

# De toegevoegde waarde van TDM bij de behandeling met beta- lactam antibiotica

Nynke Jager

Ziekenhuisapotheker – Klinisch Farmacoloog/post doc Antibiotica

KKGT discussiedag 20-04-2021

---

# Poll - 1

TDM moet standaard worden toegepast bij klinische patiënten die worden behandeld met beta-lactam antibiotica

- a. Ja
  - b. Alleen bij IC patiënten
  - c. Nee
- 
- d. Weet niet

---

# Voorwaarden TDM

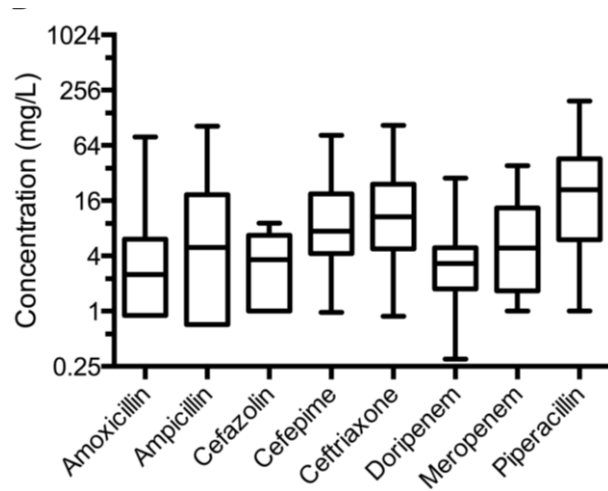
- Farmacologische respons niet op andere manier te meten
  - Grote variabiliteit PK
  - Streefwaarden bekend
  - Smal therapeutisch window (smaller dan PK variabiliteit)
  - Assay met korte turn-around time beschikbaar
-

---

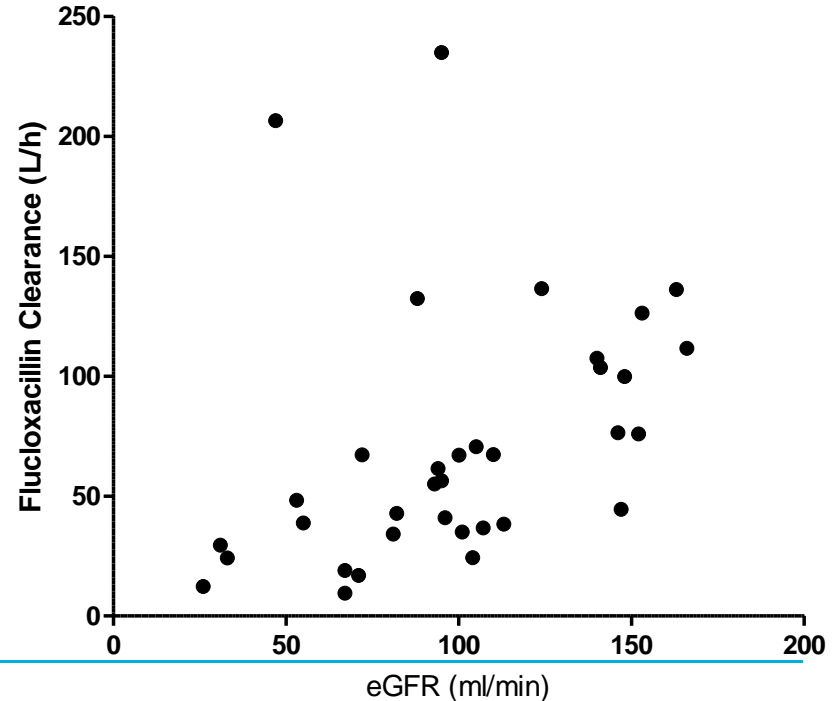
# Voorwaarden TDM

- Farmacologische respons niet op andere manier te meten
  - **Grote variabiliteit PK**
  - Streefwaarden bekend
  - Smal therapeutisch window (smaller dan PK variabiliteit)
  - Assay met korte turn-around time beschikbaar
-

# Variabiliteit PK



Dalspiegels; 361 IC patiënten  
NB. Factor 1.5-2 verschil in doseringen  
[Roberts et al, DALI studie, CID 2014](#)



35 IC patiënten  
[Jager et al, JAC 2020](#)

**Radboudumc**

---

# Voorwaarden TDM

- Farmacologische respons niet op andere manier te meten
  - Grote variabiliteit PK
  - **Streefwaarden bekend**
  - Smal therapeutisch window (smaller dan PK variabiliteit)
  - Assay met korte turn-around time beschikbaar
-

---

# Poll - 2

Welke streefwaarden voor *effectiviteit* hou je aan voor beta-lactam TDM?

- A. TDM monografie flucloxacilline: totale conc > 30mg/L
  - B. 100% fT>MIC
  - C. 100% fT>4-5x MIC
  - D. Intermitterende infusie: 100% fT>MIC; continue: 4-5x MIC
- 
- E. B of D, maar voor IC patiënten 100% fT>4-5x MIC
  - F. Anders
  - G. Weet niet

---

# Poll - 3

Welke streefwaarden voor *toxiciteit* hou je aan voor beta-lactam TDM?

A. Dalspiegels obv Imani, JAC 2017

Neurotox: piperacilline 361mg/L; meropenem 64mg/L; flucloxacilline 125mg/L

Nefrotox: piperacilline 453mg/L; meropenem 44mg/L

B. Geen

C. Anders

---

D. Weet niet



# Streefwaarden

## Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions

Lancet Infect Dis 2014;  
14: 498-509

Jason A Roberts, Mohd H Abdul-Aziz, Jeffrey Lipman, Johan W Mouton, Alexander A Vinks, Timothy W Felton, William W Hope, Andras Farkas,

Preclinical studies		Clinical studies		
<b>Time-dependent</b>				
Carbapenems	Maximum killing <sup>88</sup>	40% $T_{>MIC}$	Clinical cure <sup>39</sup>	75% $T_{>MIC}$ ; $C_{min}/MIC > 5$
	Resistance suppression <sup>90,91</sup>	$16 \times MIC$ ; $C_{min}/MIC > 6-2$	Microbiological cure <sup>37</sup>	54% $T_{>MIC}$
Cephalosporins	Maximum killing <sup>11</sup>	60-70% $T_{>MIC}$	Clinical cure <sup>32</sup>	100% $T_{>MIC}$
	Resistance suppression	..	Microbiological cure <sup>15,93</sup>	60-100% $T_{>MIC}$ ; 95% $T_{>4-3MIC}$
Penicillins	Maximum killing <sup>11</sup>	40-50% $T_{>MIC}$	Clinical cure	..
	Resistance suppression <sup>94</sup>	40-50% $T_{>MIC}$	Microbiological cure <sup>95</sup>	40-50% $T_{>MIC}$

## Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients

Drug Class	Patient Group	Target Exposure	Reference
Carbapenem	$C_{min}/MIC > 5$	Increased clinical and microbiologic cure in lower respiratory tract infections	(28)
Cephalosporins	100% $T_{>MIC}$	Increased microbiologic and clinical cure in serious infections	(29)

Nynke G. L. Jager, Reinier M. van Hest, Jeffrey Lipman, Fabio S. Taccone & Jason A. Roberts

Expert Review of Clinical Pharmacology 2016

Table 2. Summary of PK/PD indices associated with efficacy and toxicity and suggested targets for therapeutic drug monitoring.

Anti-infective	PK/PD index	PK/PD threshold for effectiveness	PK/PD threshold for toxicity
$\beta$ -lactams	$T_{>MIC}$	100% $T_{>MIC}$	Not clearly defined

Radboudumc

# Streefwaarden in de praktijk

J Antimicrob Chemother  
doi:10.1093/jac/dkz223

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

## An international, multicentre survey of $\beta$ -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units

Gloria Wong<sup>1</sup>, Alexander Brinkman<sup>2</sup>, Russell J. Benefield<sup>3</sup>, Mieke Carlier<sup>4,5</sup>, Jan J. De Waele<sup>5</sup>, Najoua El Helali<sup>6</sup>, Otto Frey<sup>2</sup>, Stephan Harbarth<sup>7</sup>, Angela Huttner<sup>7</sup>, Brett McWhinney<sup>8</sup>, Benoit Misset<sup>9,10</sup>, Federico Pegi<sup>11</sup>, Judit Preisenberger<sup>2</sup>, Michael S. Roberts<sup>12</sup>, Thomas A. Robertson<sup>12</sup>, Anka Roehr<sup>2</sup>, Fekade Bruck Sime<sup>12</sup>, Fabio Silvio Taccone<sup>13</sup>, Jacobus P. J. Ungerer<sup>8</sup>, Jeffrey Lipman<sup>1,14</sup> and Jason A. Roberts<sup>1,14\*</sup>

**Table 4.** List of PK/PD targets for dose adjustment adopted by selected ICUs

	PK/PD targets	Specific conditions
For dose increase	100% $fT_{>MIC}$ ( $n=5$ ) 100% $fT_{2-4 \times MIC}$ ( $n=1$ ) 50% $fT_{>4 \times MIC}$ ( $n=1$ ) 100% $fT_{>4 \times MIC}$ ( $n=2$ ) 40% $fT_{>4 \times MIC}$ ( $n=1$ ) 50% $fT_{>4 \times MIC}$ ( $n=1$ ) 70% $fT_{>4 \times MIC}$ ( $n=1$ )	intermittent bolus dosing continuous infusion for meropenem for piperacillin, aztreonam and cefuroxime for cefepime and ceftazidime
Threshold of potential toxicity for dose reduction	100% $fT_{10 \times MIC}$ ( $n=4$ ) 100% $fT_{8 \times MIC}$ ( $n=1$ ) 100% $fT_{6 \times MIC}$ ( $n=1$ ) 100% $fT_{4-5 \times MIC}$ ( $n=1$ ) steady-state concentration exceeding $2 \times$ maximum exposure expected in general population; e.g. piperacillin $>100$ mg/L ( $>32$ g/24 h in normal patients), meropenem $>32$ mg/L ( $>12$ g/24 h in normal patients) ( $n=1$ )	MIC for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> of the antibiotic continuous infusion in the presence of susceptible pathogens continuous infusion

%  $fT_{>x \times MIC}$ , percentage of the dosing period during which the free (unbound) concentration was x times the MIC for targeted pathogen.

# Streefwaarden - Recente studies (IC)

Referentie	Studie	N=	Bepaling	eindpunten	conclusie
Roberts et al, CID 2014	DALI	361	<u>Totale conc</u> : amoxicilline, ampicilline, cefepime, doripenem, meropenem, piperacilline <u>Vrije conc</u> : cefazoline, ceftriaxon	50% <i>fT</i> > MIC 100% <i>fT</i> > MIC 50% <i>fT</i> > 4xMIC 100% <i>fT</i> > 4xMIC	<b>50% en 100% <i>fT</i> &gt; MIC</b> geassocieerd met improved clinical outcome
Al-Shaer et al, JAC 2020		206	<u>Totale conc</u> : ampicilline, cefepime, cefazoline, ceftriaxon, meropenem, piperacilline	100% <i>fT</i> > MIC 100% <i>fT</i> > 4xMIC	<b>100% <i>fT</i> &gt; MIC</b> geassocieerd met better clinical outcome, shorter ICU stay, lower mortality and lower resistance
Abdulla et al, Crit Care 2020	EXPAT	147	<u>Totale conc</u> : amoxicilline, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefuroxim, meropenem	100% <i>fT</i> > MIC 100% <i>fT</i> > 4xMIC	<b>100% <i>fT</i> &gt; MIC</b> geassocieerd met korter ICU length of stay, NOT with 30-day survival.

---

# Streefwaarden toxiciteit

Retrospectief, 378 patiënten

Piperacilline 223, meropenem 94; flucloxacilline 61

Neurotox: piperacilline 361mg/L; meropenem 64mg/L; flucloxacilline 125mg/L

Nefrotox: piperacilline 453mg/L; meropenem 44mg/L (niet fluclox)

Hepatotoxiciteit: geen significante relatie

---

Geen vrije concentratie gemeten!

*J Antimicrob Chemother* 2017; **72**: 2891–2897  
doi:10.1093/jac/dkx209 Advance Access publication 10 July 2017

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

**Too much of a good thing: a retrospective study of  $\beta$ -lactam concentration–toxicity relationships**

Sahand Imani<sup>1,2</sup>, Hergen Buscher<sup>3,4</sup>, Debbie Marriott<sup>2,4</sup>, Sheridan Gentili<sup>5</sup> and Indy Sandaradura<sup>4,6\*</sup>

Radboudumc

---

# Voorwaarden TDM

- Farmacologische respons niet op andere manier te meten
  - Grote variabiliteit PK
  - Streefwaarden bekend
  - Smal therapeutisch window (smaller dan PK variabiliteit)
  - Assay met korte turn-around time beschikbaar
-

---

# Poll - 4

In 'mijn' laboratorium is het mogelijk om beta-lactamspiegels te meten voor de patiëntenzorg.

a. Ja

b. Nee

---

c. Weet niet

# Assay - KKG

J Antimicrob Chemother 2021; 76: 430-433  
doi:10.1093/jac/dkaa445 Advance Access publication 23 October 2020

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

First international quality control programme for laboratories measuring antimicrobial drugs to support dose individualization in critically ill patients

E. Wallenburg<sup>1,2</sup>, R. J. Brüggemann<sup>1,2</sup>, K. Asouit<sup>1</sup>, M. Teulen<sup>1</sup>, A. F. J. de Haan<sup>3</sup>, E. J. F. Franssen<sup>2,4</sup> and R. E. Aarnoutse<sup>1,2</sup>

Table 1. Measurements of QC samples, subdivided by antimicrobial drug and concentration level

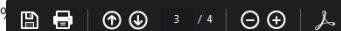
Drug	Number of measurements	Concentration level	Measured concentration relative to true value (%)	Absolute inaccuracy (%) <sup>a</sup>	Measurements with acceptable accuracy <sup>b</sup>		
					n	%	overall %
Ceftazidime	14	low	89 (69-160)	16 (4-60)	9	64	56
	11	high	85 (75-125)	20 (2-25)	5	45	
Ciprofloxacin	4	low	98 (74-98)	2 (2-26)	3	75	82
	7	high	88 (78-106)	12 (6-22)	6	86	
Flucloxacillin	10	low	96 (89-112)	7 (1-12)	10	100	100
	11	high	95 (80-101)	5 (1-20)	11	100	
Piperacillin	8	low	105 (69-6250)	11 (1-6150)	5	63	75
	12	high	106 (89-121)	10 (2-21)	10	83	
Tazobactam	3	low	107 (107-115)	7 (7-15)	3	100	88
	5	high	99 (82-125)	7 (0-25)	4	80	
Sulfamethoxazole	10	low	96 (80-112)	7 (0-20)	9	90	94
	8	high	97 (91-100)	3 (0-9)	8	100	
N-acetyl sulfamethoxazole	7	low	95 (86-114)	7 (0-14)	7	100	100
	6	high	96 (91-100)	4 (0-9)	6	100	
Trimethoprim	7	low	97 (73-1453)	27 (3-1353)	2	29	62
	6	high	91 (87-92)	9 (8-13)	6	100	

KKG 2019, antimicrobiële middelen II:  
11 NL labs

Data are presented as median (range) unless otherwise stated.

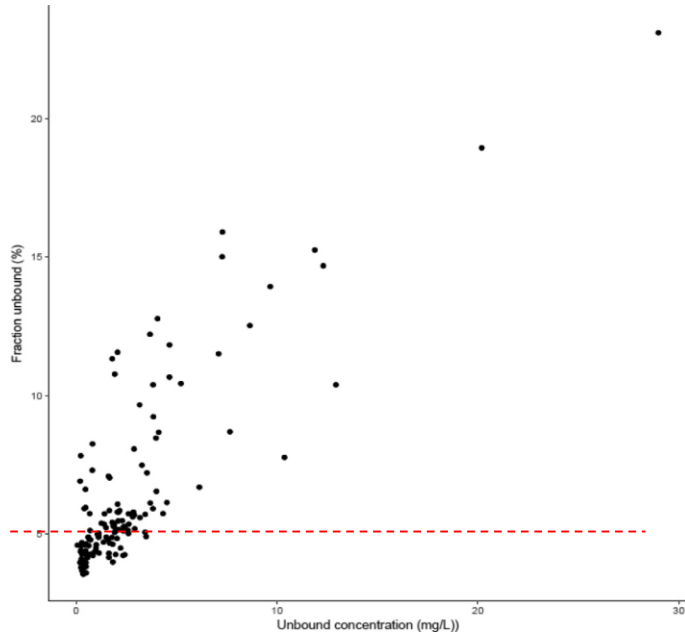
<sup>a</sup>Inaccuracy is the percentage bias from the true concentration, i.e. inaccuracy =  $(100 \times \text{measured concentration} / \text{true concentration}) - 100\%$ .

<sup>b</sup>Acceptable measurements are within the 80%-120%

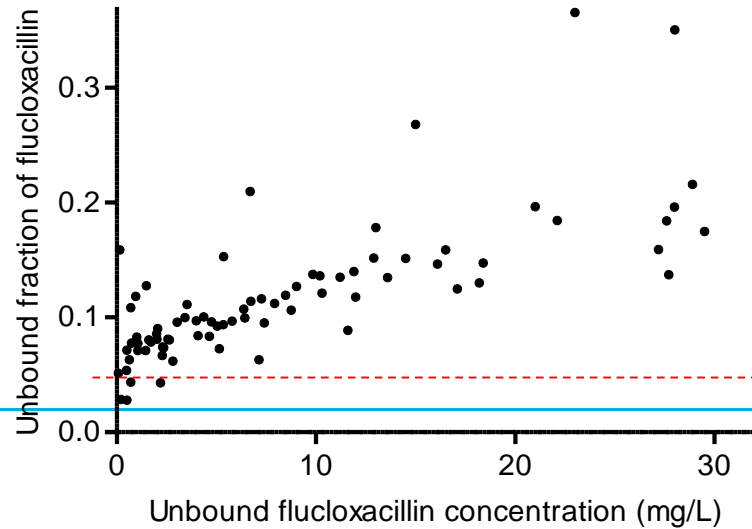


Radboudumc

# Assay – Totale vs vrije concentratie



30 niet-IC patiënten  
Wilkes et al, IJAA 2019



35 IC patiënten  
Jager et al, JAC 2020

**Radboudumc**



---

# Voorwaarden TDM

- Farmacologische respons niet op andere manier te meten
  - Grote variabiliteit PK
  - Streefwaarden bekend
  - Smal therapeutisch window (smaller dan PK variabiliteit)
  - Assay met korte turn-around time beschikbaar
-

---

# Samenvatting

- Streefwaarden?

Effectiviteit: geen consensus; 100%  $fT > MIC$  meest gebruikt (4xMIC voor CI?)

Toxiciteit: ? Imani?

- Assay?

Hoog eiwitgebonden: vrije concentratie meten! (zeker voor flucloxacilline)

---

# Poll – 5 (=poll 1 nog een keer)

TDM moet standaard worden toegepast bij klinische patiënten die worden behandeld met beta-lactam antibiotica

- a. Ja
  - b. Alleen bij IC patiënten
  - c. Nee
- 
- d. Weet niet

---

# TDM – toegevoegde waarde?

- Afwijkende kinetiek
- Moeilijk te behandelen pathogeen: hoge MIC
- Onverklaarde toxiciteit

*Let op: toestand patiënt (immuunsysteem, ernst infectie), plaats infectie*

---

---

# Vragen?

---

**Radboudumc**