven methoden echter niet opgespoord, met uitzondering van een studie uit 1995 van Gath *et al.*(17) Analytisch is het niet duidelijk of het meten van deze actieve metaboliet met langere halfwaardetijd dan flucloxacilline zin heeft. Daarnaast is het ook nog niet geweten hoe 5-hydroxyflucloxacilline zich verhoudt met de meting van het moederproduct en wat de stabiliteit van de (actieve) vrije concentratie is (zowel van moedermolecule als actieve metaboliet).

Geen enkele van de beschreven methoden is identiek en kalibratie gebeurt bij de meeste methoden met behulp van home-made kalibratoren. Het gebruik van verschillende in-house methoden voor TDM van flucloxacilline over de verschillende laboratoria wereldwijd bemoeilijkt de standaardisatie ervan. Om de goede kwaliteit van de analyse te garanderen kunnen laboratoria zich inschrijven voor de externe kwaliteitscontrole voor TDM van flucloxacilline die wordt rondgestuurd vanuit de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek uit Nederland.(20) Deze stichting zal weldra eveneens externe kwaliteitscontrolestalen gaan rondsturen voor het toetsten van vrije flucloxacilline fracties eerder dan de tot op heden frequentst gemeten (doch minder relevante) totale fracties (KKGTSKML discussiedag 20 april 2021).

b. Stabiliteit van flucloxacilline en pre-analytische aandachtspunten

Van Den Anker *et al.* onderzochten tijdens hun reversed phase HPLC experimenten ook de long-term stabiliteit van flucloxacilline in het plasma van neonaten.(21) Uit deze experimenten bleek dat flucloxacilline 5% van zijn originele waarde verloor wanneer het op kamertemperatuur bewaard werd in het donker gedurende één week. Bewaring op kamertemperatuur gedurende zeven dagen in het licht veroorzaakte een verlies van ongeveer 19%. In de koelkast bleken de stalen stabiel gedurende zeven dagen, maar na een maand was er eveneens 18% verlies in flucloxacilline concentratie. Flucloxacilline bleek wel stabiel voor één maand bij -70°C .(11,21) De methode gebruikt in UZ Gent blijkt stabiel gedurende één maand bij een temperatuur van -80°C . Opvallend was dat flucloxacilline slechts zeven dagen stabiel was bij een temperatuur van -20°C .(22) Een andere studie van Larmené-Bald *et al.* bemerkte dat de pH van het plasma van belang is voor de stabiliteit van flucloxacilline. Indien de pH binnen 7.0 en 7.5 behouden kan worden, blijft flucloxacilline stabiel. Gelyofiliseerde plasmastalen zorgden voor een hogere pH met snellere hydrolyse van flucloxacilline en lagere flucloxacillinelevels als gevolg.(23)

c. Farmacokinetiek en interpretatie van resultaten

Farmacokinetische en farmacodynamische studies van de voorbije decennia toonden aan dat een maximale effectiviteit van beta-lactam antibiotica wordt bereikt bij een geneesmiddelenconcentratie die 3 à 5 keer hoger ligt dan de MIC. Hogere antibioticumconcentraties zorgen in verhouding voor weinig extra bacteriëndoding.(10,13,24) Ondanks bovenstaande bevindingen zal de duur van blootstelling aan het antibioticum belangrijker zijn dan de serumconcentratie. Hoe langer beta-lactam antibiotica op de infectieplaats aanwezig zijn boven de MIC van de doelpathogeen ($fT > MIC$), des te effectiever het antibioticum zal werken.(12,13) In verschillende onderzoeken worden echter verschillende targets aangehouden, variërend van vrije serumconcentraties altijd boven de MIC ($100\% fT > MIC$) tot vrije concentraties de helft van het doseringsinterval of altijd viermaal groter dan de MIC ($50\% fT > 4xMIC$ of $100\% fT > 4xMIC$). Voorlopig is hierover nog geen consensus bereikt.(10,13) Wel vonden onderzoekers in de DALI-studie - die een vergelijking uitvoerde tussen $100\% fT > (4x)MIC$ en $50\% fT > (4x)MIC$ voor beta-lactam antibiotica bij 384 patiënten op 68 verschillende intensieve eenheden - een associatie tussen een positieve outcome en $100\% fT > MIC$. In deze studie werd echter geen TDM van flucloxacilline uitgevoerd.(14)

MIC's worden bovendien in de meeste ziekenhuizen niet standaard bepaald. De interpretatie van een antibiogram gebeurt op basis van breekpunten (EUCAST of CLSI) waarbij een micro-organisme als gevoelig (S), intermediair (I) of resistent (R) voor een specifiek antibioticum beoordeeld wordt.(15,25) De MIC voor flucloxacilline gevoelige MSSA zal meestal ≤ 0.5 mg/L zijn (zie attachment 1).(15) Een 'optimale' vrije concentratie flucloxacilline zal drie tot vijf maal groter zijn dan deze MIC, dus 1.5 tot 2.5 mg/L. Rekening houdend met de eiwitbinding van flucloxacilline (ongeveer 95%) zou met TDM een totale concentratie van 30 tot 50 mg/L gevonden moeten worden ($= 100\%/5\% * \text{vrije concentratie}$). Indien de MIC effectief bepaald wordt – bijvoorbeeld bij patiënten met endocarditis – kan hiermee rekening gehouden worden in de berekening van de te verwachten concentraties.(10)

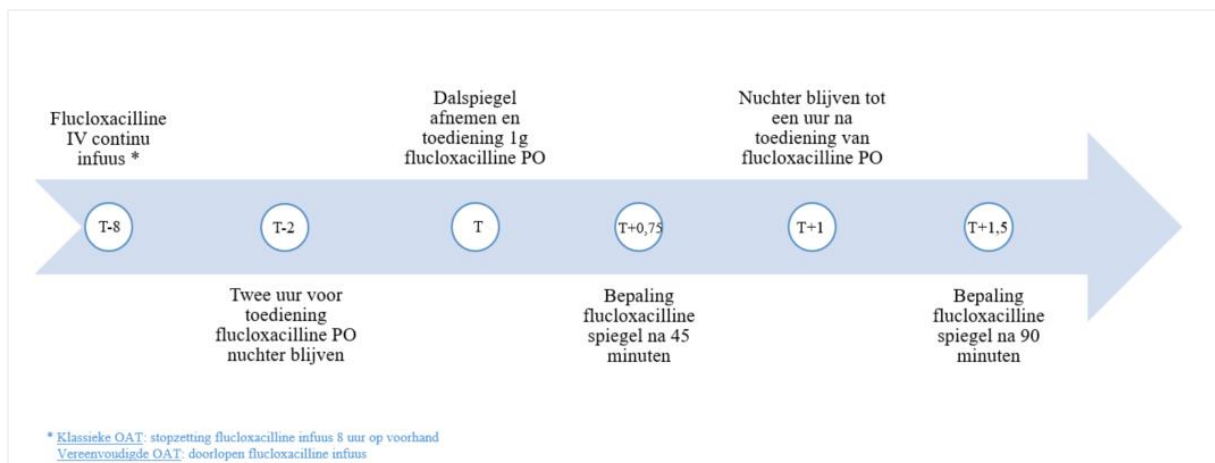
Een ander belangrijk aspect bij het bepalen van de concentratie beta-lactam antibiotica is dat er een verschil is tussen gebonden en ongebonden geneesmiddelenconcentraties. Het meten van ongebonden concentraties zou duurder uitvallen dan de analyse van totale concentraties alleen en is ook moeilijker realiseerbaar in routine. Daarom maken veel centra gebruik van correcties voor eiwitbinding op basis van literatuur beschreven voor niet-kritisch zieken patiënten. Dit kan in bepaalde populaties echter zorgen voor misinterpretaties en mogelijke onder- of overdosering van het antibioticum.(5,13) In een studie van Wong *et al.* werden bijvoorbeeld significante verschillen gevonden tussen gemeten en berekende ongebonden flucloxacillineconcentraties. Dit fenomeen viel vooral op bij de hogere concentraties van de mid-doseringstaalafname, maar niet bij afname van de dalspiegel. De non-lineaire eiwitbinding bij hoge concentraties kan verklaren waarom de ongebonden waarden voor flucloxacilline moeilijker voorspelbaar zijn in deze range.(26) Een onderzoek omtrent optimalisatie van doseerregimes

bij kritisch zieke patiënten van Jager *et al.* toonde aan dat TDM van flucloxacilline aangewezen is bij deze populatie. Daarnaast concludeerden ze dat door de niet-lineaire eiwitbinding van flucloxacilline en de hoge prevalentie van hypoalbuminemie bij kritisch zieken, de dosisaanpassingen best zouden gebeuren gebaseerd op de ongebonden concentraties flucloxacilline.(27) Wilkes *et al.* concludeerden hetzelfde in een populatie niet-kritisch zieken.(28)

Nederlandse richtlijnen stellen dat de doelwaarden zowel bij intermitterende als continue toediening 30-50 mg/L zijn. Bij intermitterende toediening – gespiegeld op het dal – zouden waarden lager dan de referentiewaarden gehanteerd kunnen worden omwille van de 50% (f)T>MIC regel.(10) Vele micro-organismen zullen echter een MIC kleiner dan 0.5 mg/L hebben (zie attachment 1).(15) Daarom is het niet verwonderlijk dat lagere spiegels eveneens tot een therapeutisch effect zullen leiden.(10) UZ Gent gebruikt doelwaarden voor steady state van 50-100 mg/L bij een continu flucloxacilline-infuus als het micro-organisme een MIC ≤ 1 mg/L heeft. Een flucloxacillineconcentratie groter dan 125 mg/L wordt gezien als een toxische spiegel.(19) Tot op heden is de relatie tussen spiegel en effect of bijwerkingen echter niet beschreven.(10) In de bijsluiters van flucloxacilline poeder voor injectie staat wel beschreven dat er een toegenomen kans op convulsies is bij hoge intraveneuze doseringen bij personen met een verminderde nierfunctie.(7) Daarnaast suggereert een recente retrospectieve studie dat bij dalspiegels >125 mg/l de kans op neurologische toxiciteit toeneemt met 50%.(29)

d. Orale flucloxacilline absorptie test

Uit een studie van Dijkmans *et al.* (2012) bleek dat ongeveer 10% van de patiënten die flucloxacilline per os kregen, dit antibioticum onvoldoende opnamen om therapeutische levels te bereiken. Werkzame levels worden normaal bereikt bij een toename van minstens 10 mg/L in totale serum flucloxacillineconcentratie na inname van de orale dosis (1g flucloxacilline) ten opzichte van de concentratie vóór toediening.(2) Om een doeltreffende switch van IV naar PO therapie te garanderen wordt daarom regelmatig de OAT uitgevoerd. Deze test draagt bij aan een effectieve therapie voor de patiënt en is bruikbaar voor de clinicus bij het voorschrijven van antibioticatherapie. Het is echter niet van nut als hard klinisch eindpunt.(2,30)



Figuur 3: Tijdsverloop van de OAT.(2,30,31)

Bij de klassieke OAT wordt de continue IV flucloxacilline therapie acht uur vóór het toedienen van de orale testdosis tijdelijk gestopt. Aangezien het stoppen van de therapie arbeidsintensief en foutgevoelig bleek, introduceerde de groep van Dijkmans *et al.* in 2012 een vereenvoudigde OAT.(2) Bij deze versimpelde versie blijft de IV toediening van flucloxacilline gewoon doorgaan en volgt na acht uur een extra orale dosis van 1 gram flucloxacilline.(2) Vóór toediening van flucloxacilline PO wordt een serumstaal afgenomen als dalspiegel. Na respectievelijk 45 en 90 minuten wordt er opnieuw een serumstaal afgenomen om een inschatting te kunnen maken van de maximale flucloxacilline

concentratie (C_{max}).⁽²⁾ Er gebeuren twee staalafnames na toediening van de orale testdosis omdat er interindividuele variabiliteit bestaat in het bereiken van de C_{max} . Uit de meest recente studie van Dijkmans *et al.* (2019) bleek 45,4% van de patiënten de C_{max} te bereiken één uur na toediening en 54,6% twee uur na toediening.⁽³⁰⁾ In figuur 3 wordt het tijdsverloop van een OAT uitgezet.

In de literatuur werd er geen vermelding gemaakt over het ontstaan van toxiciteit door gebruik van de orale testdosis flucloxacilline in de (vereenvoudigde) OAT. Dit kan verklaard worden door het brede therapeutische venster van dit antibioticum en de relatief korte blootstelling aan de hogere antibiotalen.⁽³⁰⁾ Wel dient opgemerkt te worden dat de gepubliceerde wetenschappelijke artikels hierover door dezelfde onderzoeksgroep werden uitgevoerd met populaties van respectievelijk 43 en 196 patiënten.^(2,30) Verder is het belangrijk mogelijke foutbronnen bij staalafname - indien het continu infuus behouden wordt - indachtig te houden. Een studie omtrent dit topic van Marsh *et al.* toonde aan dat de carry-over van beta-lactam antibiotica (weliswaar exclusief flucloxacilline) in arteriële en veneuze katheters verwaarloosbaar is.⁽³²⁾ Gijsen *et al.* vonden in de experimenten rond TDM van cefepime op de afdeling hematologie in het UZ Leuven eveneens geen significante verschillen in perifere staalafname versus afname via centrale veneuze katheters (na flushing en elimineren van het eerste bloedstaal).⁽³³⁾ Als opmerking hierbij kan gesteld worden dat het inschatten van ‘voldoende’ absorptie op basis van een verschil in gemeten totale fractie theoretisch niet zeer fijn kan afgeleid worden gezien voormelde discussiepunten en onzekerheden.

2) Wat is klinisch de meerwaarde van TDM van flucloxacilline?

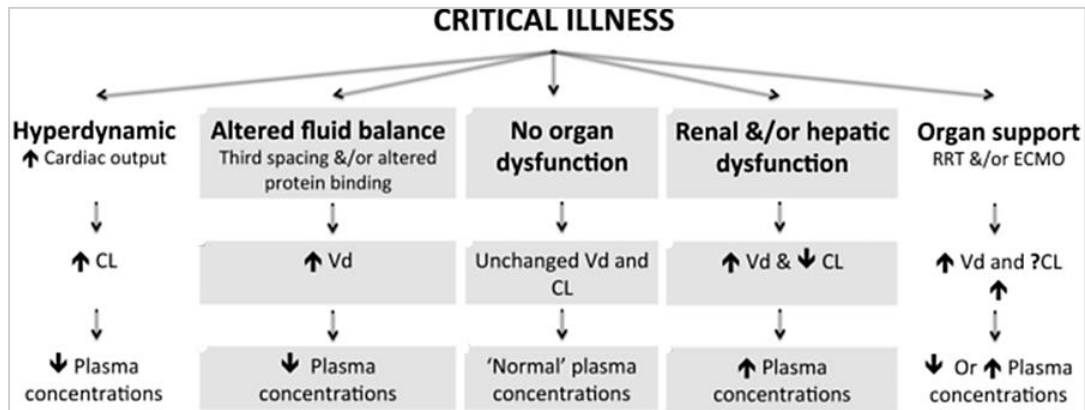
Flucloxacilline kent een variabele absorptie wanneer het PO wordt toegediend.⁽³⁴⁾ Deze bevindingen kwamen ook naar voor in de vereenvoudigde OAT-studie van Dijkmans *et al.*: 13% van de populatie ($n=196$) toonde een inadequate geneesmiddelabsorptie bij een $MIC < 0.5$ mg/L.⁽³⁰⁾ Genetische variatie van geneesmiddeltransportenzymen (bv. P-glycoproteïnen) of enzymen betrokken in het (first pass) metabolisme (bv. cytochroom P450) zouden aan de basis van deze interindividuele variabiliteit kunnen liggen. Andere mogelijke oorzaken zoals gewijzigde nierfunctie of albumineconcentratie in het serum werden in deze studie geëxcludeerd.⁽³⁰⁾ Verder is het geweten dat hepatische enzymen (CYP3A4 en P-glycoproteïne) geïnduceerd kunnen worden door flucloxacilline. Mogelijk wordt deze inductie bevorderd door de eerdere IV flucloxacillinetherapie.⁽³⁰⁾

Door dit interindividueel verschil in orale absorptie van flucloxacilline, kan de patiënt baat hebben aan TDM onder de vorm van de OAT. De resultaten van de OAT zullen het mogelijk maken om een beoordeling te maken van de orale absorptie van flucloxacilline en de behandeling aan te passen aan de noden van de patiënt. Indien blijkt dat de absorptie ondermaats is, kan de dosis flucloxacilline aangepast worden, een switch naar een ander alternatief (bv. clindamycine) overwogen worden of kan de patiënt in aanmerking komen voor outpatient antibiotic treatment (OPAT).^(1,2,30)

Historisch gezien is TDM van beta-lactam antibiotica geen standaardpraktijk omdat deze geneesmiddelen geen nauw therapeutisch venster hebben. Het zou echter nuttig kunnen zijn om de kinetiek in bepaalde patiëntpopulaties beter te kunnen controleren.⁽¹³⁾ In het verleden zijn er reeds verschillende pogingen gedaan om suboptimale antibioticatherapie bij ernstige zieke patiënten bij te sturen. Doseernogrammen, dosering op basis van creatinine klaring en schema's voor continue en intermitterende infusie konden echter niet altijd baten.^(35–37) TDM zou wel een goed alternatief kunnen zijn: het kan helpen om flucloxacillinetherapie bij kritisch zieken te optimaliseren en zo de kans op neveneffecten minimaliseren.⁽¹³⁾

Huttner *et al.* beschreven welke verschillende patiëntpopulaties baat kunnen hebben bij TDM van beta-lactam antibiotica.⁽¹³⁾ Zo zullen kritisch zieken in het verloop van hun ziekte vaker te maken krijgen met veranderingen in hun fysiologie o.a. door verhoogde/verlaagde renale klaring en renale en/of hepatische dysfunctie (zie figuur 4). Deze patiënten kunnen ook gedialyseerd worden of extracorporale

membraanoxygenatie (ECMO) ondergaan.(38) Daarnaast zijn patiënten met obesitas meer *at risk* voor een onvoorspelbare antibioticakinetiek omwille van hun hoger verdelingsvolume en verhoogde renale klaring, ouderen wegens hun grotere interindividuele variabiliteit en verminderde eiwitbinding en mucoviscidose-patiënten omwille van hun verhoogde renale klaring.(13) Door de hoge eiwitbinding is TDM van flucloxacilline minder noodzakelijk bij patiënten met verhoogde renale klaring dan andere beta-lactam antibiotica.(5)



Figuur 4: Veranderingen bij kritisch zieke patiënten en de invloed hiervan op de plasmaconcentraties van beta-lactam antibiotica. Overgenomen van Roberts et al. (40)

Het belang van TDM voor dosering van flucloxacilline – dat voor meer dan 90% gebonden is aan eiwitten - bij patiënten met hypoalbuminemie werd aangetoond in een case report van Kempers *et al.*(39) Hierin werd een drievoudige toename in vrije flucloxacillineconcentratie waargenomen bij een patiënt met hypoalbuminemie en nierinsufficiëntie. Door deze verhoogde spiegels had de patiënt een verhoogd risico op de gekende neurologische neveneffecten van flucloxacilline (convulsies, encefalopathie), maar dankzij de TDM kon de het doseerschema van deze patiënt toch geoptimaliseerd worden.(10,39) Wanneer een aanvraag gebeurt voor TDM van flucloxacilline lijkt het daarom ook nuttig om albumine te bepalen en de vrije concentratie bij benadering te rapporteren (*Cave*: niet-lineaire eiwitbinding bij hogere eiwitconcentraties (pagina 7)).

TDM van beta-lactam antibiotica zou ook nuttig zijn bij ernstige of levensbedreigende infecties. Verder zou het zinvol kunnen zijn bij infecties op anatomische sites met variabele geneesmiddelenpenetratie zoals osteomyelitis, prostatitis of meningitis. Bij infecties met moeilijke broncontrolen zoals endocarditis, onvolledig gedraineerde abscessen of empyeem kan TDM van beta-lactam antibiotica ook van pas komen. Bij long-term flucloxacilline therapie is TDM nuttig om adequate blootstelling aan het antibioticum te garanderen. Wanneer er dosis aanpassingen gebeuren, wordt dit dan ook best herhaald.(5,40) In kader van de individualisatie van antibioticatherapie beschreven Roberts en collega's een mogelijk toekomstig scenario voor personalisatie van dosering van antibiotica (zie figuur 5).(40)

1. Diagnose van infectie met keuze van initiële antibioticatherapie
2. Beschrijving van de fysiologische karakteristieken van de patiënt (o.a. gewicht, geslacht, creatinine klaring, serum albumineconcentratie, vochtstatus, aanwezigheid van extracorporale circuits)
3. Eerst dosis wordt bepaald op basis van de patiëntkarakteristieken en de lokale gevoeligheidsdata (eventueel met behulp van een softwareprogramma dat kan beslissen over doseringen)
4. Tijdsafhankelijke toediening van de antibiotica aan de patiënt
5. Afname van bloedstalen op vooraf ingestelde momenten gedurende een bepaalde periode
6. Beoordelen van het huidige doseerschema en aanpassen op basis van de concentratie-tijd-data

Figuur 5: Mogelijk toekomstig scenario voor personalisatie van dosering van antibiotica. Overgenomen van Roberts et al. (38)

Zoals reeds eerder beschreven, onderzocht Imani *et al.* in een retrospectieve studie de correlatie tussen dalspiegels van beta-lactam antibiotica en toxische bijwerkingen (neurotoxiciteit, hepatotoxiciteit, nefrotoxiciteit en *Clostridioides difficile* infectie).(29) Daarin werd gevonden dat flucloxacilline dalspiegels >125 mg/L de kans op neurologische toxiciteit doen toenemen met 50%. Neurotoxiciteit werd in deze studie gedefinieerd als neurologische verslechtering waarbij er een verschil in neurologische SOFA-score [$SOFA_{TDM} - SOFA_{baseline}$] van ≥ 1 werd gevonden.(29) De neurologische neveneffecten van flucloxacilline zouden te wijten zijn aan interferentie of inhibitie van de binding van gamma-hydroxyboterzuur (GABA) aan de GABA_A-receptor door beta-lactam antibiotica, die een structurele gelijkenis hebben met de neurotransmitter.(41) Deze studie kon de vaak beschreven associatie tussen drug-induced liver disease (DILI) en flucloxacilline niet aantonen. In een farmacogenomische studie van Daly *et al.* werd een associatie tussen flucloxacilline-DILI en het HLA-B*5701 gen aangetoond.(42)

In de literatuur zijn er overigens geen case reports terug te vinden over flucloxacilline intoxicatie. Wel beschreven van den Bergh *et al.* en Lanoy *et al.* een case report over het ontstaan van 5-oxoprolinurie door behandeling van een *Staphylococcus aureus* infectie met flucloxacilline in combinatie met paracetamol pijnstilling.(43,44) Het is eveneens gekend dat flucloxacilline in combinatie met paracetamol kan leiden tot high anion-gap metabole acidose door het effect van flucloxacilline op de gamma-glutamyl cyclus.(7) Combineren van beide geneesmiddelen zorgt voor een toename van de 5-oxoprolinelinevels door een glutathiondepletie, toegenomen omzetting van gamma-glutamyl cysteïne naar 5-oxoprolinelinevels en verminderde omzetting van 5-oxoprolinelinevels naar glutaminezuur. Door opstapeling van 5-oxoprolinelinevels zal de berekende anion gap toenemen.(44)

Een kritische letter van van Daele haalde aan dat er tot nu toe geen voordeel in patiënt outcome werd aangetoond door TDM van flucloxacilline.(45) De DOLPHIN-trial voor TDM van beta-lactam antibiotica bij kritische zieke patiënten op de intensive care unit (ICU) - opgezet door Abdulla *et al.* in 2018 – zou op deze vraag wel een antwoord kunnen bieden.(3) In dit onderzoek zal als primaire outcome nagegaan worden wat de invloed van TDM voor beta-lactam antibiotica is op de duur van het verblijf van de patiënt op de ICU. Andere mogelijke eindpunten zijn de overleving, ernst van de ziekte, veiligheid, kwaliteit van leven na ICU-ontslag en kosteneffectiviteit.(3)

3) Wat zijn de pro's en contra's voor het introduceren van een eigen TDM-methode voor flucloxacilline in het Jessa Ziekenhuis in Hasselt?

Het introduceren van een in-house methode voor de bepaling van flucloxacilline in serum of plasma zou verschillende voordelen kunnen hebben. Zo zal de turn around time (TAT) drastisch gereduceerd kunnen worden doordat de stalen niet meer naar een extern laboratorium gestuurd moeten worden. Hieraan gekoppeld zullen ook de transportkosten en kosten van de externe analyse wegvallen. Daartegenover zal een analyse minstens ongeveer €20 kosten volgens de literatuur. Dezelfde kost geldt weliswaar voor de analyse van verschillende beta-lactam antibiotica tegelijkertijd.(13) Gezien de meeste methodes HPLC-gebaseerd zijn, is het aantal componenten in de run minder zwaarwegend voor de kostprijs, gezien toestel, handelingen en runtijd toch vergelijkbaar zullen zijn. Daarnaast kunnen klinici ook sneller ingrijpen bij afwijkende flucloxacillineconcentraties en kan antibioticadosering sneller geoptimaliseerd worden.(13) Dit kan ook voordelen hebben op vlak van de globale kost doordat er minder geld besteed wordt aan overbodige antibioticatherapie. In attachment 4 wordt de huidige kost voor TDM van flucloxacilline opgelijst samen met een kort overzicht van het aantal aanvragen voor OAT of TDM van flucloxacilline in 2020 in het Jessa Ziekenhuis.

Daartegenover staan de vele onzekerheden die tot op heden met TDM van flucloxacilline gepaard gaan. De evidentie omtrent het nut van TDM voor flucloxacilline is voorlopig redelijk beperkt wegens gebrek aan harde klinische of economische eindpunten. Daar zal mogelijk verandering in komen eens de resultaten van de DOLPHIN-trial gekend zullen zijn.(3) Ook is de klinische impact van afwijkende waarden op de patiënt zelf niet altijd duidelijk en kan de rationale achter bepaalde doelwaarden in vraag

gesteld worden. Via de OAT is een switch van IV naar per os met meer gemoedsrust wel mogelijk. Er is daarnaast ook nog discussie over de na te streven concentraties (50 of 100% fT>MIC?). Analytisch is het niet duidelijk of het meten van de tot nu toe genegeerde actieve metabooliet (met langere halfwaardetijd) zin heeft, hoe dit zich verhoudt met de meting van het moederproduct (samentellen?), wat de stabiliteit van de (actieve) vrije concentratie is (zowel van moedermolecule als actieve metabooliet), en welke graad van standaardisatie er is tussen de huidige gebruikte methodes wereldwijd. Bovendien kent de noodzaak voor een in-house methode ook verschillende praktische nadelen. Zo is de chromatografische analyse van flucloxacilline minder makkelijk te implementeren in een 24/24 en 7/7 systeem zoals de bestaande immunoassays voor glycopeptiden en aminoglycosiden. De in vitro diagnostiek regulering (IVDR) die de komende jaren gerealiseerd zal worden, zal het opstarten of in stand houden van in-house methoden nog verder bemoeilijken.

Conclusie

De TDM van flucloxacilline kan nuttig zijn bij patiënten die langdurig behandeld moeten worden en waarbij gezocht wordt naar een orale behandeloptie (bv. zodat de patiënt eerder naar huis kan). Slechtere absorptie van flucloxacilline zal dankzij via de orale absorptietest opgemerkt worden, waardoor de dosering PO aangepast kan worden, een ander antibioticum opgestart kan worden of OPAT gestart kan worden. Daarnaast zouden bepaalde patiëntpopulaties (o.a. met onvoorspelbare kinetiek of bij hogere MIC-waarden) baat kunnen hebben bij de TDM van flucloxacilline (gebaseerd op expert-opinie uitgaande van gegronde hypothesen en anekdotische evidentie). Vooralsnog ontbreekt echter overtuigende evidentie onder de vorm van eenduidige klinische of economische eindpunten om flucloxacilline spiegels te bepalen bij deze patiëntgroepen. Vermoedelijk zullen de resultaten van de DOLPHIN-trial omtrent TDM van beta-lactams bijkomende evidentie voor of tegen opleveren.(3)

Naast de beperkte evidentie zijn er verder voorlopig nog meerdere onduidelijkheden (doelwaarden, meten actieve metabooliet, stabiliteit vrije fracties), analytische vraagtekens (standardisatie, eisen IVDR 2022 voor in-house testen), een beperkte (mogelijke) terugbetaling versus een relatief hoge kostprijs, en een zeer beperkt aantal aanvragen (7 in 2020). Deze elementen samen maken het in-house ontwikkelen, valideren, implementeren, en in stand houden van een methode voor deze bepaling voorlopig moeilijk realiseerbaar en verdedigbaar. Gezien het beperkt aantal stalen zal een in-house methode eveneens in batch dienen te gebeuren en is de tijdswinst in vergelijking met uitsturen mogelijk niet spectaculair.

TO DO'S/ACTIONS

- 1) Clinici inlichten over de huidige evidentie omtrent TDM van flucloxacilline.
- 2) Opvolgen van resultaten van de DOLPHIN-trial en deze bespreken in nieuwe vergaderingen.

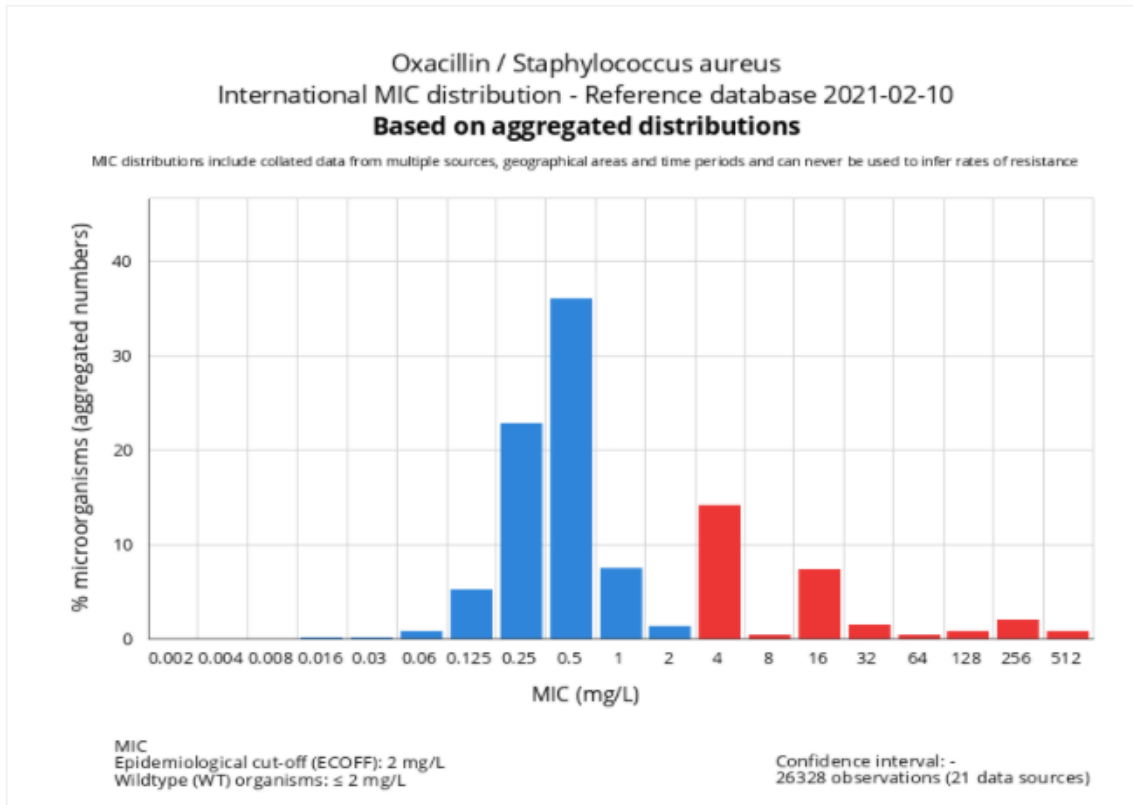
RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1. Antibioticagids Jessa Ziekenhuis: *S. aureus* infecties [Internet]. [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://jessazh.iprova.be/iDocument/Viewers/Frameworks/ViewDocument.aspx?DocumentID=c530d971-8e8c-4faf-b0cf-1569defe0087&NavigationHistoryID=628143&PortalID=100&Query=>
2. Dijkmans AC, Hartigh J Den, Van Dissel JT, Burggraaf J. A simplified oral flucloxacillin absorption test for patients requiring long-term treatment. *Ther Drug Monit.* 2012;34:356–8.
3. Abdulla A, Ewoldt TMJ, Hunfeld NGM, Muller AE, Rietdijk WJR, Polinder S, et al. The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: The DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Infect Dis.* *BMC Infectious Diseases*; 2020;20:1–9.
4. Roberts JA, Uildemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: Proof of concept. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010. page 332–9.
5. Muller AE, Huttner B, Huttner A. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? *Drugs* [Internet]. Springer International Publishing; 2018;78:439–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0880-z>
6. Antibioticabeleid België. [Internet]. [cited 2020 Dec 9]. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_311A_Antibioticabeleid_Synthese.pdf
7. Farmacotherapeutisch Kompas: flucloxacilline [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/flucloxacilline>
8. Verhaegen J, Lagrou K, Vandeven J, Pyckavet M. *Medische microbiologie voor laboratoriumtechnologen.* Acco; 2013.
9. Menezes MN de, de Marco BA, Fiorentino FAM, Zimmermann A, Kogawa AC, Salgado HRN. Flucloxacillin: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods. *Crit Rev Anal Chem* [Internet]. Taylor & Francis; 2019;49:67–77. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408347.2018.1468728>
10. Monografie TDM flucloxacilline [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://tdm-monografie.org/monografie/flucloxacilline>
11. Baselt. Flucloxacilline. *Dispos toxic drugs Chem man.* 2018. page 900–1.
12. Uildemolins 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;65:1771–8.
13. Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of the β -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:3178–83.
14. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014;58:1072–83.
15. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints [Internet]. *Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019 [cited 2020 Nov 30]. Available from: <http://www.eucast.org>.
16. Dekker SJ, Dohmen F, Vermeulen NPE, Commandeur JNM. Characterization of kinetics of human cytochrome P450s involved in bioactivation of flucloxacillin: inhibition of CYP3A-catalysed hydroxylation by sulfaphenazole. *Br J Pharmacol.* 2019;176:466–77.
17. Gath J, Charles B, Sampson J. Pharmacokinetics of Flucloxacillin Hospitalized Bioavailability in Elderly Patients. 1995;31–6.
18. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, Helali N El, et al. An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1416–23.
19. Labogids UZ Gent: flucloxacilline [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: <http://labo.uzgent.be/mtd/klinbio/labgidsex/labgidsex.asp?titel=Flucloxacilline&actie=DETAIL&naam=FLUCLOX>
20. Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.skml.nl/bepalingen/overzicht>
21. Van Den Anker JN. Population pharmacokinetics and dosing of amoxicillin in (pre)term neonates. *Ther Drug Monit.* 2006;28:816.
22. Vooren S Van, Verstraete AG. RESEARCH ARTICLE A sensitive and high-throughput quantitative liquid chromatography high-resolution mass spectrometry method for therapeutic drug monitoring of 10 β -lactam antibiotics, linezolid and two β -lactamase inhibitors in human plasma. 2021;
23. Larmené-Beld KHM, Vries-Koenjer MTLM, Horst PGJ te., Hospes W. Development and validation of a liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the quantification of flucloxacillin and cloxacillin in microdialysis samples. *Biomed Chromatogr.* 2014;28:1096–101.
24. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: A review. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1990;22:63–70.
25. Clsi – Clinical and Laboratory [Internet]. [cited 2020 Dec 8]. page 1–14. Available from: <https://clsi.org/meetings/microbiology/clsi-and-ast/>
26. Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, et al. Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: Can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013. page 6165–70.
27. Jager NGL, van Hest RM, Xie J, Wong G, Uildemolins M, Brüggemann RJM, et al. Optimization of flucloxacillin dosing regimens in critically ill patients using population pharmacokinetic modelling of total and unbound concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75:2641–9.
28. 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* [Internet]. Elsevier B.V.; 2019;53:310–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.018>
29. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: A retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017. page 2891–7.
30. 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;77:255–60.
31. VZA: Flucloxacilline absorptieve test [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: https://www.vza.be/UserFiles/Uploads/Images/PUO/2020/20200303_presentatie_Trials_in_infectieziekten.pdf
32. Marsh E, Verhoven SM, Groszek JJ, Fissell WH, An G, Patel P, et al. Beta-lactam carryover in arterial and central venous catheters is negligible. *Clin Chim Acta.* 2018;486:265–8.
33. Gijssen M, Maertens J, Lagrou K, Peetermans WE, Fage D, Debaveye Y, et al. Cefepime therapeutic drug monitoring: Evaluation of agreement between peripheral and central venous blood sampling. *Clin Chim Acta.* 2020;510:450–4.
34. Nauta E, Mattie H. Pharmacokinetics of flucloxacillin and cloxacillin in healthy subjects and patients on chronic intermittent haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol.* 1975;2:111–21.
35. Jelliffe R. Goal-oriented, model-based drug regimens: Setting individualized goals for each patient. *Ther Drug Monit.*

- 2000;22:325–9.
36. Udy AA, Roberts JA, De Waele JJ, Paterson DL, Lipman J. What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill? Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:455–7.
 37. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. A protocol for a multicentre randomised controlled trial of continuous beta-lactam infusion compared with intermittent beta-lactam dosing in critically ill patients with severe sepsis: The BLING II study. *Crit Care Resusc*. 2013;15:179–85.
 38. Al Yazidi LS, Badran SA, Sandaradura I, Swil K, McMullan B. Flucloxacillin therapeutic drug monitoring in a neonate on extracorporeal membrane oxygenation. *J Paediatr Child Health*. 2019;55:246–7.
 39. Kempers R, Wangsawirana V. Flucloxacilline bij verminderde nierfunctie en hypoalbuminemie : therapeutic drug monitoring noodzakelijk ? 2016;
 40. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Challenges and Potential Solutions – Individualised Antibiotic Dosing at the Bedside for Critically Ill Patients: a structured review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014;14:498–509. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768475> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4181663>
 41. Kathait. Beta- Lactam Antibiotics Induced Neurotoxicity. *IOSR J Pharm*. 2020;10:1–7.
 42. Daly. HLA-B* 5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet*. 2009;816–9.
 43. Van Den Bergh FAJTM, Klooster PM, Ten Bos R, Straathof-Galema L. 5-Oxoprolinurie: Een verworven stofwisselingsstoornis door behandeling met flucloxacilline en paracetamol. *Ned Tijdschr voor Klin Chemie en Lab*. 2008;33:39–42.
 44. Lanoy C, Bouckaert Y. Metabolic acidosis and 5-oxoprolinuria induced by flucloxacillin and acetaminophen: A case report. *J Med Case Rep*. 2016;10:184.
 45. Van Daele PLA. Therapeutic drug monitoring of flucloxacillin. *Neth J Med*. 2019;77:233.
 46. Thijssen HHW. Analysis of isoxazolyl penicillins and their metabolites in body fluids by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl*. 1980;183:339–45.
 47. Bergan T, Engeset A, Olszewski W, Ostby N, Solberg R. Extravascular penetration of highly protein-bound flucloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;30:729–32.
 48. Hung CT, Lim JKC, Zoest AR, Lam FC. Optimization of high-performance liquid chromatographic analysis for isoxazolyl penicillins using factorial design. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1988;425:331–41.
 49. Charles BG, Foo CC, Gath J. Rapid column liquid chromatographic analysis of flucloxacillin in plasma on a microparticulate pre-column. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1994;660:186–90.
 50. Leder K, Turnidge JD, Korman TM, Grayson ML. The clinical efficacy of continuous-infusion flucloxacillin in serious staphylococcal sepsis. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43:113–8.
 51. Zhou Q, Ruan Z, Yuan H, Jiang B, Xu D. RP-HPLC analysis of flucloxacillin in human plasma: Validation and application to a bioequivalence study. *Pharmazie*. 2007;62:101–4.
 52. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CMJ, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, Holzgrabe U, Drusano GL, et al. Population pharmacokinetics at two dose levels and pharmacodynamic profiling of flucloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3290–7.
 53. McWhinney BC, Wallis SC, Hillister T, Roberts JA, Lipman J, Ungerer JPI. Analysis of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by HPLC with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2010;878:2039–43.
 54. Colin P, De Bock L, T'Jollyn H, Boussery K, Van Bocxlaer J. Development and validation of a fast and uniform approach to quantify β -lactam antibiotics in human plasma by solid phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *Talanta*. 2013;103:285–93.
 55. Sime FB, Roberts MS, Roberts JA, Robertson TA. Simultaneous determination of seven β -lactam antibiotics in human plasma for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci*. 2014. page 134–44.
 56. Jakob-rodamer V. Development and validation of LC-MS / MS methods to determine PK / PD parameters of anti-infectives. 2014;221.
 57. Chahbouni A, Van Den Dungen FAM, Vos RM, Den Burger JCG, Sinjewel A, Wilhelm AJ, et al. An UPLC-MS detection method for the quantification of five antibiotics in human plasma. *Bioanalysis*. 2015;7:2321–9.
 58. Abdulla A, Bahmany S, Wijma RA, van der Nagel BCH, Koch BCP. Simultaneous determination of nine β -lactam antibiotics in human plasma by an ultrafast hydrophilic-interaction chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci*. 2017. page 138–43.
 59. El-Najjar N, Hösl J, Holzmann T, Jantsch J, Gessner A. UPLC–MS/MS method for therapeutic drug monitoring of 10 antibiotics used in intensive care units. *Drug Test Anal*. 2018;10:584–91.
 60. Rehm S, Rentsch KM. A 2D HPLC-MS/MS method for several antibiotics in blood plasma, plasma water, and diverse tissue samples. *Anal Bioanal Chem*. 2020;412:715–25.
 61. Decosterd LA, Mercier T, Ternon B, Cruchon S, Guignard N, Lahrichi S, et al. Validation and clinical application of a multiplex high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry assay for the monitoring of plasma concentrations of 12 antibiotics in patients with severe bacterial infections. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2020;1157.
 62. RIZIV nomenclatuur 2021 [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/tarief_arsen_deel05_20210101.pdf

Attachment 1

MIC-distributieverdeling voor (fluc)oxacilline bij wild type *S. aureus* stammen volgens EUCAST. (15)



Attachment 2

Analytische methoden voor de bepaling van flucloxacilline in serum. Naar Nunes de Menezes *et al.* (2019) met eigen aanvullingen. (9,12,17,22,23,44-58)

Artikel	Methode	Condities	Detectie/ analyse	LOD-LOQ
Bodey <i>et al.</i> (1972) (41)	Agar diffusie	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P. Gevonden concentraties - na 250 mg: 5.7 µg/mL - na 500 mg: 11.4 µg/mL	-	-
Thijssen <i>et al.</i> (1980) (46)	HPLC	Kolom: LiChrosorb RP-8, 250 x 4.6 mm, 5 µm, ODS (500 x 2.1 mm) Mobiële fase: 0.02 M ammonium acetaat (pH6.6) : Acetonitril (100:34)	UV absorptie - 220 nm	LOD: 0.4 µg/mL
Bergan <i>et al.</i> (1986) (47)	HPLC	Kolom: Spherisorb C ₁₈ (250 mm), 5µm met prekolom Spherisorb C ₁₈ (75 mm), 5µm Mobiële fase: methanol : fosfaatbuffer oplossing 0.04M, pH 7.0 (45:55)	UV absorptie - 220 nm	LOD: 0.2 µg/mL
Hung <i>et al.</i> (1988) (48)	HPLC	Kolom: Hypersil ODS 100 x 2 mm, 5µm Mobiële fase: Acetonitril : water (40:60) met fosfaatbuffer oplossing 10mM, pH 2.0	UV absorptie - 220 nm	LOD: 0.1 µg/mL
Charles <i>et al.</i> (1994) (49)	HPLC	Kolom: Brownlee RP ₁₈ VeloSep 400 x 3.2 mm, 3.0 µm Mobiële fase: Acetonitril : Fosfaatbuffer oplossing 0.01M, pH 7.0 (18:82)	UV absorptie - 220 nm	LOD: 0.05 mg/L LOQ: 0.3 mg/L
Gath <i>et al.</i> (1995) (17)	HPLC	<i>(geen extra info)</i>	-	-
Leder <i>et al.</i> (1999) (50)	HPLC	<i>(geen extra info)</i>	UV absorptie - 230 nm	-
	Agar diffusie	<i>S. aureus</i> ATCC 25923 Gevonden concentraties: - na 12 g/dag: 27 mg actieve concentratie	-	-
Van Den Ancker <i>et al.</i> (2006) (21)	HPLC	Kolom: C ₈ , 250 x 4.6 mm, 5µm Mobiële fase: Natrium perchloraat 0.02M : Acetonitril (75:25)	UV absorptie - 240 nm	-
Zhou <i>et al.</i> (2007) (51)	HPLC	Kolom: Alltima ODS C ₁₈ , 250 x 4.6 mm, 5µm; ODS C ₁₈ 300 x 4 mm Mobiële fase: Acetonitril : fosfaatbuffer oplossing 10 mM (64.5:35.5)	UV absorptie - 220 nm	-
Landersdorfer <i>et al.</i> (2007) (52)	HPLC	Kolom: C ₁₈ <i>(geen extra info)</i> Mobiële fase: Fosfaatbufferoplossing pH 6.2 : Acetonitril <i>(verhouding niet beschreven)</i>	UV absorptie - 220 nm	-
McWhinney <i>et al.</i> (2010) (53)	HPLC	Kolom: Waters X Bridge C ₁₈ , 300 x 4 mm, 2.5 µm Mobiële fase: Acetonitril : fosfaatbuffer oplossing 100mM pH 3.0 (75:25)	UV absorptie - 210 nm	-
Ulldemolins <i>et al.</i> (2010) (12)	HPLC	Kolom: Waters X Bridge C ₁₈ , 300 x 4.6 mm, 2.5 µm Mobiële fase: Acetonitril : fosfaatbuffer oplossing pH 3.0 (75:25)	UV absorptie - 220 nm	LOQ ongebonden: 0.1 mg/L LOQ totaal: 0.5 mg/L
Colin <i>et al.</i> (2013) (54)	LC-MS/MS	Kolom: UPLC BEH C ₁₈ , 50 x 2.1 mm, 1.7 µm Mobiële fase: 0.1% mierenzuur : Acetonitril (40:60)	ESI - (MRM)	-
Sime <i>et al.</i> (2014) (55)	LC-MS/MS	Kolom: Phenomenex, 50 x 2.1 mm, 2.6 µm Mobiële fase: Water : Acetonitril	ESI + (MRM)	LOQ: 0.25 µg/mL
Larmené-Beld <i>et al.</i> (2014) (23)	LC-MS/MS	Kolom: UPLC BEH C ₁₈ , 50 x 2.1 mm, 1.7 µm Mobiële fase: - <i>(geen extra info)</i>	ESI + (MRM)	LOQ: 1 mg/L
Jakob-Rodamer <i>et al.</i> (2014) (56)	LC-MS/MS	Kolom: Betasil C ₁₈ , 50 x 4.6 mm, 5 µm Mobiële fase: Acetonitril : 5 mM Ammoniumacetaat in water pH 7.0 (33:67)	ESI - (MRM)	LOQ: 0.01 µg/mL
Chabouni <i>et al.</i> (2015) (57)	UPLC-MS/MS	Kolom: Phenomenex Synergi Fusion RP18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm Mobiële fase: Elutiegradiënt a. Water met 4% mierenzuur b. Methanol met 4% mierenzuur	ESI + (SRM)	LOQ: 0.38 mg/L
Abdulla <i>et al.</i> (2017) (58)	HILIC UPLC-MS/MS	Kolom: Waters Acquity UPLC BEH Amide, 100 x 2.1 mm, 1.7 µm Mobiële fase: Acetonitril : 100 mM ammonium format (80:20, pH 6.5)	ESI + (SRM)	LOQ: 0.75 µg/mL
El-Najjar <i>et al.</i> (2018) (59)	UPLC-MS/MS	Kolom: Kinetex F5 met TMS endcapping, 50 x 2.1 mm, 2.6µm Mobiële fase: Elutiegradiënt a. Water met 2 mM ammoniumacetaat en 0.1% mierenzuur b. Methanol	ESI + (MRM)	LOQ: 0.1 mg/L
Rehm <i>et al.</i> (2020) (60)	2D HPLC-MS/MS	Kolom: Accucore XL C ₁₈ , 150 x 4.6 mm, 4µm Mobiële fase: Elutiegradiënt (binair) a. 10 mM ammoniumcarbonaat in water pH 8.0 met azijnzuur b. 10 mM ammoniumacetaat in 0.1% mierenzuur in water: Acetonitril (1:1) c. Acetonitril:isopropanol:aceton (1:1:1)	-	-
Decosterd <i>et al.</i> (2020) (61)	HPLC-MS/MS (multiplex)	Kolom: Acquity UPLC HSS T3 50 x 2.1 mm, 1.8µm Mobiële fase: Elutiegradiënt a. 10 mM ammoniumformiaat in ultrapuur water + 0.4% mierenzuur b. Acetonitril	ESI + (SRM)	LOQ: 0.1 µg/mL
Van Vooren <i>et al.</i> (2021) (22)	UHPLC-HRMS	Kolom: Accucore phenyl hexyl 100 x 2.1 mm, 2.6µm Mobiële fase: Lineaire gradiënt a. Ultrapuur water met 0.01% mierenzuur b. Methanol	Heated ESI - (eerste 2.2 min) Heated ESI + (nadien)	LOQ: 0.5 mg/L

ESI= electron spray ionization, LOD= limit of detection, LOQ= limit of quantification, HPLC= hoge druk vloeistofchromatografie, MRM= multiple reaction monitoring, MS/MS= tandem massaspectrometrie, SRM= selected reaction monitoring, UHPLC-HRMS= ultra-high pressure liquid chromatography high-resolution mass spectrometry

Attachment 3

Chromatogrammen, interne standaarden en retentietijden beschreven in de literatuur (22,51,54-56,58,59,61)

Referentie	Methode	Interne standaard	Chromatogram	Retentietijd	
Zhou <i>et al.</i> (2006) (51)	HPLC met UV detectie	Dicloxaciline- ¹³ C ₄		<ol style="list-style-type: none"> 1. Blanco plasma 2. Staal met 5 mg/L flucloxacilline 3. Plasmaconcentratie na 250 mg orale dosis flucloxacilline a= flucloxacilline b= interne standaard	6.5 min
Colin <i>et al.</i> (2013) (54)	LC-MS/MS	2H5-Phenoxy-methylpenicillin		3.35 min	
Sime <i>et al.</i> (2014) (55)	LC-MS/MS	Fluconazole		4.50 min	
Jakob-Rodamer <i>et al.</i> (2014) (56)	LC-MS/MS	Tolbutamide		1.19 min	
Abdulla <i>et al.</i> (2017) (58)	LC-MS/MS	Cefzoline		0.85 min	
El-Najjar <i>et al.</i> (2018) (59)	LC-MS/MS	Flucloxacillin- ¹³ C ₄ - ¹⁴ N natrium zout	-	2.69 min	
Decosterd <i>et al.</i> (2020) (61)	LC-MS/MS	Flucloxacillin- ¹³ C ₄ - ¹⁵ N		4.60 min	
Van Vooren <i>et al.</i> (2021) (22)	UHPLC-HRMS	Flucloxacillin- ¹³ C ₄		3.87 min	

(HP)LC= (hoge druk) vloeistofchromatografie, MS/MS= tandem massaspectrometrie

Attachment 4

Prijs voor TDM van flucloxacilline.

Literatuur (13)

€20/ test (verschillende beta-lactam antibiotica samen bepaald)

RIZIV (19,62)

Aanrekengegevens labogids UZ Gent	<u>Doseren van een antibioticum (Maximum 2) Klasse 15 (Urgentie)</u> <i>Cumulregel 75:</i> De verstrekkingen 548715 - 548726, 548273 - 548284, en 548435 - 548446 mogen onderling niet worden gecumuleerd. <i>Diagnoseregels 46:</i> volgende doseringen mogen enkel aangerekend worden in de context van therapeutische monitoring : cyclosporine A, methotrexaat, neuron specifiek enolase (NSE), vrij beta humaan choriongonadotrofine (vrij beta hCG), vrije alfa-ketens, weefsel polypeptide-antigen (TPA), carcino-embryonaal antigen (CEA), carcinoogeen antigen 15.3 (CA15.3), carcinoogeen antigen 19.9(CA19.9), carcinoogeen antigen 125 (CA125), carcinoogeen antigen 195 (CA195), carcinoogeen antigen 549 (CA549), cardiotonische heterosiden, dexamethasone, derivaten van anthracycline of cisplatinum, anti-arithmisch geneesmiddel, theofylline, anti-epileptisch geneesmiddel, plasmatische cafeïne bij zuigelingen, lithium in plasma en in de erythrocyten, thiopental, aminoglycoside of vancomycine, benzodiazepine en antibiotica .
Beschrijving	<i>Ambulant:</i> 548715 <i>Gehospitaliseerd:</i> 548726
B-waarde	B350
Coëfficiënt	€0,032268 (op 24/12/2020)
Honoraria 100%	€11,29 <i>Ambulant</i> - Ambulant 25% per akte: €2,82 - Onderaanneming 100%: €11,29 <i>Gehospitaliseerd</i> - Gehospitaliseerd 25% per akte: €2,82 - Onderaanneming 100%: €11,29
Prijs ⁵¹	<i>OAT:</i> 3 bloedafnames = €8.46 <i>TDM:</i> 1 bloedafname = €2.82

Aantal aanvragen voor TDM van flucloxacilline in Jessa Ziekenhuis van 2018 tot februari 2021:

OAT	4 aanvragen (waarbij telkens 3 TDM-analyses gebeurden)
TDM	3 aanvragen