

Antwoord en toelichting

Jaap Herderscheë, Caspar Hodiament



Het antwoord

Antwoord **b** is het door de toetsingscommissie beoogde antwoord.

Bespreking

Voor een effectieve behandeling zijn adequate concentraties van het antimicrobiële middel op de plek van de infectie noodzakelijk. Het acroniem ADME (absorptie, distributie, metabolisme, excretie) wordt gebruikt om de processen te beschrijven die de concentratie van een middel in het lichaam beïnvloeden [1]. Het concentratieverloop van een middel in de tijd is afhankelijk van de farmacokinetiek (PK). PK wordt vaak beschreven als “wat het lichaam doet met het middel” en wordt beïnvloed door factoren als: distributievolume, eiwitbinding en biologische beschikbaarheid. De relatie tussen de concentratie en het effect van het middel (op micro-organismen, op het lichaam) is de farmacodynamiek (PD). Ook wel bekend als “wat het middel doet met het lichaam”.

De relatie tussen PK en PD wordt uitgedrukt als PK/PD-index. De drie meest gebruikte indices zijn:

- 1) de totale blootstelling per tijdseenheid in relatie tot de MIC (AUC/MIC);
- 2) de maximale concentratie versus de MIC (C_{Max}/MIC);
- 3) de tijd dat de concentratie boven de MIC is (%T > MIC).

In deze formules wordt soms een ‘f’ gebruikt om te specificeren dat het om de vrije, actieve stof gaat. Welke index het effect van het middel het beste voorspelt is primair afhankelijk van twee eigenschappen, te weten:

- 1) concentratie-afhankelijkheid, met andere woorden of hogere concentraties met snellere afdoding gepaard gaan;
- 2) of er na blootstelling persisterende effecten zijn [1,2].

Met behulp van deze twee eigenschappen kunnen drie groepen gedefinieerd worden:

- 1) concentratie-afhankelijke werking;
- 2) concentratie-onafhankelijke werking zonder persisterende effecten;
- 3) concentratie-onafhankelijke werking met persisterende effecten.

Concentratie-onafhankelijk kan ook als tijdsafhankelijk worden gelezen. Deze drie groepen zullen wij in het vervolg van dit artikel toelichten.

Amsterdam UMC, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, dr. J. Herderscheë, aios medische microbiologie, dr. C. Hodiament, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: J. Herderscheë
(j.herderschee@amsterdamumc.nl).

Bij het interpreteren van PK/PD-indices is het belangrijk rekening te houden met de afwijkende PK bij kritisch-zieke patiënten ten opzichte van niet-kritisch zieke patiënten [3]. Indices en doseringen bepaald in de ene patiëntengroep kunnen dus niet zonder meer bij andere patiëntengroep gebruikt worden.

De werking van aminoglycosiden, daptomycine, fluorochinolonen en metronidazol is *concentratie-afhankelijk*. Daarnaast is er bij deze middelen sprake van persisterende effecten. Dat wil zeggen dat

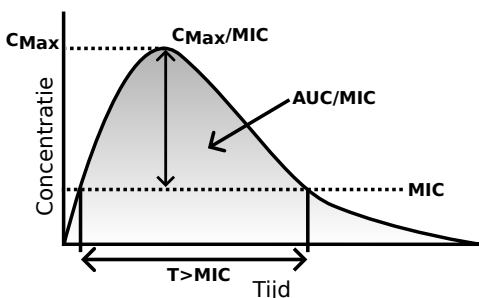
- 1) deze middelen bacteriën afdoden over een brede range van concentraties;
- 2) hogere concentraties de afdoding versnellen;
- 3) bacteriën een langdurige herstelperiode hebben na blootstelling aan het middel voordat zij weer kunnen groeien [2].

Voor deze groep middelen wordt meestal de C_{Max}/MIC of AUC/MIC gebruikt. De beste index is niet altijd eenduidig en er is niet altijd overeenkomst tussen diermodellen en data uit klinische studies [2]. Zo was in diermodellen de AUC/MIC de beste maat voor het effect van aminoglycosiden, terwijl dit in klinische trials de C_{Max}/MIC was [2]. De vraag is echter of dit daadwerkelijk de beste maat is, of de beste maat die met de data berekend kon worden [4]. Bij het kiezen van een doseringsschema moet naast het effect ook met bijwerkingen rekening gehouden worden. Zo is nefrotoxiciteit bij gentamicine gerelateerd aan te hoge dalspiegels; om nefrotoxiciteit te minimaliseren wordt gentamicine daarom eenmaal daags gedoseerd om een hoge maximale concentratie te combineren met een zo laag mogelijke dalspiegel [5]. Overigens zal bij

een eenmaaldaagse dosering de C_{Max}/MIC sterk gerelateerd zijn aan de AUC/MIC .

De groep waarbij het effect *concentratie-onafhankelijk* is *zonder langdurige effecten* omvat de bètalactamantibiotica. De werking is afhankelijk van de tijd dat de concentratie boven de MIC is ($\%T > MIC$) [1,2]. Het verhogen van de concentratie boven de MIC heeft een zeer beperkt effect, de bactericide werking is in de regel maximaal bij een concentratie van drie tot vijf keer de MIC [2]. Met uitzondering van ceftriaxon en ertapenem is de halfwaardetijd van de in Nederland veelgebruikte bètalactamantibiotica kort. Om concentraties onder de MIC te vermijden moet dus frequent gedoseerd worden (het beoogde antwoord op de toetsvraag) of via verlengde/continue infusie [6]. Zo voorkwam continue infusie van cefotaxim bij het grootste deel (meer dan 95 procent) van kritisch-zieke patiënten dalspiegels < 1 mg/l (het cefotaximbreekpunt voor Enterobacterales) terwijl spiegels < 1 mg/l wel optraden bij ongeveer 30 procent van de patiënten die cefotaxim via intermitterende infusie toegediend kregen [7,8]. Of er bij kritisch-zieke patiënten een indicatie is voor continue infusie van ceftriaxon is minder eenduidig [9]. Bij deze patiëntengroep is verlengde infusie van anti-pseudomonale penicillinen (grotendeels piperacilline/tazobactam) en continue infusie van carbapenems (grotendeels meropenem) ook geassocieerd met een lagere mortaliteit en wordt daarom ook aanbevolen door de Sepsis SWAB-richtlijn [10,11]. In de betreffende meta-analyse werd geen statistisch significant verschil gevonden voor cefalosporinen. Mogelijk heeft dit een methodologische oorzaak: er waren slechts vijf heterogene studies met 145 patiënten geïnccludeerd. Bij gebrek aan klinische uitkomstmaten voor andere klinische situaties worden deze resultaten in combinatie met PK/PD-data vaak geëxtrapolerd naar een algemene voorkeur voor verlengde/continue infusie van alle bètalactamantibiotica met een korte halfwaardetijd. Het is echter lastig om te beoordelen of dit ook altijd noodzakelijk is omdat harde data omtrent het te halen target veelal ontbreken. Dierexperimenten met wekedeleninfecties en pneumonieën suggereren dat het effect van bètalactamantibiotica in die situaties reeds maximaal is wanneer de concentratie 60 tot 70 procent van de tijd boven de MIC is [2]. Dit is echter niet zonder meer van toepassing op mensen of in andere klinische situaties. Zo werd in een klinische studie met ernstig

Figuur 1. Veelgebruikte PK/PD-indices (gereproduceerd uit referentie [1]).



zieke patiënten die behandeld werden met ceftazidim en cefepime vaker genezing gezien bij de groep waarbij de concentratie 100 procent van de tijd boven de MIC was dan bij de groep die dit target niet haalde (82 versus 32 procent) [12]. Een intuïtieve manier om hier naar te kijken is dat het beste target bepaald wordt door patiënteigenschappen, de verwekker en het ziektebeeld.

De laatste groep bevat alle middelen met een *concentratie-onafhankelijke werking waarbij er wel sprake is van langdurige na-effecten*. Dit is een grote groep middelen, met onder andere de macroliden, clindamycine, tetracyclinen, linezolid en vancomycine. Net als bij de bètalactamantibiotica heeft het verhogen van de concentratie van het middel slechts een beperkt effect op de afdoding [2]. De AUC/MIC is de meest gebruikte index binnen deze groep, maar is niet voor ieder middel in deze groep aangetoond [5]. Van bovenstaande middelen worden in de dagelijkse praktijk alleen vancomycine spiegels bepaald om de therapie te monitoren. Hierbij wordt een AUC/MIC-ratio met een target van ≥ 400 aanbevolen [13]. Bij een MIC van 1 mg/l is dit een AUC van ≥ 400 mg*h/l. Dit target is voornamelijk berekend op basis van retrospectieve studies bij patiënten met MRSA-bacteriëmiën, maar wordt in de praktijk ook gebruikt voor coagulase-negatieve stafylokokken (CNS'en) en andere (doorgaans) vancomycinegevoelige micro-organismen zoals enterokokken. Belangrijk hierbij is dat het EUCAST-breekpunt van CNS'en tweemaal hoger ligt dan van *S. aureus* (4 en 2 mg/l respectievelijk) [8]. Om een AUC/MIC van ≥ 400 te behalen voor een stafylokok met een vancomycine MIC van 2 mg/l zou de AUC 800 mg*h/l moeten zijn. Vanaf een AUC van 600 mg*h/l wordt het risico op nefrotoxiciteit echter al onacceptabel geacht. Er is dus weinig therapeutische breedte om de hogere targets na te streven [13].

Samenvattend kunnen antimicrobiële middelen op basis van twee eigenschappen in drie groepen ingedeeld worden: concentratie-afhankelijk, concentratie-onafhankelijk zonder persisterende effecten, en concentratie-onafhankelijk met persisterende effecten. Deze groepen corresponderen met de PK/PD-index die het effect het beste voorspelt. Het is belangrijk te beseffen dat veel van de beschikbare PK/PD-data uit diermodellen komen ("mice lie and monkeys exaggerate"). Ook zijn er voor veel combinaties van

patiëntengroep en ziektebeeld geen klinische studies gedaan om PK/PD-principes direct te verbinden aan klinische uitkomsten.

Referenties

1. Asin-Prieto E, Rodriguez-Gascon A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*. 2015; 21(5):319-29.
2. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(1):1-10; quiz 11-2.
3. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(6):498-509.
4. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(6):753-60.
5. Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. Seventh edition ed. 2017, Boca Raton: CRC Press.
6. Grupper M, Kuti JL, Nicolau DP. Continuous and Prolonged Intravenous beta-Lactam Dosing: Implications for the Clinical Laboratory. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29(4):759-72.
7. Aardema H, Bult W, Van Hateren K, et al. Continuous versus intermittent infusion of cefotaxime in critically ill patients: a randomized controlled trial comparing plasma concentrations. *J Antimicrob Chemother*. 2019; dkz463.
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. v14.0. 2024.
9. Garot D, Respaud R, Lanotte P, et al. Population pharmacokinetics of ceftriaxone in critically ill septic patients: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(5):758-67.
10. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(1):108-20.
11. Sieswerda E, Bax HI, Hoogerwerf JJ, et al. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for empirical antibacterial therapy of sepsis in adults. Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid. 2020.
12. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31(4):345-51.
13. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020; 77(11):835-64.