

# DOSERING EN THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) VAN ANTIBIOTICA: EEN RETROSPECTIEVE EVALUATIE

Jasmien Van de Wal

Masterproef in de opleiding Master in de Farmaceutische Zorg

Academiejaar: 2017 - 2018



# **DOSERING EN THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) VAN ANTIBIOTICA: EEN RETROSPECTIEVE EVALUATIE**

Jasmien Van de Wal

Masterproef in de opleiding Master in de Farmaceutische Zorg

Academiejaar: 2017 - 2018

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.  
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.  
Ghent University, Library, 2021.

## SAMENVATTING

**Inleiding:** Om de behandeling met aminoglycosiden en glycopeptiden te optimaliseren voor de patiënt, wordt *therapeutic drug monitoring* (TDM) uitgevoerd.

**Objectieven:** Het primaire objectief van deze thesis is het evalueren van de correctheid en adequaatheid van de dosering (saanpassing) en TDM praktijk bij aminoglycosiden en glycopeptiden. Ook wordt de prevalentie van sub- en suprathérapeutische dalspiegels van glycopeptiden in relatie tot de nierfunctie geëvalueerd. Tenslotte wordt gepeild naar de soort en frequentie van het advies omtrent TDM door een klinisch apotheker of het MIT.

**Methoden:** Deze observationele retrospectieve studie omvat gehospitaliseerde niet-kritieke volwassenen die behandeld worden met aminoglycosiden en/of glycopeptiden en niet-kritieke pediatrische patiënten die behandeld worden met amikacine en/of vancomycine. De bekomen resultaten worden geëvalueerd ten opzichte van de geïmplementeerde richtlijnen in het UZ Gent. Waar het klinisch relevant is, worden de resultaten geëvalueerd ten opzichte van de nieuwe richtlijn die werd geïmplementeerd in 2018.

**Resultaten:** Bij volwassenen wordt de dosering nog vaak incorrect ingesteld bij amikacine, gentamycine en vancomycine. Voor amikacine is een meerderheid van de piekspiegels subtherapeutisch en duurt het vijf dagen om de therapeutische piekspiegels te bereiken. Op basis van de nieuw geïmplementeerde richtlijn wordt het aantal dagen tot het bereiken van de daltarget gereduceerd van drie naar één. Bij tobramycine worden de nieuwe therapeutische piekspiegels moeilijker bereikt aangezien deze targets hoger liggen. De dalspiegels worden altijd bereikt. Bij vancomycine worden bij een correct oplaadschema respectievelijk 66,7% en 71,4% subtherapeutische spiegels bereikt bij gewone en ernstige infecties. Opvallend is dat bij beide infectietypes de target sneller wordt bereikt indien het oplaadschema als incorrect wordt beschouwd. Bij teicoplanine worden 66,7% en 91,3% subtherapeutische spiegels bereikt na een correct oplaadschema bij gewone en ernstige infecties. Indien het oplaadschema correct wordt ingesteld duurt het respectievelijk vijf en dertien dagen om de therapeutische targets te bereiken, wat onaanvaardbaar is. Bij kinderen behandeld met amikacine worden ook het meest subtherapeutische piekspiegels bereikt. De tijd tot het bereiken van de therapeutische piekspiegels reduceert van vier naar drie dagen ten opzichte van de nieuw te implementeren richtlijn. Bij vancomycine worden bij zowel PHO als NPHO subtherapeutische spiegels het meest bereikt. Zowel bij volwassenen als kinderen worden algemeen 50 – 80% van de plasmaspiegels afgenomen op het juiste moment. Tien à dertig procent van spiegels wordt nog te laat of niet afgenomen. De dosering wordt bij 40 à 70% aangepast op het juiste moment, bij 20 à 50% wordt dit niet uitgevoerd en bij een kleine fractie (1,5% – 5,6%) gebeurt dit te laat.

**Conclusie:** Verdere optimalisatie van dosering(saanpassing) en TDM van aminoglycosiden en glycopeptiden is vereist. Dit kan door middel van voldoende educatie van zorgverleners, verspreiding van de richtlijnen en verhoging van de frequentie van het advies door een klinisch apotheker of het MIT. Ook door de implementatie van een CPOE-systeem dat meldt aan verpleegkundigen wanneer een plasmaspiegel moet worden afgenomen, kan dit worden geoptimaliseerd. Ten slotte bestaat er een *Model-informed precision dosing*-tool om de dosering te individualiseren voor de patiënt. De impact van bovenstaande interventies moet in de toekomst in een vervolgonderzoek worden geëvalueerd.

## DANKWOORD

*Bij deze wil ik van de gelegenheid gebruik maken om een aantal mensen te bedanken die me hebben geholpen met het tot stand brengen van deze thesis.*

*Ten eerste wil ik mijn promotor, Prof. dr. apr. Barbara Claus, bedanken om me de kans te geven om mijn thesis uit te voeren in het Universitair Ziekenhuis van Gent. Dit was voor mij een zeer interessante en leerrijke ervaring.*

*Een groot woord van dank gaat uit naar mijn twee begeleiders dr. apr. Franky Buyle en dr. apr. Pieter De Cock. Bedankt voor het beantwoorden van al mijn vragen en voor jullie tijd en energie die jullie in deze thesis hebben gestoken.*

*Ook wil ik graag de andere farmacie-studenten die hun thesis uitvoerden in het UZ Gent bedanken voor de gezellige middagen en pauzemomenten.*

*Ten slotte wil ik graag mijn vrienden en familie bedanken voor de steun en hulp tijdens dit semester.*

# INHOUDSOPGAVE

<b>1</b>	<b>INLEIDING</b> .....	<b>1</b>
1.1	THERAPEUTIC DRUG MONITORING .....	1
1.1.1	Wat is therapeutische drug monitoring .....	1
1.1.2	De plaats van TDM in antimicrobiale stewardship programma's .....	2
1.2	FARMACOKINETIEK .....	2
1.2.1	Absorptie .....	3
1.2.2	Distributie .....	3
1.2.3	Eliminatie .....	3
1.2.4	Farmacokinetiek bij speciale patiëntenpopulaties .....	4
1.3	FARMACODYNAMIEK .....	4
1.4	AMINOGLYCOSIDEN .....	5
1.4.1	Farmacologie .....	5
1.4.2	TDM van aminoglycosiden .....	6
1.5	GLYCOPEPTIDEN .....	7
1.5.1	Farmacologie .....	7
1.5.2	TDM van glycopeptiden .....	10
<b>2</b>	<b>OBJECTIEVEN</b> .....	<b>11</b>
2.1	PROBLEEMSTELLING .....	11
2.2	DOELSTELLING .....	11
<b>3</b>	<b>METHODEN</b> .....	<b>12</b>
3.1	STUDIEDESIGN .....	12
3.2	PATIËNTENSELECTIE .....	12
3.3	GEGEVENSINZAMELING .....	13
3.4	DATAVERWERKING .....	13
3.5	DEFINITIES .....	15
<b>4</b>	<b>RESULTATEN</b> .....	<b>16</b>
4.1	AMIKACINE .....	16
4.2	TOBRAMYCINE .....	24
4.3	GENTAMYCINE .....	28



4.4	VANCOMYCINE.....	32
4.5	TEICoplanine.....	38
4.6	PREVALENTIE SUB- EN SUPRATHERAPEUTISCHE DALSPIEGELS BIJ GLYCOPEPTIDEN IN RELATIE TOT DE NIERFUNCTIE.....	42
<b>5</b>	<b>DISCUSSIE.....</b>	<b>43</b>
5.1	CORRECTHEID EERSTE INGESTELDE DOSERING.....	43
5.2	CORRECTHEID TDM EN ADEQUAATHEID EERSTE INGESTELDE DOSERING.....	44
5.3	CORRECTHEID EN ADEQUAATHEID DOSERINGSAAFPASSING.....	47
5.4	PREVALENTIE SUB - EN SUPRATHERAPEUTISCHE DALSPIEGELS BIJ GLYCOPEPTIDEN IN RELATIE TOT DE NIERFUNCTIE.....	48
5.5	SOORT EN FREQUENTIE ADVIES KLINISCH APOTHEKER EN MIT.....	49
5.6	VERBETERACTIES EN TOEKOMSPERSPECTIEVEN.....	49
5.7	STERKTES EN BEPERKINGEN VAN DE STUDIE.....	51
<b>6</b>	<b>CONCLUSIE.....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>LITERATUURLIJST.....</b>	<b>53</b>
	<b>BIJLAGE.....</b>	<b>I</b>

## LIJST MET GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ABG	Antibiotica Beleidsgroep
AUC	<i>Area under the curve</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology</i>
C <sub>max</sub>	Maximale concentratie na een eenheidsdosis
CPOE	<i>Computerised Provider Order Entry</i>
CRP	C – Reactief Proteïne
EPD	Elektronisch patiëntendosier
GFR	Glomerulaire filtratiesnelheid
IDSA	<i>Infectious Disease Society of America</i>
IQR	Interkwartiel range
MIC	Minimale inhiberende concentratie
MIT	Multidisciplinair infectieteam
MIPD	<i>Model-informed precision dosing</i>
MDD	<i>More-daily dosing</i>
MOS	Medicatie Order Set
MRSA	Methicilline-resistente Staphylococcus aureus
MRSE	Methicilline-resistente Staphylococcus epidermidis
NICU	Neonatale <i>Intensive Care Unit</i>
NPHO	Niet-pediatisch hemato-oncologische patiënt
ODD	<i>Once-daily dosing</i>
PD	Farmacodynamiek
PHO	Pediatisch hemato-oncologische patiënten
PK	Farmacokinetiek
T <sub>1/2</sub>	Eliminatiehalfwaardetijd
TDM	<i>Therapeutic drug monitoring</i>
T <sub>max</sub>	Tijd die nodig is om C <sub>max</sub> te bereiken
UZ	Universitair Ziekenhuis
Vd	Verdelingsvolume

# 1 INLEIDING

## 1.1 THERAPEUTIC DRUG MONITORING

### 1.1.1 Wat is therapeutic drug monitoring

*Therapeutic drug monitoring* (TDM) is het meten van geneesmiddelconcentraties in het bloed teneinde de dosis individueel te kunnen optimaliseren voor de patiënt. (1) Het doel van TDM bij anti-infectieuze geneesmiddelen is om de effectiviteit te verhogen, toxiciteit te verlagen, de therapietrouw na te gaan en antibioticaresistentie te reduceren. (1, 2) Om in aanmerking te komen voor TDM moet een geneesmiddel aan enkele standaardvoorwaarden voldoen. (Tabel 1.1)

**Tabel 1.1: Standaardvoorwaarden om TDM toe te passen bij geneesmiddelen (1-4)**

Standaardvoorwaarden TDM
<ul style="list-style-type: none"><li>- Goede correlatie tussen concentratie en effect</li><li>- Nauwe therapeutisch-toxische index</li><li>- Grote intervariabiliteit in farmacokinetiek</li><li>- Farmacologisch effect niet duidelijk waarneembaar</li><li>- Beschikbaarheid van een specifieke methoden om bloedstalen te analyseren</li></ul>

Na staalafname wordt gekeken of de gemeten concentratie zich tussen de therapeutische range van het geneesmiddel bevindt. Hierbij worden subtherapeutische en supratherapeutische spiegels liefst vermeden, om respectievelijk afwezigheid van therapeutisch effect en aanwezigheid van toxische effecten te voorkomen. Bij antibiotica leiden subtherapeutische spiegels tot snellere ontwikkeling van resistentie en een langere behandelingsduur. (5) Indien de concentratie zich buiten de therapeutische target bevindt, wordt de dosis aangepast in functie van de bekomen spiegels. (1, 3)

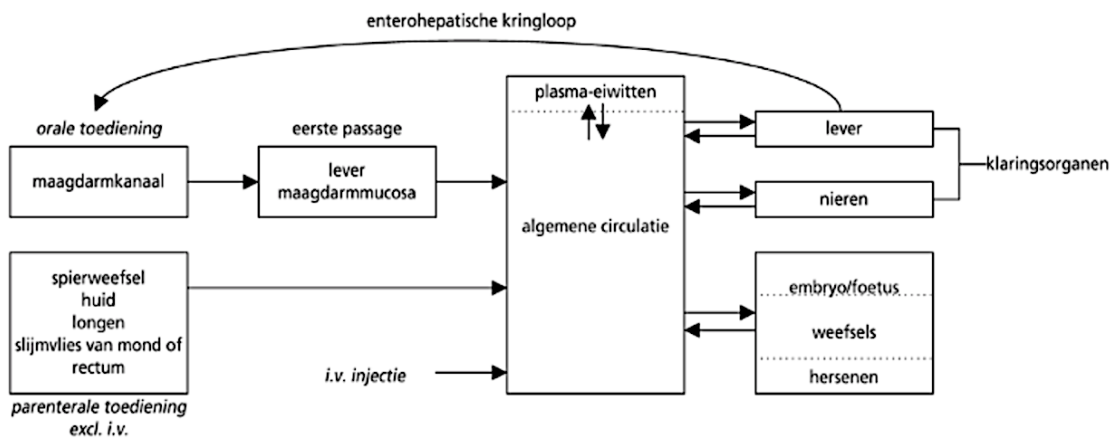
Daarnaast is een correcte interpretatie van deze resultaten met een goede kennis van farmacokinetiek belangrijk. (2, 3) Ook andere factoren zoals het tijdstip van staalafname, de toegediende dosis, de klinische toestand van de patiënt, de respons van de patiënt op het toegediende geneesmiddel en de gewenste concentratie die bereikt moet worden, worden in rekening gebracht tijdens de interpretatie. (3)

### 1.1.2 De plaats van TDM in antimicrobial stewardship programma's

Tegenwoordig worden meer *antimicrobial stewardship* programma's geïmplementeerd in ziekenhuizen. Volgens de *Infectious Disease Society of America* (IDSA) omvat de definitie van *antimicrobial stewardship* "optimalisatie van de indicatie, selectie, dosering, toedieningsroute en behandelingsduur om het therapeutisch effect te maximaliseren en toxiciteit en resistentie te verminderen." (6, 7) Dit *stewardship* programma is een multidisciplinaire samenwerking tussen verschillende zorgverleners zoals een infectioloog, klinisch microbioloog en klinisch apotheker. (6, 8-10) Zij bewaken het antibioticagebruik in het ziekenhuis om resistentie te minimaliseren. Dit kan door minder breedspectrum antibiotica onnodig te gebruiken en antibiotica specifiek tegen bepaalde micro-organismen te gaan toedienen. Zo wordt de kwaliteit van het antibioticagebruik en de klinische uitkomst van de patiënt geoptimaliseerd. (8-10) Andere interventies binnen het *antimicrobial stewardship* programma zijn het voorschrijven van een empirische therapie volgens de richtlijnen, het bezitten van een lijst met reserve antibiotica, het nemen van culturen om resistentie op te sporen, switch van intraveneuze medicatie naar orale toediening en optimalisatie van de antibiotica dosis o. a. met het gebruik van TDM. (8-11)

## 1.2 FARMACOKINETIEK

Bij het uitvoeren van TDM is kennis van de farmacokinetiek (PK) van het geneesmiddel belangrijk voor een correcte interpretatie. De farmacokinetiek beschrijft hoe het geneesmiddel zich na toediening gedraagt in ons lichaam ('Wat het lichaam doet met het geneesmiddel'). Hierbij wordt de concentratie voorgesteld in functie van de tijd. (2, 12, 13) Een overzicht van de farmacokinetische processen wordt weergegeven in Figuur 1.1.



**Figuur 1.1** Overzicht van de farmacokinetische processen in het lichaam. (14)

### 1.2.1 Absorptie

Nadat het antibioticum wordt toegediend, moet het getransporteerd worden naar de systemische circulatie. De hoeveelheid van het toegediend geneesmiddel die onveranderd de bloedcirculatie bereikt, is de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel. Deze is enkel 100% voor intraveneuze toedieningen. (13) Een andere belangrijke parameter voor absorptie is de  $T_{max}$ . Dit is de tijd die nodig is om de maximale concentratie ( $C_{max}$ ) na een eenheidsdosis te bereiken. (4, 13)

### 1.2.2 Distributie

Distributie is de verdeling van het geneesmiddel tussen enerzijds het centrale compartiment, de bloedcirculatie, en anderzijds het perifere compartiment, de weefsels en organen. De distributie wordt beschreven door het verdelingsvolume ( $V_d$ ). Dit is het theoretische volume dat in het lichaam wordt ingenomen door het geneesmiddel. (13) Het verdelingsvolume zal groter zijn voor lipofiele antibiotica omdat deze zich verdelen naar de weefsels, in tegenstelling tot hydrofiele antibiotica die voornamelijk in de systemische circulatie blijven. (15)

In het lichaam zijn plasmaproteïnen aanwezig waaraan het geneesmiddel kan binden. Deze proteïnebinding heeft ook een invloed op het verdelingsvolume omdat enkel de vrije fractie van het geneesmiddel actief is. De vrije fractie van het geneesmiddel zal dalen indien het geneesmiddel wordt gebonden aan proteïnen aanwezig in het plasma. Het geneesmiddel moet eerst in evenwicht staan tussen de gebonden en vrije fractie, voor het zich kan gaan verdelen naar de weefsels. (16-18)

### 1.2.3 Eliminatie

Tenslotte is er de eliminatie van het geneesmiddel uit het lichaam. Deze omvat zowel de metabolisatie als de excretie. Door middel van metabolisatie worden hydrofiele metabolieten gevormd die makkelijker worden geëxcreteerd. Het geneesmiddel kan ook onveranderd via de nieren worden geëlimineerd. De eliminatie wordt beschreven door de volgende parameters: de eliminatiehalfwaardetijd, de klaring en een eliminatieconstante. De eliminatiehalfwaardetijd ( $T_{1/2}$ ) is de tijd waarin de concentratie van het geneesmiddel wordt gehalveerd. De klaring is het plasmavolume dat uit het lichaam wordt verwijderd per tijdseenheid, terwijl de eliminatieconstante de

hoeveelheid geneesmiddel is die wordt uitgescheiden per tijdseenheid. (13) De klaring wordt ook beïnvloed door de binding aan plasmaproteïnen. Het geneesmiddel moet eerst loskomen van de plasmaproteïnen om in zijn vrije vorm geëlimineerd te worden. (17)

#### 1.2.4 Farmacokinetiek bij speciale patiëntenpopulaties

Een grote intervariabiliteit in farmacokinetiek wordt waargenomen bij patiënten op intensieve zorgen, pediatrie, geriatrie en patiënten met obesitas. De wijzigingen in farmacokinetiek bij deze populaties worden weergegeven in Tabel 1.2.

**Tabel 1.2 Overzicht van de farmacokinetische parameters bij speciale patiëntenpopulaties voor hydrofiële antibiotica (15, 19-24)**

	Intensieve zorgen	Pediatrie	Geriatricie	Obese patiënten
Absorptie	↓	↓	≈	↓
Vd <sup>a</sup>	↑	↑	↓	↑
Proteïnebinding	↓	↓	≈	≈
T <sub>1/2</sub> <sup>b</sup>	↑	≈ / ↑	↓	↑
Metabolisatie	↓	↓	↓ / ≈	≈
Klaring	↑ / ↓	↓	↓	↑ / ↓

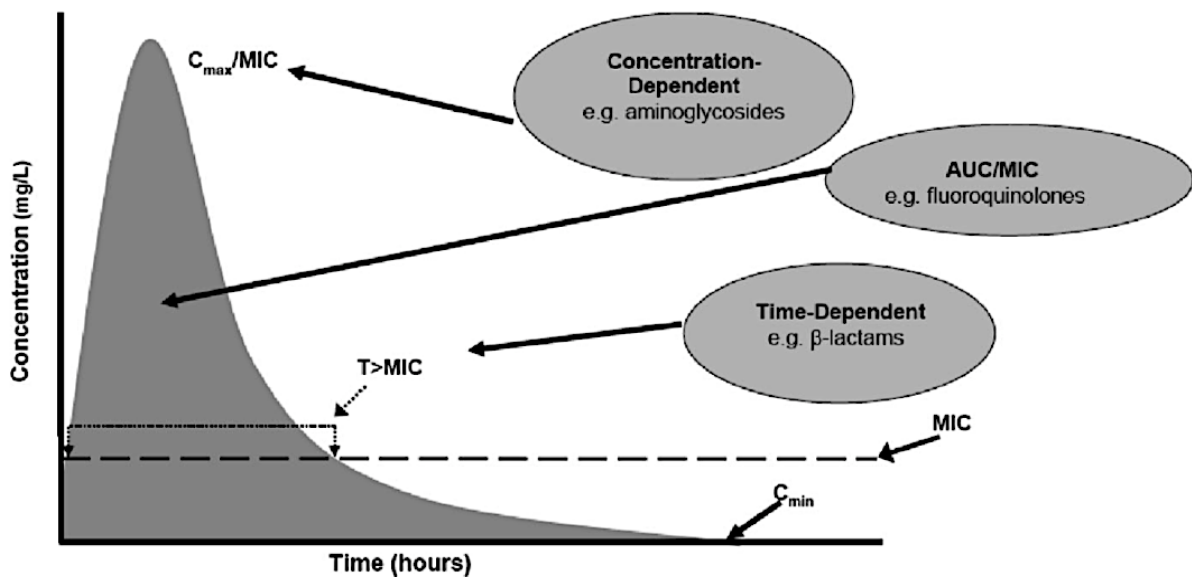
<sup>a</sup> Vd: verdelingsvolume

<sup>b</sup> T<sub>1/2</sub>: eliminatiehalfwaardetijd

### 1.3 FARMACODYNAMIEK

De farmacodynamiek (PD) beschrijft het therapeutisch effect in functie van de concentratie ('Wat het geneesmiddel doet met het lichaam'). Een belangrijke parameter voor bepaling van de gevoeligheid van het antibioticum tegen een bepaald micro-organisme is de minimale inhiberende concentratie (MIC). (12) Antibiotica worden ingedeeld in drie verschillende groepen volgens hun PK/PD-kenmerken. De eerste groep zijn de concentratieafhankelijke antibiotica. Hierbij moet de concentratie hoog genoeg zijn om een antibacterieel effect te bereiken. De belangrijkste PK/PD-parameter bij deze antibiotica is C<sub>max</sub>/MIC. Ze hebben een sterk post-antibiotisch effect, waardoor de groei van bacteriën nog steeds geïnhibeerd is wanneer de bloedconcentraties dalen tot onder de MIC. Deze antibiotica worden vaak eenmaal per dag toegediend, maar het is belangrijk om hierbij deze eenheidsdosis te optimaliseren om een voldoende hoge concentratie te bereiken. Bij de tweede groep, de tijdsafhankelijke-antibiotica,

is het belangrijk dat de ongebonden fractie van de antibiotica een voldoende lange tijd boven de MIC blijft ( $\mathcal{A} > \text{MIC}$ ). Hierbij resulteert het toedienen van een hogere dosis niet in een verhoogde antibacteriële activiteit. Door middel van een frequente toediening wordt de blootstellingsduur verlengd. Deze groep heeft geen post-antibiotisch effect. Tenslotte zijn er de tijds- en concentratieafhankelijke-antibiotica met een beperkt post-antibiotisch effect. Hierbij is het belangrijk om de volledige dagdosis te optimaliseren. De belangrijkste PK/PD-parameter is  $\text{AUC}_{24\text{h}}/\text{MIC}$ . De *area under the curve* (AUC) is de totaal geabsorbeerde hoeveelheid geneesmiddel. (2, 4, 12) De drie verschillende antibioticaklassen en hun PK/PD-parameters zijn weergegeven in Figuur 1.2. (15)



Figuur 1.2: Overzicht van de verschillende antibioticaklassen en hun PK/PD-parameters. (15)

## 1.4 AMINOGLYCOSIDEN

### 1.4.1 Farmacologie

Tot de geneesmiddelenklasse van de aminoglycosiden behoren onder andere gentamycine, tobramycine en amikacine. Deze inhiberen de bacteriële eiwitsynthese ter hoogte van de kleine 30S ribosomale subunit van de ribosomen. (25) Aminoglycosiden zijn hydrofiele, concentratie-afhankelijke antibiotica met een uitgesproken post-antibiotisch effect. (2, 15)

Aminoglycosiden zijn bactericide antibiotica en zijn werkzaam tegen Gram-negatieve micro-organismen en stafylokokken. Ze gaan de bacteriën afdoden waardoor de kans op therapeutisch succes toeneemt. (5, 25) Doordat ze

enkel werkzaam zijn tegen Gram-negatieve micro-organismen, worden ze vrij wel uitsluitend in combinatie gebruikt om een breder spectrum aan micro-organismen te bestrijden. Ook om een synergetisch effect te bekomen worden ze best in combinatie gebruikt. (25-27)

Ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij gebruik van aminoglycosiden zijn ototoxiciteit en nefrotoxiciteit. Ototoxiciteit leidt tot irreversibele stoornissen in de zintuigcellen van het gehoor en evenwichtsorgaan. De nefrotoxiciteit veroorzaakt een verminderde glomerulaire filtratie, dit is meestal reversibel. Beide bijwerkingen treden voornamelijk op bij accumulatie door langdurige toediening van hoge dosissen aminoglycosiden.(25, 27)

Aminoglycosiden vereisen een parenterale toediening wegens geringe opname via het gastro-intestinale stelsel. (25, 26) Omdat dit hydrofiele moleculen zijn, hebben ze een laag verdelingsvolume. De proteïnebinding is minimaal. (17) De aminoglycosiden worden gedeeltelijk of niet gemetaboliseerd en verlaten het lichaam grotendeels onveranderd via glomerulaire filtratie. (14) (Tabel 1.3)

Er bestaan twee soorten doseerregimes voor aminoglycosiden: *multiple-daily dosing* (MDD) en *once-daily dosing* (ODD). Bij MDD worden meerdere dosissen toegediend per dag. Bij ODD wordt een grotere dosis eenmaal daags toegediend. Vroeger werd vaak het MDD doseerregime gebruikt vanwege hun korte halfwaardetijd. (25) Tegenwoordig wordt ODD meer toegepast in ziekenhuizen omdat bewezen is dat hierbij de kans op toxische effecten gereduceerd is met een gelijkwaardig effectiviteit. Door één keer per dag een hogere dosis toe te dienen, worden hogere piekspiegels en lagere dalspiegels bereikt. Dit zorgt respectievelijk voor een verbeterd bactericid effect en een verminderd risico op nefrotoxiciteit door een verminderde accumulatie ter hoogte van de nieren. (5, 13, 25)

#### **1.4.2 TDM van aminoglycosiden**

TDM wordt systematisch toegepast indien aminoglycosiden worden toegediend aan een patiënt. De reden hiervoor is enerzijds om de toxische effecten van aminoglycosiden te reduceren, en anderzijds omdat deze antibiotica over een nauwe therapeutisch-toxische marge beschikken. Het toepassen van TDM bij gebruik van aminoglycosiden zorgt ervoor dat de dosis gemakkelijk kan worden aangepast wat leidt tot optimalisatie van het therapeutisch effect. (25, 29) Indien de behandeling met aminoglycosiden minder dan 48 uur duurt, is het niet vereist om TDM toe te passen. Bij een patiënt die langer wordt behandeld dan 48 uur, wordt TDM wel uitgevoerd en is een doelgerichte therapie aanbevolen. (5)



**Tabel 1.3: Overzicht van de PK/PD-eigenschappen van aminoglycosiden bij volwassenen. (14, 17, 28)**

	Amikacine	Gentamycine	Tobramycine
Vd (l/kg)	0,3	0,2 - 0,5	0,3
Proteïnebinding (%)	0 - 11	< 30	< 30
T <sub>1/2</sub> (h)	2 - 3	2 - 3	2,5 - 4
Metabolisatie	Geen	Beperkt, door conjugatie	Geen
Renale excretie (%)	94 - 98	30 - 100	80 - 90
Bactericied/ Bacteriostatisch	Bactericied	Bactericied	Bactericied
PK/PD-parameter	C <sub>max</sub> /MIC = 8 - 12	C <sub>max</sub> /MIC = 8 - 12	C <sub>max</sub> /MIC = 8 - 12
Targets voor TDM volwassen ODD <sup>a</sup>	Piek: 54 - 64 mg/l Dal: < 5 mg/l	Dal: < 1 mg/l	Piek: 25 - 35 mg/l Dal: < 1 mg/l
Targets voor TDM pediatrie ODD <sup>a</sup>	Piek: 54 - 64 mg/l Dal: < 1mg/l	Piek: 16 - 24 mg/l Dal: < 1 mg/l	Piek: 16 - 24 mg/l Dal: < 1 mg/l
Doseringschema volwassenen <sup>a</sup>	15 mg/kg ODD	3 mg/kg ODD	10 mg/kg ODD
Doseringschema pediatrie <sup>a</sup>	15 mg/kg ODD	5,1 mg/kg ODD	5,1 mg/kg ODD Mucopatiënten: 7,5 mg/kg

<sup>a</sup> Volgens de richtlijnen van het UZ Gent.

## 1.5 GLYCOPEPTIDEN

### 1.5.1 Farmacologie

Vancomycine en teicoplanine behoren tot de klasse van de glycopeptiden. Deze antibiotica inhiberen de celwandsynthese van bacteriën door inhibitie van de peptidoglycaansynthese. Door binding van een glycopeptiden aan de terminale D-alanyl-D-alanine van het precursorpeptide wordt de synthese van de celwand geremd. Zo wordt loslating van het transporteiwit van het pentapeptide verhinderd en inbouw op de polysacharidestreng in de celwand wordt tegengegaan. Door verstoring van de celwandsynthese zal de permeabiliteit van de membraan stijgen. Deze antibiotica hebben net zoals de aminoglycoside een bactericide werking. (30, 31)

Glycopeptiden zijn hydrofiele, tijds- en concentratie-afhankelijke antibiotica en hebben een beperkt post-antibiotisch effect. (2, 15) Om klinisch succes te bekomen voor een behandeling met vancomycine is de verhouding AUC<sub>24h</sub>/MIC bij voorkeur groter dan 400. Voor teicoplanine is deze bij voorkeur groter dan 750. In praktijk worden dalspiegels gebruikt als maat voor de AUC. (2, 32)

De meest voorkomende bijwerkingen die optreden bij het gebruik van glycopeptiden zijn, net zoals bij aminoglycosiden, nefro- en ototoxiciteit. (27) Ook allergische reacties kunnen voorkomen, zoals het *'red man syndrome'*. Dit syndroom wordt veroorzaakt door een te snelle toediening van vancomycine via een infuus waardoor roodverkleuring van de nek, het gezicht en het bovenlichaam optreed die gepaard kan gaan met jeuk. (27, 33)

Glycopeptiden zijn werkzaam tegen Gram-positieve stafylokokken, streptokokken en enterokokken. Ze worden beschouwd als reserve-antimicrobieel middel en worden toegediend bij behandeling van infecties veroorzaakt door methicilline-resistente stafylokokken (MRSA, MRSE). (34-36)

Net zoals de aminoglycosiden worden de glycopeptiden beperkt geabsorbeerd na orale toediening en wordt hierbij een parenterale toediening verkozen. Orale behandeling met glycopeptiden is enkel aangewezen bij pseudomembraneuze colitis veroorzaakt door *Clostridium difficile*. (26, 27) Het verdelingsvolume is laag omdat dit hydrofiele antibiotica zijn. Teicoplanine heeft een veel sterkere proteïnebinding dan vancomycine. (17) De glycopeptiden ondergaan een zeer geringe metabolisatie en worden vooral onveranderd renaal geëxcreteerd. (tabel 1.4.) (14)

Vancomycine kan op twee verschillende manieren worden toegediend. Enerzijds een continue toediening waarbij gestart wordt met een voldoende hoge ladingsdosis, onafhankelijk van de nierfunctie, gevolgd door een onderhoudsdosis die afhankelijk is van de nierfunctie van de patiënt. Anderzijds een intermitterende toediening waarbij vancomycine meerdere keren per dag wordt toegediend. (32, 35) Bij een continu infuus is een hoge ladingsdosis belangrijk om sneller therapeutische concentraties te bereiken. (37) (Figuur 1.3) Een continue toediening heeft een gelijkaardig therapeutisch effect als intermitterende toediening, maar toch beschikt deze over een aantal voordelen ten opzichte van deze laatstgenoemde. Zo is een continu infuus goedkoper en komt hierbij minder snel nefrotoxiciteit voor. Ook is het monitoren van de plasmaconcentraties bij een continu infuus eenvoudiger wat leidt tot een hogere kosteneffectiviteit. (35) Tenslotte wordt bij een continu infuus minder variabiliteit in plasmaspiegels waargenomen, waardoor minder subtherapeutische en toxische plasmaconcentraties worden bereikt. (Figuur 1.4) Extra aandacht moet gegeven worden aan de stabiliteit van het geneesmiddel in oplossing en de compatibiliteit met andere componenten aanwezig in deze oplossing. (32) Teicoplanine is minder nefrotoxisch dan vancomycine, maar heeft wel een gelijkaardige effectiviteit. Indien nefrotoxiciteit onder een vancomycinebehandeling wordt waargenomen bij de patiënt, kan er overgeschakeld worden op teicoplanine. Doordat teicoplanine over een lange halfwaardetijd beschikt, wordt een intermitterende toediening verkozen boven een continu infuus. Ook bij teicoplanine is de ladingsdosis zeer belangrijk. (38)

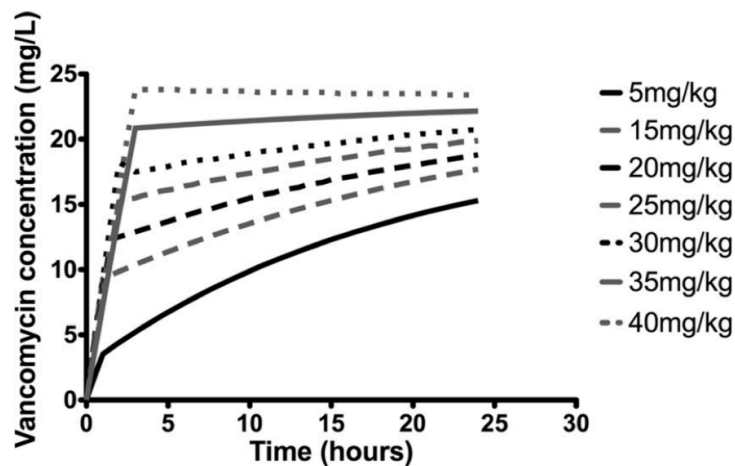
Tabel 1.4: Overzicht van de PK/PD-eigenschappen van glycopeptiden bij volwassenen. (14, 17)

	Vancomycine	Teicoplanine
Vd (l/kg)	0,4 - 0,9	0,9
Proteïnebinding (%)	30 - 60	90
T <sub>1/2</sub> (h)	5 - 11	100 - 170
Metabolisatie	Zeer gering	Gering (2 - 3%)
Renale excretie (%)	80 - 90	80
Bactericied/ Bacteriostatisch	Bactericied	Bactericied
PK/PD-parameter	AUC <sub>24h</sub> /MIC > 400	AUC <sub>24h</sub> /MIC > 750
Targets voor TDM volwassenen <sup>a</sup>		
- Gewone infectie	Dal: 20 - 25 mg/l	Dal 20 - 30 mg/l
- Ernstige infectie	Dal: 25 - 35 mg/l	Dal: > 30mg/l
Doseerschema volwassenen <sup>a</sup>	ladingsdosis over 2 uur Onderhoudsdosis over 24 uur	Dag 1: 1600 mg, dag 2: 800 mg, vanaf dag 3: 400 mg
Targets voor TDM pediatrie <sup>a</sup>	DAL: 10 - 15 mg/l	DAL: 20 - 30 mg/l bij septische artritits DAL: > 30 mg/l
Doseerschema pediatrie <sup>a</sup>	NPHO <sup>b</sup> : 15 mg/kg om de 6 uur PHO <sup>c</sup> : 20 mg/kg om de 6 uur	10 mg/kg om de 12 uur

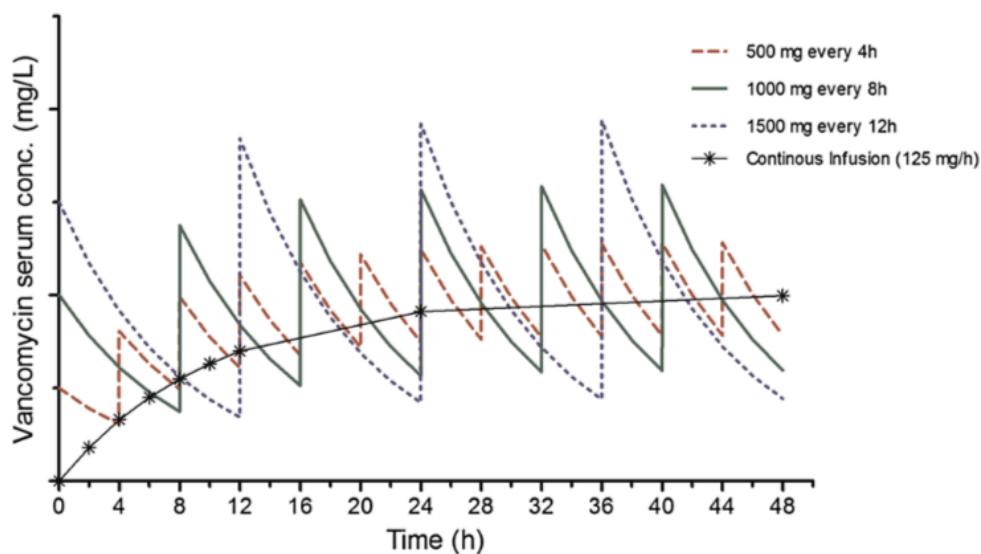
<sup>a</sup> volgens de richtlijnen van het UZ Gent.

<sup>b</sup> NPHO: Niet-pediatrie hemato-oncologische patiënten

<sup>c</sup> PHO: pediatrie hemato-oncologische patiënten



Figuur 1.3: Belang van een hoge ladingsdosis om sneller de therapeutische targets van vancomycine te bereiken. (37)



**Figuur 1.4: Verschil in plasmaconcentraties na continue en intermittente toediening. Bij continue toediening blijft de concentratie meer constant ten opzichte van intermittente toediening. (32)**

### 1.5.2 TDM van glycopeptiden

Het glycopeptide waarover het meest gekend is over TDM is vancomycine. TDM wordt hierbij toegepast om nefrotoxiciteit te voorkomen, het therapeutische effect te optimaliseren en resistentie ontwikkeling te vermijden. (34, 36) Indien de behandeling van vancomycine in combinatie met TDM wordt vergeleken met een behandeling zonder TDM, zal er een significante daling zijn in het voorkomen van nefrotoxiciteit. De reden hiervoor is mogelijks dat er minder suprathérapeutische dalspiegels bereikt worden door de vancomycine concentratie te monitoren. (34) Indien een daling van het antimicrobiële effect van vancomycine wordt waargenomen bij een patiënt, kan dit het gevolg zijn van het niet bereiken van de therapeutische dalconcentraties. Met behulp van TDM kan de dosis van de patiënt worden aangepast en zullen de geneesmiddelconcentraties in het bloed zich meer binnen de therapeutische dalrange bevinden, wat een positief effect heeft op het klinisch effect van vancomycine. (34)

Over teicoplanine is minder gekend over het gebruik van TDM. (2) Teicoplanine vertoont een gelijkaardige effectiviteit dan vancomycine, maar nefrotoxiciteit en andere bijwerkingen komen hier minder frequent voor. Met behulp van TDM kan de behandeling met teicoplanine worden geoptimaliseerd. Ondanks dat TDM vaak wordt toegepast om bijwerkingen te vermijden, zal TDM hier worden toegepast om het therapeutisch effect te optimaliseren. (38, 39)

## 2 OBJECTIEVEN

### 2.1 PROBLEEMSTELLING

Bloedspiegels worden gemeten tijdens de behandeling met aminoglycosiden en glycopeptiden om de effectiviteit te verhogen en toxische effecten en resistentie te vermijden. Om de behandeling met deze antibiotica te optimaliseren is het belangrijk dat TDM op een correcte manier wordt uitgevoerd. Internationale richtlijnen zijn opgesteld voor het correct hanteren van TDM, maar worden deze wel correct opgevolgd? Worden de gewenste targets bereikt met behulp van deze richtlijnen?

### 2.2 DOELSTELLING

Het primaire objectief van deze studie is evaluatie van de correctheid en adequaatheid van dosering(saanpassing) en TDM praktijk van aminoglycosiden en glycopeptiden bij gehospitaliseerde patiënten. Hierbij worden volgende eindpunten beoordeeld: de reden tot noodzaak van TDM, het correcte tijdstip en moment van staalafname, het aantal spiegels binnen de therapeutische range en het aantal subtherapeutische of toxische spiegels. Ook wordt de tijd tot de spiegel zich binnen de therapeutische range bevindt bestudeerd alsook de correctheid en adequaatheid van de doseringsaanpassing.

Als secundair objectief van deze thesis wordt de prevalentie van sub- en suprathérapeutische dalspiegels van glycopeptiden onderzocht in relatie tot de geschatte nierfunctie op dag één van de behandeling. Ten slotte wordt de soort en frequentie van advies omtrent dosering en TDM vanwege een klinisch apotheker en het multidisciplinair infectieteam (MIT) onderzocht met betrekking tot aminoglycosiden en glycopeptiden.

De evaluatie van TDM van antibiotica valt binnen de opdracht van de Antibiotica Beleidsgroep (ABG), dewelke tot doel heeft om het antibioticumgebruik binnen het ziekenhuis te optimaliseren. Op basis van de resultaten in deze studie, zullen de ziekenhuisrichtlijnen omtrent dosering en TDM van aminoglycosiden en glycopeptiden worden bijgestuurd waar nodig.

### 3 METHODEN

#### 3.1 STUDIEDESIGN

Deze studie betreft een observationele monocentrische retrospectieve studie waarbij gebruik gemaakt wordt van patiëntengegevens die reeds geregistreerd zijn in het elektronisch patiëntendossier (EPD) van het Universitair Ziekenhuis (UZ) Gent. Deze studie werd goedgekeurd door het Ethisch Comité van het UZ Gent (EC/2018/0601 en EC/2018/0602). (Bijlage 1)

#### 3.2 PATIËNTENSELECTIE

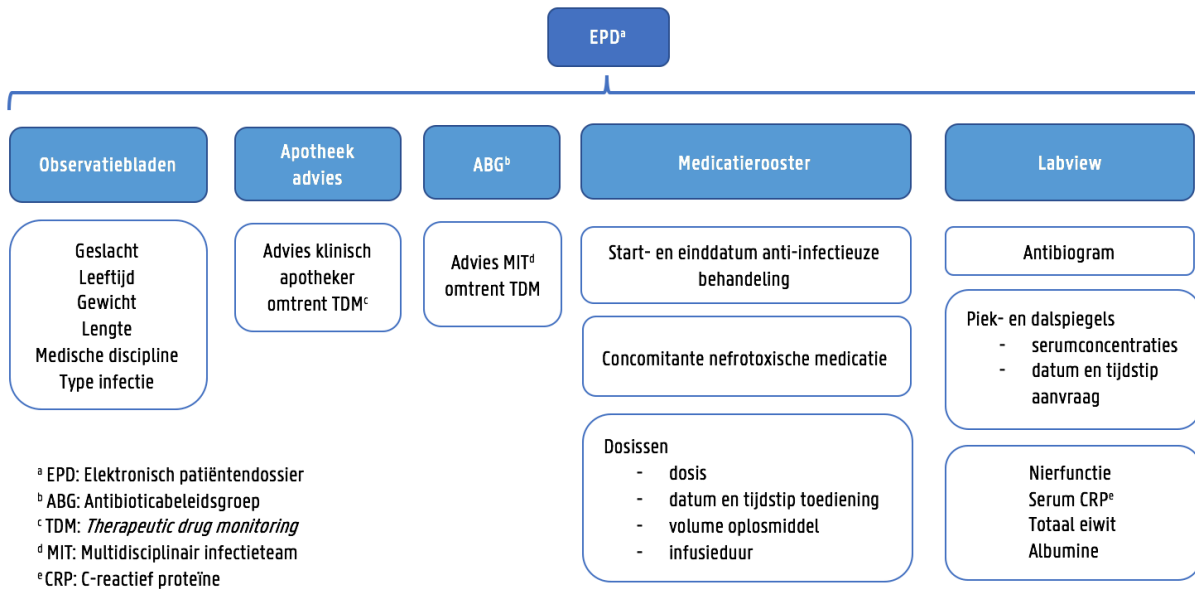
De studie omvat gehospitaliseerde niet-kritieke volwassenen die behandeld worden met aminoglycosiden (amikacine, gentamycine en tobramycine) en/of glycopeptiden (vancomycine en teicoplanine) en niet-kritieke pediatrische patiënten die behandeld worden met amikacine en/of vancomycine tussen 1 januari 2013 en 31 december 2017. Van deze groep patiënten wordt een query aangeleverd uit het apotheekbestand. Hieruit wordt een dataset samengesteld van maximum 50 patiënten per antibioticum voor zowel volwassenen als pediatrie waarbij de selectie gestart wordt vanaf de recentste behandeling.

De exclusiecriteria zijn:

- ambulante patiënten
- patiënten opgenomen op de afdeling intensieve zorgen
- nierdialyse patiënten
- profylactisch gebruik van deze antibiotica
- niet-intraveneuze toedieningen van deze antibiotica (vb. tobramycine oogdruppels, orale behandeling met vancomycine,...)
- een behandelingsduur van drie dagen of minder voor aminoglycosiden
- een behandelingsduur van twee dagen of minder voor glycopeptiden
- toediening via continu infuus bij kinderen
- kinderen jonger dan één maand

### 3.3 GEGEVENSINZAMELING

De patiëntgegevens worden verzameld via verschillende tabbladen in EPD. Een overzicht van de tabbladen en verzamelde gegevens is weergegeven in Figuur 3.1.



**Figuur 3.1: Overzicht van verzamelde gegevens via het elektronisch patiëntendossier (EPD).**

Voor volwassenen wordt de nierfunctie berekend met behulp van de *Chronic Kidney Disease Epidemiology*-formule (CKD-EPI). (40) Voor kinderen is dit door middel van de *revised* Schwartz formule. (41) (Zie bijlage 2) Het totaal eiwit, albumine en serum C-reactief proteïne (CRP) van elke patiënt wordt verzameld bij het begin van de behandeling. Het totaal eiwit en albumine worden enkel verzameld voor kinderen, terwijl serum CRP zowel voor volwassenen als voor kinderen wordt verzameld.

### 3.4 DATAVERWERKING

De verzamelde gegevens worden verwerkt met behulp van Microsoft Excel 2010. De bekomen resultaten worden geëvalueerd ten opzichte van de geïmplementeerde richtlijn van het UZ Gent op het moment van de behandeling. Waar het klinisch relevant is, worden de resultaten ook geëvalueerd ten opzichte van de nieuw te implementeren richtlijn. In bijlage wordt de nieuw te implementeren richtlijn gegeven met eveneens doseringen en targetconcentraties van de oude richtlijn. (zie bijlage 3)

Alle dosissen die werden toegediend aan de patiënt worden verzameld. Bij de eerste ingestelde dosering wordt gekeken of deze conform de richtlijnen is of niet.

De spiegelafnames die noodzakelijk zijn worden opgedeeld in drie categorieën: monitoring na eerste ingestelde dosering, hermonitoring na doseringsaanpassing of hermonitoring na maximum 7 dagen. Deze spiegelafnames worden ook geëvalueerd of deze op het juiste moment, te laat, te vroeg of niet worden afgenomen. Indien de spiegel te laat wordt afgenomen, wordt ook geregistreerd hoeveel dosissen te laat deze werd afgenomen.

Naast de spiegelafnames worden ook de serumconcentraties na de eerste ingestelde dosering geëvalueerd. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen toxische spiegels, subtherapeutische spiegels en spiegels binnen de therapeutische range. Indien toxische of subtherapeutische spiegels worden bereikt, wordt ook de afwijking ten opzichte van de therapeutische range berekend. Daarnaast wordt ook de tijd tot het bereiken van de therapeutische range geëvalueerd.

Afhankelijk van de bekomen spiegels wordt geverifieerd of een doseringsaanpassing noodzakelijk is. Dit is vereist wanneer subtherapeutische of toxische concentraties worden bereikt. Indien het noodzakelijk is om de dosering aan te passen, wordt gekeken of de dosering effectief wordt aangepast, of de dosering correct is aangepast volgens de richtlijnen en of de doseringsaanpassing op het juiste moment is uitgevoerd. De doseringsaanpassing kan op het juiste moment, te laat of niet uitgevoerd zijn. Na het aanpassen van de dosering wordt gekeken of de concentratie zich binnen de therapeutische range bevindt, toxisch of subtherapeutisch is. Indien de concentratie zich buiten de therapeutische range bevindt, wordt hier ook de afwijking tot de range ook berekend.

Voor het onderzoek van de prevalentie van sub- en supratherapeutische dalspiegel bij glycopeptiden in functie van de geschatte nierfunctie, wordt een onderscheid gemaakt tussen hyperklaarders, die we definiëren als patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) groter dan  $130 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , en mensen met een verminderde nierfunctie met een GFR van minder dan  $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Bij pediatrie is de waarde van hyperklaarders leeftijdsafhankelijk. Hierbij worden hyperklaarders gedefinieerd als de GFR die de normale waarden voor de leeftijd plus twee standaardafwijkingen overschrijdt. Deze waarden worden weergegeven in bijlage. (42) (zie bijlage 4)

Indien tijdens de behandeling een advies werd gegeven omtrent dosering en TDM door een klinisch apotheker of door het multidisciplinair infectieteam (MIT), wordt dit advies geclassificeerd in 3 categorieën: aanvraag TDM, aanvraag dosis aanpassing en aanvraag aanpassing doseringsinterval. Daarnaast wordt ook nagegaan of dit advies geïmplementeerd werd.



### 3.5 DEFINITIES

Voor de start van het onderzoek worden enkele definities opgesteld om een uniforme evaluatie te kunnen uitvoeren.

- De correctheid is het evalueren of de dosering(saanpassing) en TDM conform de richtlijn is of niet.
- De adequaatheid is het evalueren of de ingestelde dosering (correct/incorrect) leidt tot therapeutische spiegels.
- De eerste ingestelde dosering wordt als incorrect beschouwd indien de dosis of het dosisinterval incorrect is.
- De eerste ingestelde dosis wordt als incorrect beschouwd indien deze meer dan 10% afwijkt van de dosis die volgens de richtlijnen moet worden toegediend.
- Voor teicoplanine wordt het oplaadschema als de eerste ingestelde dosering beschouwd. Dit is 1600mg op dag 1, 800mg op dag 2 en 400mg op dag 3.
- Voor vancomycine wordt de oplaaddosis gevolgd door de onderhoudsdosis als de eerste ingestelde dosering beschouwd.
- De plasmaspiegels na de eerste ingestelde dosering zijn niet evalueerbaar indien geen spiegel werd afgenomen na de eerste ingestelde dosering of deze te vroeg werd afgenomen.
- De tijd tot het bereiken van therapeutische targets is niet evalueerbaar indien geen enkele spiegel werd afgenomen tijdens de behandeling.
- Een afgenomen spiegel wordt als te laat afgenomen beschouwd indien het moment van afname minstens 1 dosis te laat is ten opzichte van de richtlijnen.
- Meerdere spiegels op hetzelfde tijdstip of op dezelfde dag (bij eenmaal daagse toediening) worden als een overbodige spiegelafname beschouwd. Alsook piekspiegels bij glycopeptiden en gentamycine.
- De noodzaak tot doseringsaanpassing wordt beschouwd als niet evalueerbaar indien geen enkele spiegel werd afgenomen tijdens de behandeling of indien deze te vroeg werd afgenomen.
- Indien de dosering wordt aangepast, terwijl dit niet noodzakelijk is omdat de serumconcentraties binnen de therapeutische range liggen, wordt deze als overbodig beschouwd.

## 4 RESULTATEN

### 4.1 AMIKACINE

Voor amikacine worden bij volwassenen 57 behandelingsepisodes opgenomen in de studie met een mediane behandelingsduur van zeven dagen. Bij kinderen worden 87 behandelingsepisodes geëvalueerd met een mediane behandelingsduur van zeven dagen. (Tabel 4.1) Bij volwassenen en kinderen zijn de meest frequente infecties waartegen amikacine wordt opgestart respectievelijk pneumonie (31,6%) en neutropene koorts (88,5%). (Tabel 4.1S)

**Tabel 4.1: Patiëntkarakteristieken - amikacine volwassenen en kinderen**

	VOLWASSENEN	KINDEREN
Aantal patiënten	50	50
- Mannen (%)	36 (72,0)	21 (42,0)
- Vrouwen (%)	14 (28,0)	29 (58,0)
Aantal behandelingsepisodes	57	87
Mediaan leeftijd, in jaren (IQR)	54,5 (39,0 - 66,0)	10,1 (2,9 - 13,7)
Mediaan gewicht, in kg (IQR)	63,5 (56,0 - 75,8)	28,2 (12,7 - 41,6)
Mediaan behandelingsduur, in dagen (IQR)	7,0 (5,0 - 15,0)	7,0 (5,0 - 8,0)
Nierfunctie (CKD-EPI), eGFR in ml/min/1,73m <sup>2</sup>		
- Mediaan (IQR)	102,3 (74,5 - 122,87)	-
Nierfunctie (Schwartz), eGFR in ml/min/1,73m <sup>2</sup>		
- Mediaan (IQR)	-	139,9 (120,5 - 157,9)
Totaal eiwit <sup>a</sup> , in g/l - Mediaan (IQR)	-	61,0 (55,5 - 65,0)
Albumine <sup>a</sup> , in g/l - Mediaan (IQR)	-	39,0 (35,0 - 42,0)
Serum CRP <sup>a</sup> , in g/l - Mediaan (IQR)	53,5 (26,6 - 126,3)	32,6 (10,5 - 68,0)

<sup>a</sup> Verzameld tijdens begin van de behandeling

Bij volwassenen wordt de dosering 37 (64,9%) keer correct ingesteld volgens de richtlijn van 2014 – 2017 en 31 (54,4%) keer volgens de richtlijn van 2018. Bij kinderen wordt de dosering zestien (18,4%) keer correct ingesteld volgens de oude richtlijn en 80 (92,0%) doseringen worden correct ingesteld volgens de nieuwe richtlijn. (Tabel 4.2S) Bij volwassenen is de infusietijd elf (19,3%) keer correct, bij kinderen is de infusietijd correct bij 87 (100,0%) behandelingen. (Tabel 4.3S)

De plasmaspiegels die bereikt worden na het toedienen van de eerste ingestelde dosering bij volwassenen worden opgedeeld volgens correctheid van de eerste ingestelde dosering ten opzichte van beide richtlijnen. Indien de dosering correct wordt toegediend volgens de richtlijn van 2014 – 2017, vallen twaalf (32,4%) dalspiegels onder de

toxische *cut-off*. Negen (24,3%) subtherapeutische piekspiegels worden bereikt en 28 (75,7%) piekspiegels zijn niet evalueerbaar omdat geen piekspiegel werd afgenomen na de eerste ingestelde dosering. Indien de dosering correct wordt ingesteld ten opzicht van de richtlijn 2018, wordt 21 (67,7%) keer de daltarget bereikt. Acht (35,8) piekspiegels zijn subtherapeutisch en 23 (74,2%) piekspiegels worden niet afgenomen. (Tabel 4.2)

**Tabel 4.2: Spiegels na eerste ingestelde dosering – amikacine volwassenen**

	Target 2014-2017 <sup>a</sup> Dal: < 1 mg/l	Target 2018 <sup>c</sup> Dal: < 5 mg/l	Piek: 54 – 64 mg/l
<b>Dosering volgens richtlijn 2014 – 2017<sup>a</sup></b>	<b>n<sup>d</sup> = 57 (%)</b>		<b>n<sup>d</sup> = 57 (%)</b>
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>n<sup>d</sup> = 37 (64,9)</b>		<b>n<sup>d</sup> = 37 (64,9)</b>
Binnen therapeutische range	12 (32,4)		-
Subtherapeutische spiegel	n.v.t.		9 (24,3)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	n.v.t.	24,3 (16,5 – 26,4)
Toxische spiegel	12 (32,4)		n.v.t.
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	1,8 (0,4 – 3,4)		-
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>	13 (35,2)		28 (75,7)
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>n<sup>d</sup> = 20 (35,1)</b>		<b>n<sup>d</sup> = 20 (35,1)</b>
Binnen therapeutische range	9 (45,0)		1 (5,0)
Subtherapeutische spiegel	n.v.t.		7 (35,0)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	n.v.t.	7,5 (2,7 – 13,4)
Toxische spiegel	4 (20,0)		n.v.t.
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	4 (3,8 – 5,4)		-
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>	7 (35,0)		12 (60,0)
<b>Dosering volgens richtlijn 2018<sup>c</sup></b>		<b>n<sup>d</sup> = 57 (%)</b>	<b>n<sup>d</sup> = 57 (%)</b>
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>		<b>n<sup>d</sup> = 31 (54,4)</b>	<b>n<sup>d</sup> = 31 (54,4)</b>
Binnen therapeutische range		21 (67,7)	-
Subtherapeutische spiegel		n.v.t.	8 (25,8)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	n.v.t.	-	23,6 (16,1 – 26,9)
Toxische spiegel		-	n.v.t.
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>		-	-
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>		10 (32,3)	23 (74,2)
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>		<b>n<sup>d</sup> = 26 (45,6)</b>	<b>n<sup>d</sup> = 26 (45,6)</b>
Binnen therapeutische range		11 (42,3)	1 (3,8)
Subtherapeutische spiegel		n.v.t.	8 (30,8)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	n.v.t.	-	9,8 (5,3 – 20,45)
Toxische spiegel		5 (19,2)	n.v.t.
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>		3,9 (0,6 – 4,5)	-
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>		10 (38,5)	17 (65,0)

<sup>a</sup> Evaluatie volgens de geldende richtlijn.

<sup>b</sup> Niet evalueerbaar indien geen spiegel werd afgenomen na de eerste ingestelde dosering of deze te vroeg werd afgenomen.

<sup>c</sup> Evaluatie volgens de nieuw te implementeren richtlijn.

<sup>d</sup> n = aantal behandelingsepisodes

Indien bij kinderen de dosering correct wordt ingesteld volgens de oude richtlijn zijn dertien (81,3%) piekspiegels subtherapeutisch. Indien de dosering correct wordt ingesteld volgens de nieuwe richtlijn, bereiken veertien (17,5%) piekspiegels de therapeutische range en 58 (72,5%) piekspiegels zijn subtherapeutisch. (Tabel 4.3)

**Tabel 4.3: Spiegels na eerste ingestelde dosering – amikacine kinderen**

	DALSPIEGEL < 1 mg/l	PIEKSPIEGEL 54 - 64 mg/l
<b>Dosering volgens richtlijn 2014 – 2017<sup>a</sup></b>	<b>n<sup>d</sup> = 87 (%)</b>	<b>n<sup>d</sup> = 87 (%)</b>
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>n = 16 (18,4)</b>	<b>n = 16 (18,4)</b>
Binnen therapeutische range	15 (93,8)	1 (6,2)
Subtherapeutische spiegel	n.v.t.	13 (81,3)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	18,9 (9,2 – 28,2)
Toxische spiegel	-	n.v.t.
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>	1 (6,2)	2 (12,5)
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>n = 71 (81,6)</b>	<b>n = 71 (81,6)</b>
Binnen therapeutische range	69 (97,2)	14 (19,7)
Subtherapeutische spiegel	n.v.t.	50 (70,4)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	14,1 (6,1 – 18,7)
Toxische spiegel	1 (1,4)	n.v.t.
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	3,5	-
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>	1 (1,4)	1 (1,4)
<b>Dosering volgens richtlijn 2018<sup>c</sup></b>	<b>n<sup>d</sup> = 87 (%)</b>	<b>n<sup>d</sup> = 87 (%)</b>
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>n = 80 (92,0)</b>	<b>n = 80 (92,0)</b>
Binnen therapeutische range	77 (96,3)	14 (17,5)
Subtherapeutische spiegel	n.v.t.	58 (72,5)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	13,5 (6,3 – 19,4)
Toxische spiegel	1 (1,2)	n.v.t.
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	3,5 (-)	-
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>	2 (2,5)	3 (3,8)
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>n = 7 (8,0)</b>	<b>n = 7 (8,0)</b>
Binnen therapeutische range	7 (100,0)	1 (14,3)
Subtherapeutische spiegel	n.v.t.	5 (71,4)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	21 (16,8 – 29,2)
Toxische spiegel	-	n.v.t.
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	-
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>	-	-

<sup>a</sup> Evaluatie volgens de geldende richtlijn

<sup>b</sup> Niet evalueerbaar indien geen spiegel werd afgenomen na de eerste ingestelde dosering of deze te vroeg werd afgenomen.

<sup>c</sup> Evaluatie volgens de nieuw te implementeren richtlijn

<sup>d</sup> n = aantal behandelingsepisodes

Tabel 4.4 geeft een overzicht van het aantal dagen tot het bereiken van therapeutische targets bij volwassenen. Hierbij zijn het aantal dagen en het aantal verschillende doseerregimes die vermeld worden steeds de mediaanwaarde. Indien de eerste dosering correct wordt ingesteld volgens de richtlijn 2014-2017, wordt zestien (43,3%) keer de therapeutische daltarget bereikt na drie dagen. De daltarget wordt negentien (61,3%) keer bereikt na één dag indien de dosering correct wordt ingesteld volgens de richtlijn 2018. Bij een correcte dosering volgens de richtlijn van 2014-2017 wordt de therapeutische piekspiegel vier (10,8%) keer bereikt. De therapeutische piekspiegel wordt vijf (16,1%) keer bereikt na correcte dosering volgens de richtlijn van 2018. Het aantal dagen tot de therapeutische piekspiegels bereikt worden is gelijk voor dosering volgens beide richtlijnen. (Tabel 4.4)

Bij kinderen worden de dalspiegels doorgaans altijd bereikt na één dag en één verschillend doseerregime. Indien de dosering correct wordt ingesteld volgens de richtlijn van 2014 – 2017, worden de gewenste piekspiegels zes (37,5%) keer bereikt na vier dagen. Indien de dosering incorrect is volgens dezelfde richtlijn bereiken 36 (50,7%) spiegels de therapeutische range en hierbij duurt het minder lang om deze te bereiken. Indien de dosering correct wordt ingesteld volgens de richtlijn van 2018, bereiken 39 (48,8%) piekspiegels na drie dagen en twee verschillende doseerregimes de therapeutische range. (Tabel 4.5)

De reden tot noodzaak van TDM is hetzelfde voor dal- en piekspiegels aangezien beide moeten worden afgenomen bij behandeling met amikacine. De voornaamste reden tot noodzaak van TDM is het hermonitoren na aanpassing van de dosering zowel bij volwassenen (49,4%) als kinderen (59,1%). (Tabel 4.6) Van het aantal spiegels die noodzakelijk zijn om te monitoren bij volwassenen worden 84 (50,6%) dalspiegels afgenomen op het juiste moment, terwijl 106 (63,8%) piekspiegels niet worden afgenomen. Bij kinderen worden de dal- en piekspiegels respectievelijk 140 (63,6%) en 176 (80,0%) keer afgenomen op het juist moment. (Tabel 4.7)

Bij volwassenen en kinderen is het respectievelijk 145 (64,4%) en 208 (80,3%) keer noodzakelijk om de dosering aan te passen. Bij volwassenen wordt de dosering 43 (53,8%) keer correct aangepast, bij pediatrie is dit 126 (97,0%) keer. Bij volwassenen wordt de doseringsaanpassing 77 (49,0%) keer niet uitgevoerd, terwijl dit wel noodzakelijk was. Bij kinderen wordt de dosering 120 (58,5%) keer aangepast op het juiste moment. (Tabel 4.8) Bij volwassenen worden 42 (51,9%) toxische dalspiegels bereikt na doseringsaanpassing. De piekspiegels zijn 52 (64,2%) keer niet evalueerbaar omdat geen spiegel werd afgenomen na het aanpassen van de dosering. Bij kinderen wordt de

therapeutische dalspiegel 66 (50,4%) keer bereikt. Na doseeraanpassing worden 73 (55,7%) subtherapeutische piekspiegels bereikt. (Tabel 4.9)

**Tabel 4.4: Aantal dagen tot bereiken therapeutische targets – amikacine volwassenen**

Doseringsrichtlijn	DALSPIEGEL		PIEKSPIEGEL
	Target 2014 – 2017 <sup>a</sup> < 1 mg/l	Target 2018 <sup>c</sup> < 5 mg/l	54 – 64 mg/l
<b>Dosering volgens richtlijn 2014 – 2017<sup>a</sup></b>			
1 <sup>ste</sup> ingestelde dosering correct	n <sup>d</sup> = 37 (%)		n <sup>d</sup> = 37 (%)
<b>Target niet bereikt (%)</b>	<b>9 (24,3)</b>		<b>6 (16,2)</b>
<b>Target bereikt (%)</b>	<b>16 (43,3)</b>		<b>4 (10,8)</b>
- Aantal dagen tot bereiken target			
o Mediaan, in dagen (IQR)	3,0 (1,0 – 3,0)	n.v.t.	5,0 (4,5 – 6,0)
- Aantal verschillende doseerregimes			
o Mediaan, in doseerregimes (range)	1,5 (1,0 – 4,0)		2,0 (1,0 – 4,0)
<b>Niet evalueerbaar<sup>b</sup></b>	<b>12 (32,4)</b>		<b>27 (73,0)</b>
1 <sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect	n <sup>d</sup> = 20 (%)		n <sup>d</sup> = 20 (%)
<b>Target niet bereikt (%)</b>	<b>5 (25,0)</b>		<b>5 (25,0)</b>
<b>Target bereikt (%)</b>	<b>11 (55,0)</b>		<b>6 (30,0)</b>
- Aantal dagen tot bereiken target			
o Mediaan, in dagen (IQR)	5,0 (3,5 – 5,0)	n.v.t.	4,5 (3,0 – 7,0)
- Aantal verschillende doseerregimes			
o Mediaan, in doseerregimes (range)	2,0 (1,0 – 4,0)		2,0 (1,0 – 3,0)
<b>Niet evalueerbaar<sup>b</sup></b>	<b>4 (20,0)</b>		<b>9 (45,0)</b>
<b>Dosering volgens richtlijn 2018<sup>c</sup></b>	Target 2014 – 2017 <sup>a</sup> < 1 mg/l	Target 2018 <sup>c</sup> < 5 mg/l	54 – 64 mg/l
1 <sup>ste</sup> ingestelde dosering correct		n <sup>d</sup> = 31 (%)	n <sup>d</sup> = 31 (%)
<b>Target niet bereikt (%)</b>		<b>1 (3,2)</b>	<b>3 (9,7)</b>
<b>Target bereikt (%)</b>		<b>19 (61,3)</b>	<b>5 (16,1)</b>
- Aantal dagen tot bereiken target			
o Mediaan, in dagen (IQR)	n.v.t.	1,0 (1,0 – 2,5)	5,0 (4,5 – 5,0)
- Aantal verschillende doseerregimes			
o Mediaan, in doseerregimes (range)		1,0 (1,0 – 3,0)	2,0 (1,0 – 3,0)
<b>Niet evalueerbaar<sup>b</sup></b>		<b>11 (35,5)</b>	<b>23 (74,2)</b>
1 <sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect		n <sup>d</sup> = 26 (%)	n <sup>d</sup> = 26 (%)
<b>Target niet bereikt (%)</b>		<b>6 (23,1)</b>	<b>6 (23,1)</b>
<b>Target bereikt (%)</b>		<b>15 (57,7)</b>	<b>7 (26,9)</b>
- Aantal dagen tot bereiken target			
o Mediaan, in dagen (IQR)	n. v. t.	4,0 (2,5 – 6,0)	5,0 (3,5 – 7,0)
- Aantal verschillende doseerregimes			
o Mediaan, in doseerregimes (range)		1,5 (1,0 – 4,0)	2,0 (2,0 – 4,0)
<b>Niet evalueerbaar<sup>b</sup></b>		<b>5 (19,2)</b>	<b>13 (50,0)</b>

<sup>a</sup> Evaluatie volgens de geldende richtlijn

<sup>b</sup> Niet evalueerbaar indien geen spiegel werd afgenomen tijdens de behandeling

<sup>c</sup> Evaluatie volgens de nieuw te implementeren richtlijn

<sup>d</sup> n = aantal behandelingsepisodes

Tabel 4.5: Aantal dagen tot therapeutische targets bereikt worden – amikacine kinderen

Dosering volgens richtlijn 2014 – 2017 <sup>a</sup>	DALSPIEGEL < 1 mg/L	PIEKSPIEGEL 54 – 64 mg/L
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>n<sup>d</sup> = 16 (18,4)</b>	<b>n<sup>d</sup> = 16 (18,4)</b>
Target niet bereikt (%)	-	9 (56,3)
Target bereikt (%)	15 (93,8)	6 (37,5)
- Aantal dagen tot bereiken target		
o Mediaan, in dagen (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	4,0 (3,0 – 5,0)
- Aantal verschillende doseerregimes		
o Mediaan, in doseerregimes (range)	1,0 (1,0 – 1,0)	2,5 (2,0 - 5,0)
<b>Niet evalueerbaar<sup>b</sup></b>	<b>1 (6,2)</b>	<b>1 (6,2)</b>
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>n<sup>d</sup> = 71 (81,6)</b>	<b>n<sup>d</sup> = 71 (81,6)</b>
Target niet bereikt (%)	-	34 (47,9)
Target bereikt (%)	70 (98,6)	36 (50,7)
- Aantal dagen tot bereiken target		
o Mediaan, in dagen (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	3,0 (2,0 – 5,5)
- Aantal verschillende doseerregimes		
o Mediaan, in doseerregimes (range)	1,0 (1,0 – 1,0)	2,0 (1,0 – 7,0)
<b>Niet evalueerbaar<sup>b</sup></b>	<b>1 (1,4)</b>	<b>1 (1,4)</b>
Dosering volgens nieuwe richtlijn 2017 <sup>c</sup>	DALSPIEGEL < 1 mg/L	PIEKSPIEGEL 54 – 64 mg/L
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>n<sup>d</sup> = 80 (92,0)</b>	<b>n<sup>d</sup> = 80 (92,0)</b>
Target niet bereikt (%)	-	39 (48,8)
Target bereikt (%)	78 (97,5)	39 (48,8)
- Aantal dagen tot bereiken target		
o Mediaan, in dagen (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	3,0 (2,0 – 5,0)
- Aantal verschillende doseerregimes		
o Mediaan, in doseerregimes (range)	1,0 (1,0 – 1,0)	2,0 (1,0 – 7,0)
<b>Niet evalueerbaar<sup>b</sup></b>	<b>2 (2,5)</b>	<b>2 (2,5)</b>
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>n<sup>d</sup> = 7 (8,0)</b>	<b>n<sup>d</sup> = 7 (8,0)</b>
Target niet bereikt (%)	-	4 (57,1)
Target bereikt (%)	7 (100,0)	3 (42,9)
- Aantal dagen tot bereiken target		
o Mediaan, in dagen (IQR)	1,0 (1,0 – 1,0)	5,0 (3,5 – 6,0)
- Aantal verschillende doseerregimes		
o Mediaan, in doseerregimes (range)	1,0 (1,0 – 1,0)	3,0 (2,0 – 7,0)
<b>Niet evalueerbaar<sup>b</sup></b>	<b>-</b>	<b>-</b>

<sup>a</sup> Evaluatie volgens de geldende richtlijn

<sup>b</sup> Niet evalueerbaar indien geen spiegel werd afgenomen tijdens de behandeling

<sup>c</sup> Evaluatie volgens de nieuw te implementeren richtlijn

<sup>d</sup> n = aantal behandelingsepisodes

Soms wordt de behandeling ondersteund door adviezen die gegeven worden door een klinisch apotheker of het MIT. Bij volwassenen worden er acht adviezen gegeven door een klinisch apotheker en negen door het MIT. Dit advies betreft vooral de uitvoering van TDM. Ook bij kinderen wordt TDM het meest geadviseerd, dit gebeurt enkel door een klinisch apotheker. (Tabel 4.4S)

**Tabel 4.6: Reden tot noodzaak TDM<sup>a</sup> – amikacine volwassenen en kinderen**

	<b>VOLWASSENEN</b> n <sup>b</sup> = 166	<b>KINDEREN</b> n <sup>b</sup> = 220
Monitoring van de eerste ingestelde dosering	57 (34,3)	87 (39,5)
Hermonitoring na doseringsaanpassing	82 (49,4)	130(59,1)
Hermonitoring na maximum zeven dagen	27 (16,3)	3 (1,4)

<sup>a</sup> Voor zowel dal- als piekspiegels

<sup>b</sup> n = aantal keer noodzaak tot monitoring

**Tabel 4.7: Noodzaak en correctheid TDM – amikacine volwassenen en kinderen**

	<b>VOLWASSENEN</b>	<b>KINDEREN</b>
<b>Aantal afgenomen dalspiegels</b>	<b>n = 204</b>	<b>n = 187</b>
<b>Aantal keer noodzaak tot monitoring</b>	<b>n = 166 (%)</b>	<b>n = 220 (%)</b>
- Op juiste moment afgenomen	84 (50,6)	140 (63,6)
- Te laat	25 (15,1)	9 (4,1)
→ Aantal dosissen te laat		
○ <i>Mediaan (IQR)</i>	1 (1-2)	1 (1-2)
- Te vroeg	1 (0,6)	-
- Niet afgenomen	56 (33,7)	71 (32,3)
<b>Overbodige spiegel</b>	<b>15</b>	<b>5</b>
<b>Aantal afgenomen piekspiegels</b>	<b>n = 91</b>	<b>n = 245</b>
<b>Aantal keer noodzaak tot monitoring</b>	<b>166 (%)</b>	<b>220</b>
- Op juiste moment afgenomen	35 (21,1)	176 (80,0)
- Te laat	25 (15,1)	26 (11,8)
→ Aantal dosissen te laat		
○ <i>Mediaan (IQR)</i>	2 (1-3)	1 (1-1)
- Te vroeg	-	-
- Niet afgenomen	106 (63,8)	18 (8,2)
<b>Overbodige spiegel</b>	<b>-</b>	<b>1</b>



**Tabel 4.8: Noodzaak en correctheid doseringsaanpassing<sup>a</sup> – amikacine volwassenen en kinderen**

	VOLWASSENEN	KINDEREN
<b>Noodzaak tot doseringsaanpassing</b>	<b>n = 225</b>	<b>n = 258</b>
- Ja	145 (64,4)	208 (80,3)
- Nee	64 (28,5)	47 (17,8)
- Niet evalueerbaar <sup>b</sup>	16 (7,1)	3 (1,9)
<b>Doseringsaanpassing uitgevoerd</b>	<b>n = 157</b>	<b>n = 205</b>
- Ja	80 (51,0)	130 (63,4)
- Nee	77 (49,0)	75 (36,6)
○ Waarvan behandeling gestopt	11 (14,3)	17 (22,7)
<b>Doseringsaanpassing correct uitgevoerd</b>	<b>n = 80</b>	<b>n = 130</b>
- Ja	43 (53,8)	126 (97,0)
- Nee	23 (28,8)	-
- overbodige aanpassing	14 (17,4)	4 (3,0)
<b>Moment van doseringsaanpassing</b>	<b>n = 157</b>	<b>n = 205</b>
- Juist moment	63 (40,1)	120 (58,5)
- Te laat aangepast	3 (2,0)	6 (2,9)
○ <i>Mediaan (range)</i>	<i>1 (1 – 3)</i>	<i>1 (1 – 5)</i>
- Niet uitgevoerd	77 (49,0)	75 (36,6)
- Overbodige aanpassing	14 (8,9)	4 (2,0)

<sup>a</sup> Evaluatie enkel volgens de geldende richtlijn (richtlijn 2014 – 2017)

<sup>b</sup> Niet evalueerbaar indien geen spiegels werden afgenomen tijdens de behandeling of deze te vroeg werd afgenomen.

**Tabel 4.9: Plasmaspiegels na doseringsaanpassing<sup>a</sup> – amikacine volwassenen en kinderen**

VOLWASSENEN		
	DALSPIEGEL	PIEKSPIEGEL
	n <sup>b</sup> = 81 (%)	n <sup>b</sup> = 81 (%)
Binnen therapeutische range	26 (32,1)	11 (13,6)
Subtherapeutische spiegel	n.v.t.	18 (22,2)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	<i>8,9 (5,4 – 16,6)</i>
Toxische spiegel	42 (51,9)	n.v.t.
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	<i>1,3 (0,6 – 3,2)</i>	-
Niet evalueerbaar <sup>c</sup>	13 (16,0)	52 (64,2)
KINDEREN		
	DALSPIEGEL	PIEKSPIEGEL
	n <sup>b</sup> = 131	n <sup>b</sup> = 131 (%)
Binnen therapeutische range	66 (50,4)	21 (16,1)
Subtherapeutische spiegel	n.v.t.	73 (55,7)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	<i>9,9 (6,0 – 16,8)</i>
Toxische spiegel	2 (1,5)	n.v.t.
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	<i>0,9 (0,5 – 1,2)</i>	-
Niet evalueerbaar <sup>c</sup>	63 (48,1)	37 (28,2)

<sup>a</sup> Evaluatie enkel volgens de geldende richtlijn (richtlijn 2014 – 2017)

<sup>b</sup> n = aantal doseringsaanpassingen

<sup>c</sup> Niet evalueerbaar indien geen spiegel meer werd afgenomen na doseringsaanpassing.

## 4.2 TOBRAMYCINE

Voor tobramycine worden 62 behandelingsepisodes van volwassenen opgenomen in de studie met een mediane behandelingsduur van 9,5 dagen. (Tabel 4.10) Een tobramycine-behandeling wordt 62 (100,0%) maal opgestart tegen een respiratoire infectie bij mucoviscidose. (Tabel 4.5S)

**Tabel 4.10: Patiëntkarakteristieken – tobramycine volwassenen**

	<b>VOLWASSENEN</b>
Aantal patiënten	35
- Mannen (%)	21 (60,0)
- Vrouwen (%)	14 (40,0)
Aantal behandelingsepisodes	62
Mediaan leeftijd, in jaren (IQR)	26,0 (21,5 – 31,0)
Mediaan gewicht, in kg (IQR)	58,0 (52,8 – 63,3)
Nierfunctie (CKD-EPI), eGFR in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	
- Mediaan (IQR)	125,4 (112,3 – 135,6)
Mediaan behandelingsduur, in dagen (IQR)	9,5 (7,0 – 4,0)
Serum CRP <sup>a</sup> , in g/l – Mediaan (IQR)	15,9 (6,3 – 36,3)

<sup>a</sup> verzameld tijdens begin van de behandeling

Volgens de doseringsrichtlijn van 2014 -2017 worden 45 (72,6%) doseringen correct ingesteld. Volgens de richtlijn van 2018 zijn elf (17,7%) doseringen correct. (Tabel 4.6S) Bij dosering volgens beide richtlijnen liggen alle (100,0%) dalspiegels, ongeacht de correctheid van de dosering, binnen de therapeutische dalrange na de eerste ingestelde dosering. Bij een correct dosering volgens de oude richtlijn worden 27 (60,0%) therapeutische piekspiegels bereikt en zestien (35,6%) subtherapeutische spiegels. Bij een correcte dosering volgens de nieuwe richtlijn worden acht (72,7%) subtherapeutische spiegels bereikt. (Tabel 4.11)

In Tabel 4.12 wordt een overzicht gegeven van het aantal dagen tot therapeutische plasmaspiegels worden bereikt. In wat volgt, zijn het aantal dagen en het aantal verschillende doseerregimes die vermeld worden steeds de mediaanwaarde. De dalspiegels worden bereikt na één dag en met één verschillend doseerregime ongeacht de richtlijn of de correctheid van dosering. De piekspiegels bereiken bij 38 (84,5%) van de behandelingen de target na twee dagen en met één verschillend doseerregime, indien de eerste ingestelde dosering correct wordt ingesteld volgens de richtlijn van 2014-2017. Indien de eerste ingestelde dosering correct wordt ingesteld volgens de richtlijn van 2018, wordt de target drie (27,3%) maal bereikt na één dag en met één doseerregime. Bij acht (72,7%) behandelingen wordt de target niet bereikt.

Tabel 4.11: Plasmaspiegels na eerste ingestelde dosering – tobramycine volwassenen

	DALSPIEGEL	PIEKSPIEGEL	
	< 1 mg/l	Target 2014-2017 16 – 24mg/l	Target 2018 25 – 35 mg/l
<b>Dosering volgens richtlijn 2014 - 2017<sup>a</sup></b>	<b>n = 62 (%)</b>	<b>n = 62 (%)</b>	
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>n = 45 (72,6)</b>	<b>n = 45 (72,6)</b>	
Binnen therapeutische range	45 (100,0)	27 (60,0)	
Subtherapeutische spiegel	-	16 (35,6)	
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	2,7 (1,6 – 3,5)	n.v.t.
Toxische spiegel	-	n.v.t.	
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>	-	1 (2,2)	
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>n = 17 (27,4)</b>	<b>n = 17 (27,4)</b>	
Binnen therapeutische range	17 (100,0)	7 (41,2)	
Subtherapeutische spiegel	-	6 (35,3)	
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	1,5 (0,9 – 3,6)	n.v.t.
Toxische spiegel	-	n.v.t.	
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>	-	1 (5,9)	
<b>Dosering volgens richtlijn 2018<sup>c</sup></b>	<b>n = 62 (%)</b>	<b>n = 62 (%)</b>	
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>n = 11 (17,7)</b>	<b>n = 11 (17,7)</b>	
Binnen therapeutische range	11 (100,0)		2 (18,2)
Subtherapeutische spiegel	-		8 (72,7)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	n.v.t.	8,4 (6,8 – 10,3)
Toxische spiegel	-		n.v.t.
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>n = 51 (82,3)</b>	<b>n = 51 (82,3)</b>	
Binnen therapeutische range	51 (100,0)		1 (2,0)
Subtherapeutische spiegel	-		49 (96,0)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	n.v.t.	8,6 (5,7 – 11,1)
Toxische spiegel	-		n.v.t.
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>	-		1 (2,0)

<sup>a</sup> Evaluatie volgens de geldende richtlijn

<sup>b</sup> Niet evalueerbaar indien geen spiegel werd afgenomen na de eerste ingestelde dosering.

<sup>c</sup> Evaluatie volgens de nieuw te implementeren richtlijn

De voornaamste reden tot uitvoeren van TDM bij behandelingen met tobramycine is monitoring na de eerste ingestelde dosering. Deze reden zijn hetzelfde voor dal- en piekspiegels aangezien beide moeten worden afgenomen bij behandeling met tobramycine. (Tabel 4.13) In totaal worden 83 dalspiegels afgenomen. Toch worden 59 (42,4%) dalspiegels niet afgenomen, terwijl dit wel noodzakelijk is. In totaal worden 110 piekspiegels afgenomen. Opvallend is dat de meeste piekspiegels vaak één dosis (mediaan) te laat worden afgenomen (60,4%). (Tabel 4.14)

Tabel 4.12: Aantal dagen tot bereiken therapeutische targets – tobramycine volwassenen

Dosering volgens richtlijn 2014 – 2017 <sup>a</sup>	DALSPIEGEL		PIEKSPIEGEL	
			Target 2014 – 2017 <sup>a</sup> : 16 – 24 mg /l	Target 2018 <sup>d</sup> 25 – 35 mg/l
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>n<sup>b</sup> = 45</b>		<b>n<sup>b</sup> = 45</b>	
<b>Target niet bereikt (%)</b>	-		<b>2 (4,4)</b>	
<b>Target bereikt (%)</b>	<b>45 (100,0)</b>		<b>38 (84,5)</b>	
- Aantal dagen tot bereiken target				
o Mediaan, in dagen (IQR)	1 (1 – 2)		2,0 (1,0 – 2,0)	n.v.t.
- Aantal verschillende doseerregimes				
o Mediaan, in doseerregimes (range)	1 (1 – 1)		1,0 (1,0 – 4,0)	
<b>Niet evalueerbaar<sup>c</sup></b>	-		<b>5 (11,1)</b>	
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>n<sup>b</sup> = 17</b>		<b>n<sup>b</sup> = 17</b>	
<b>Target niet bereikt (%)</b>	-		-	
<b>Target bereikt (%)</b>	<b>17 (100,0)</b>		<b>14 (82,4)</b>	
- Aantal dagen tot bereiken target				
o Mediaan, in dagen (IQR)	1 (1 – 1)		1,5 (1,0 – 3,0)	n.v.t.
- Aantal verschillende doseerregimes				
o Mediaan, in doseerregimes (range)	1 (1 – 1)		1,0 (1,0 – 3,0)	
<b>Niet evalueerbaar<sup>c</sup></b>	-		<b>3 (17,6)</b>	
Dosering volgens richtlijn 2018 <sup>d</sup>	DALSPIEGEL		PIEKSPIEGEL	
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>n<sup>b</sup> = 11</b>			<b>n<sup>b</sup> = 11</b>
<b>Target niet bereikt (%)</b>	-			<b>8 (72,7)</b>
<b>Target bereikt (%)</b>	<b>11 (100,0)</b>			<b>3 (27,3)</b>
- Aantal dagen tot bereiken target				
o Mediaan, in dagen (IQR)	1 (1 – 1)		n.v.t.	1,0 (1,0 – 2,0)
- Aantal verschillende doseerregimes				
o Mediaan, in doseerregimes (range)	1 (1 – 1)			1,0 (1,0 – 2,0)
<b>Niet evalueerbaar<sup>c</sup></b>	-			-
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>n<sup>b</sup> = 51</b>			<b>n<sup>b</sup> = 51</b>
<b>Target niet bereikt (%)</b>	-			<b>47 (92,2)</b>
<b>Target bereikt (%)</b>	<b>51 (100,0)</b>			<b>3 (5,8)</b>
- Aantal dagen tot bereiken target				
o Mediaan, in dagen (IQR)	1 (1 – 2)		n.v.t.	8,0 (4,5 – 11,5)
- Aantal verschillende doseerregimes				
o Mediaan, in doseerregimes (range)	1 (1 – 1)			1,0 (1,0 – 3,0)
<b>Niet evalueerbaar<sup>c</sup></b>	-			<b>1 (2,0)</b>

<sup>a</sup> Evaluatie volgens de geldende richtlijn

<sup>b</sup> n = aantal behandelingsepisodes

<sup>c</sup> Niet evalueerbaar indien geen spiegel werd afgenomen na de eerste ingestelde dosering.

<sup>d</sup> Evaluatie volgens de nieuw te implementeren richtlijn

**Tabel 4.13: Reden tot noodzaak TDM<sup>a</sup> – tobramycine volwassenen**

Reden tot noodzaak TDM <sup>a</sup>	n <sup>b</sup> = 139
Monitoring van de eerste ingestelde dosis	62 (44,6)
Hermonitoring na doseringsaanpassing	48(34,5)
Hermonitoring na maximum zeven dagen	29 (20,9)

<sup>a</sup> Reden voor afname dal- en piekspiegel

<sup>b</sup> n = aantal keer reden tot noodzaak TDM

**Tabel 4.14: Noodzaak en correctheid TDM – tobramycine volwassenen**

	Aantal afgenomen dalspiegels n = 83	Aantal afgenomen piekspiegels n = 110
<b>Aantal keer noodzaak tot monitoring</b>	<b>139</b>	<b>139</b>
- Op juiste moment afgenomen	56 (40,3)	20 (14,4)
- Te laat	24 (17,3)	84 (60,4)
→ Aantal dosissen te laat		
○ Mediaan (IQR)	1 (1-1)	1 (1-2)
- Te vroeg	-	-
- Niet afgenomen	59(42,4)	35 (25,2)

Bij behandelingen met tobramycine is het 53 (46,9%) keer noodzakelijk om de dosering aan te passen om de therapeutische targets te bereiken. De dosering wordt 48 (87,3%) keer aangepast op basis van TDM, waarvan 39 (81,2%) keer correct en 39 (67,2%) keer op het juist moment. (Tabel 4.15) Na het aanpassen van de dosering liggen de meeste dalspiegels onder de toxische *cut-off* en bereiken 22 (52,4%) piekspiegels de therapeutische target. Toch bereikt nog een derde (33,3%) van de piekspiegels een subtherapeutische concentratie. (Tabel 4.16)

**Tabel 4.15: Noodzaak en correctheid doseringsaanpassing<sup>a</sup> – tobramycine volwassenen**

<b>Noodzaak tot doseringsaanpassing</b>	<b>n = 113</b>
- Ja	53 (46,9)
- Nee	60 (53,1)
<b>Doseringsaanpassing uitgevoerd</b>	<b>n = 58</b>
- Ja	48 (82,8)
- Nee	10 (17,2)
○ Waarvan behandeling gestopt	3 (30,0)
<b>Doseringsaanpassing correct uitgevoerd</b>	<b>n = 48</b>
- Ja	39 (81,2)
- Nee	-
- Overbodige aanpassing	9 (18,8)
<b>Moment van doseringsaanpassing</b>	<b>n = 58</b>
- Juist moment	39 (67,2)
- Te laat aangepast	-
- Niet uitgevoerd	10 (17,2)
- Overbodige aanpassing	9 (15,6)

<sup>a</sup> Evaluatie enkel volgens de geldende richtlijn (richtlijn 2014 – 2017)

**Tabel 4.16: Plasmaspiegels na doseringsaanpassing<sup>a</sup> – tobramycine volwassenen**

	DALSPIEGEL < 1mg/l	PIEKSPIEGEL 16 - 24 mg/l
	n <sup>b</sup> = 42	n <sup>b</sup> = 42
Binnen therapeutische range	36 (85,7)	22 (52,4)
Subtherapeutische piekspiegel	-	14 (33,3)
○ <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	3,7 (2,0 - 4,4)
Toxische dalspiegel	-	-
Niet evalueerbaar <sup>c</sup>	6 (14,3)	6

<sup>a</sup> Evaluatie enkel volgens de geldende richtlijn (richtlijn 2014 – 2017)

<sup>b</sup> n = aantal doseringsaanpassingen

<sup>c</sup> niet evalueerbaar indien geen spiegel meer werd afgenomen na doseringsaanpassing

Tijdens de behandeling met tobramycine worden in totaal twee adviezen gegeven door een klinisch apotheker. Eén (50,0%) advies om een spiegelafname uit te voeren en één (50,0%) advies om de dosis aan te passen. Beide adviezen worden opgevolgd. (Tabel 4.7S)

### 4.3 GENTAMYCINE

Er worden 22 behandelingsepisodes met gentamycine opgenomen in de studie met een mediane behandelingsduur van 6,5 dagen. (Tabel 4.17) Een behandeling met gentamycine wordt voornamelijk opgestart tegen endocarditis (68,2%). (Tabel 4.8S)

**Tabel 4.17: Patiëntkarakteristieken – gentamycine volwassenen**

	VOLWASSENEN
Aantal patiënten	21
- Mannen (%)	17 (81,0)
- Vrouwen (%)	4 (19,0)
Aantal behandelingsepisodes	22
Mediaan leeftijd, in jaren (IQR)	67 (48 – 76)
Mediaan gewicht, in kg (IQR)	73,0 (58,5 – 79,0)
Nierfunctie (CKD-EPI), eGFR in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	
- Mediaan (IQR)	90,7 (69,1 – 106,4)
Mediaan behandelingsduur, in dagen (IQR)	6,5 (5,0 – 13,0)
Serum CRP <sup>a</sup> , in g/L – Mediaan (IQR)	37,6 (14,3 – 83,0)

<sup>a</sup> verzameld tijdens begin van de behandeling

De eerste ingestelde dosering is tien (45,5%) keer correct volgens de richtlijn van 2014 - 2017. Bij dosering volgens de richtlijn van 2018, wordt de dosering 21 (95,5%) keer incorrect ingesteld. (Tabel 4.9S)

De dalspiegels die bereikt worden na de eerste ingestelde dosering worden enkel bekeken voor de behandelingen die ODD worden toegediend. De enige correct toegediende dosering valt onder de toxische *cut-off* (100,0%). Van de andere incorrecte doseringen liggen twee (25,0%) plasmaspiegels onder de toxische *cut-off* en vier (50,0%) dalspiegels zijn toxisch. (Tabel 4.18)

**Tabel 4.18: Dalspiegels na eerste ingestelde dosering<sup>a</sup> – gentamycine volwassenen**

	DALSPIEGEL < 1mg/l
<b>Dosering: 3mg/kg/dag ODD</b>	<b>n = 9 (%)</b>
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>n = 1 (11,1)</b>
Binnen therapeutische range	1 (100,0)
Toxische dalspiegel	-
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>	-
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>n = 8 (88,9)</b>
Binnen therapeutische range	2 (25,0)
Toxische dalspiegel	4 (50,0)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	0,9 (0,2 – 2,0)
Niet evalueerbaar <sup>b</sup>	2 (25,0)

<sup>a</sup> Enkel evaluatie van de behandelingsepisodes die ODD kregen

<sup>b</sup> Niet evalueerbaar indien geen spiegel werd afgenomen na de eerste ingestelde dosering of deze te vroeg werd afgenomen.

Ook het aantal dagen tot de therapeutische target bereikt wordt, wordt enkel geëvalueerd voor de behandelingen die ODD worden toegediend. In wat volgt, zijn het aantal dagen en het aantal verschillende doseerregimes die vermeld worden steeds de mediaanwaarde. De eerste ingestelde dosering wordt éénmaal correct toegediend. Hierbij wordt de target bereikt na één dag en zonder doseringsaanpassingen. Indien de dosis niet correct ingesteld wordt, wordt de target zes (75,0%) keer bereikt na drie dagen en met één doseerregime. (Tabel 4.19)

De voornaamste reden tot noodzaak van afname van de dalspiegel bij gentamycine is hermonitoring na doseringsaanpassing (43,1%). (Tabel 4.20) In totaal worden 81 dalspiegels afgenomen, waarvan de monitoring bij 58 (71,6%) spiegels noodzakelijk is. Hiervan worden 32 (55,2%) spiegels afgenomen op het juiste moment. Dertig overbodige piekspiegels worden afgenomen, aangezien bij een gentamycine behandeling enkel de dalspiegel moet worden afgenomen. (Tabel 4.21)

Tabel 4.19: Aantal dagen tot bereiken targets<sup>a</sup> – gentamycine volwassenen

DAL: < 1 mg/l	
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>n = 1 (%)</b>
<b>Target niet bereikt (%)</b>	-
<b>Target bereikt (%)</b>	<b>1 (100,0)</b>
- Aantal dagen tot bereiken target	
o Mediaan, in dagen (IQR)	1,0 (-)
- Aantal verschillende doseerregimes	
o Mediaan, in doseerregimes (range)	1,0 (-)
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>n = 8 (%)</b>
<b>Target niet bereikt (%)</b>	<b>2 (25,0)</b>
<b>Target bereikt (%)</b>	<b>6 (75,0)</b>
- Aantal dagen tot bereiken target	
o Mediaan, in dagen (IQR)	3,0 (2,0 – 4,0)
- Aantal verschillende doseerregimes	
o Mediaan, in doseerregimes (IQR)	1,0 (1,0 – 3,0)

<sup>a</sup> Enkel evaluatie van de behandelingsepisodes die ODD kregen

Tabel 4.20: Reden tot noodzaak TDM<sup>a</sup> – gentamycine volwassenen

Reden tot noodzaak TDM	n = 58
Monitoring van de eerste ingestelde dosis	23 (39,7)
Hermonitoring na doseringsaanpassing	25 (43,1)
Hermonitoring na maximum zeven dagen	10 (17,2)

<sup>a</sup> Enkel voor dalspiegels van gentamycine

Tabel 4.21: Noodzaak en correctheid TDM – gentamycine volwassenen

Aantal afgenomen dalspiegels	n = 81 (%)
<b>Aantal keer noodzaak tot monitoring</b>	<b>58 (71,6)</b>
- Op juiste moment afgenomen	32 (55,2)
- Te laat	8 (13,8)
→ <i>Hoeveel dosissen te laat</i>	
o <i>Mediaan (IQR)</i>	3 (2-5)
- Te vroeg	6 (10,3)
- Niet afgenomen	12 (20,7)
<b>Aantal afgenomen Piekspiegels</b>	<b>n = 30 (%)</b>
Overbodige spiegels	30 (100,0)

<sup>a</sup> Enkel voor dalspiegels van gentamycine

Het is 56 (60,2%) keer noodzakelijk om de dosering aan te passen om de gewenste target te bereiken. Opmerkelijk is dat de doseringsaanpassing 42 (68,9%) keer niet wordt uitgevoerd. (Tabel 4.22) Na het aanpassen van de dosering worden negen (50,0%) toxische dalspiegels bereikt. (Tabel 4.23)



Tabel 4.22: Noodzaak en correctheid doseringsaanpassing<sup>a</sup> – gentamycine volwassenen

Noodzaak tot doseringsaanpassing		Aantal n = 93 (%)
- Ja		56 (60,2)
- Nee		34 (36,6)
- Niet evalueerbaar <sup>b</sup>		3 (3,2)
Doseringsaanpassing uitgevoerd		n = 61 (%)
- Ja		19 (31,1)
- Nee		42 (68,9)
○ Waarvan behandeling gestopt		7 (16,7)
Doseringsaanpassing correct uitgevoerd		n = 19 (%)
- Ja		4 (21,0)
- Nee		10 (52,6)
- Overbodige aanpassing		5 (26,3)
Moment van doseringsaanpassing		n = 61 (%)
- Juist moment		12 (19,7)
- Te laat aangepast		2 (3,2)
○ Aantal dosissen te laat: Mediaan (IQR)		2,5 (2,0 – 3,0)
- Niet uitgevoerd		42 (68,9)
- Overbodige aanpassing		5 (8,2)

<sup>a</sup> Evaluatie enkel volgens de geldende richtlijn (2014 – 2017)

<sup>b</sup> Niet evalueerbaar indien geen dalspiegel werd afgenomen tijdens deze episode of de dalspiegel te vroeg werd afgenomen.

Tabel 4.23: Dalspiegels na doseringsaanpassing<sup>a</sup> – gentamycine volwassenen

		n <sup>b</sup> = 18
Binnen therapeutische range		5 (27,8)
Toxische dalspiegel		9 (50,0)
→ Afwijking tot range: mediaan		2,2
Niet evalueerbaar <sup>c</sup>		4 (22,2)

<sup>a</sup> Evaluatie enkel volgens de geldende richtlijn (2014 – 2017)

<sup>b</sup> n = aantal doseringsaanpassingen

<sup>c</sup> Niet evalueerbaar indien dosering werd aangepast maar hierna geen spiegel meer werd afgenomen.

Tijdens de behandeling met gentamycine worden in totaal drie adviezen gegeven door een klinisch apotheker en zes adviezen door het MIT. Dit advies betreft vooral het aanpassen van de dosering in functie van de spiegels (Tabel 4.10S)

#### 4.4 VANCOMYCINE

Bij volwassenen worden 63 behandelingsepisodes met vancomycine opgenomen in de studie met een mediane behandelingsduur van negen dagen. Bij pediatrie zijn dit 61 behandelingsepisodes met een mediane behandelingsduur van 6,4 dagen. (Tabel 4.24) Bij volwassenen wordt 26 (41,3%) keer vancomycine opgestart tegen het optreden van neutropene koorts, bij kinderen is dit 40 (65,6%) keer. Sommige infecties worden in de richtlijnen van het UZ Gent beschouwd als ernstige infecties en vereisen hogere targets. (Tabel 4.11S)

**Tabel 4.24: Patiëntkarakteristieken – vancomycine volwassenen en kinderen**

	Volwassenen	Kinderen
Aantal patiënten	50	50
- Mannen (%)	22 (44)	24 (48)
- Vrouwen (%)	28 (56)	26 (52)
Aantal behandelingsepisodes	63	61
Mediaan leeftijd, in jaren (IQR)	58,5 (43,0 – 67,0)	9,9 (4,9 – 13,8)
Mediaan gewicht, in kg (IQR)	70,9 (65,0 – 82,8)	28,6 (17,0 – 44,5)
Nierfunctie (CKD-EPI), eGFR in ml/min/1,73m <sup>2</sup>		
- Mediaan (IQR)	106,5 (94,0 – 115,26)	-
Nierfunctie (Schwartz), in ml/min/1,73m <sup>2</sup>		
- Mediaan (IQR)	-	141,9 (115,3 – 166,7)
Mediaan behandelingsduur, in dagen (IQR)	9,0 (6,0 – 15,5)	6,4 (4,7 – 8,7)
Totaal eiwit <sup>a</sup> , in g/l – Mediaan (IQR)	-	58 (55 – 63)
Albumine <sup>a</sup> , in g/l – Mediaan (IQR)	-	32 (31 – 35)
Serum CRP <sup>a</sup> , in g/l – Mediaan (IQR)	100,7 (58,9 – 157,1)	76,6 (48,8 – 131,4)

<sup>a</sup> Verzameld tijdens begin van de behandeling

Bij volwassenen wordt het oplaadschema 29 (46,0%) keer incorrect toegediend, doordat een incorrecte oplaad- of onderhoudsdosis wordt toegediend. De correctheid van het oplaadschema is niet evalueerbaar indien de nierfunctie of het gewicht niet gekend is (Tabel 4.12S) Bij kinderen wordt een onderscheid gemaakt tussen pediatrie hemato-oncologische patiënten (PHO) en niet-pediatrie hemato-oncologische patiënten (NPHO). Bij de veertien (23,0%) NPHO patiënten wordt de eerste ingestelde dosering altijd correct ingesteld. Bij de PHO patiënten wordt de eerste ingestelde dosering 40 (85,1%) keer correct ingesteld. Een dosering van 15 mg/kg/dag wordt 33 (82,5%) keer ingesteld, wat correct is volgens de oude richtlijn. Een dosering van 20 mg/kg/dag wordt zeven (17,5%) keer toegediend, wat correct is volgens de nieuwe richtlijn die geïmplementeerd werd in november 2017. Bij zeven (14,9%) behandelingen bij PHO is de eerste ingestelde dosering incorrect. (Tabel 4.13S)

Bij volwassenen wordt bij het bereiken van de plasmaspiegels na het oplaadschema een onderscheid gemaakt tussen de normale target en hogere target. Deze laatste is nodig is bij ernstige infecties. Indien een correct oplaadschema wordt toegediend, worden zestien (66,7%) en vijf (71,4%) subtherapeutische spiegels bereikt bij respectievelijk lage en hogere target. Indien het oplaadschema incorrect is, worden elf (52,4%) subtherapeutische spiegels bereikt bij normale target en vijf (62,5%) bij de target voor ernstige infecties. (Tabel 4.25) Indien de eerste dosering correct wordt ingesteld bij kinderen worden subtherapeutische spiegels acht (57,1%) keer bereikt bij NPHO, 22 (66,7%) keer bij PHO die 15 mg/kg/dag kregen en zeven (100,0%) keer bij PHO die 20 mg/kg/dag kregen. (Tabel 4.26)

**Tabel 4.25: Plasmaspiegels na oplaadschema<sup>a</sup> – vancomycine volwassenen**

	Aantal episodes met een gewone infectie <sup>b</sup> n = 47	Aantal episodes met een ernstige infectie <sup>c</sup> n = 16
<b>Aantal episodes met correct oplaadschema<sup>a</sup> (n = 31)</b>	<b>n = 24 (%)</b>	<b>n = 7 (%)</b>
Binnen therapeutische range	4 (16,7)	1 (14,3)
Subtherapeutische spiegel	16 (66,7)	5 (71,4)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	3,5 (2,0 – 5,9)	3,4 (2,0 – 6,4)
Toxische spiegel	4 (16,6)	-
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	14,2 (6,3 – 28,1)	-
Geen spiegelafname <sup>d</sup>	-	1 (14,3)
<b>Aantal episodes met incorrect oplaadschema<sup>a</sup> (n = 29)</b>	<b>n = 21 (%)</b>	<b>n = 8 (%)</b>
Binnen therapeutische range	5 (23,8)	1 (12,5)
Subtherapeutische spiegel	11 (52,4)	5 (62,5)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	5,9 (1,2 – 7,9)	9,0 (8,8 – 12,6)
Toxische spiegel	4 (19,0)	1 (12,5)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	3,8 (2,3 – 8,7)	1,4 (-)
Geen spiegelafname <sup>d</sup>	1 (4,8)	1 (12,5)
<b>Oplaadschema niet evalueerbaar<sup>e</sup> (n = 3)</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 1</b>

<sup>a</sup> Oplaaddosis in functie van het gewicht gevolgd door een onderhoudsdosis in functie van het gewicht en de nierfunctie van de patiënt.

<sup>b</sup> Target voor behandeling tegen gewone infectie: 20 - 25 mg/l

<sup>c</sup> Target voor behandeling tegen ernstige infectie: 25 - 35 mg/l

<sup>d</sup> Geen spiegelafname na de eerste ingestelde dosis.

<sup>e</sup> Niet evalueerbaar indien de nierfunctie of het gewicht niet gekend is.

Bij het evalueren van de tijd tot het bereiken van therapeutische targets van vancomycine bij volwassenen, wordt hierbij ook een onderscheid gemaakt tussen het bereiken van de therapeutische target bij gewone en ernstige infecties. In wat volgt, zijn het aantal dagen en het aantal verschillende doseerregimes die vermeld worden steeds de mediaanwaarde. Indien het oplaadschema correct wordt toegediend bij een gewone infectie, wordt bij negentien (79,2%) behandelingen de gewenste target bereikt na vier dagen en met twee verschillende doseerregimes. Bij een ernstige infectie wordt met een correct oplaadschema de therapeutische target bereikt bij zes (85,7%) behandelingen

na 4,5 dagen en met twee verschillende doseerregimes. Indien het oplaadschema incorrect is, worden de therapeutische targets respectievelijk anderhalve dag één dag sneller bereikt bij gewone en ernstige infecties. (Tabel 4.27) Indien de eerste ingestelde dosering correct is, wordt bij NPHO bij elf (78,6%) behandelingen de gewenste target bereikt na één dag en met twee verschillende doseerregimes. Bij PHO die een dosering van 15 mg/kg/dag kregen, wordt bij 26 (78,8%) behandelingen de therapeutische range bereikt na twee dagen en met 2,5 verschillende doseerregimes. Bij PHO die een dosering van 20mg/kg/dag kregen, wordt bij drie (42,9%) behandelingen de target bereikt en duurt het langer om deze targets te bereiken. Indien de dosis incorrect wordt ingesteld bij PHO, wordt de target bij zes (85,7%) behandelingen bereikt na 2,5 dagen en met één doseerregime. (4.28)

**Tabel 4.26: Plasmaspiegels na eerste ingestelde dosering – vancomycine kinderen**

<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	
<b>NPHO: 15 mg/kg</b>	<b>n<sup>a</sup> = 14</b>
Binnen therapeutische range	4 (28,6)
Subtherapeutische spiegel	8 (57,1)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	<i>2,85 (1,6 – 4,2)</i>
Geen spiegelafname	2 (14,3)
<b>PHO: 15 mg/kg</b>	<b>n<sup>a</sup> = 33</b>
Binnen therapeutische range	6 (18,2)
Subtherapeutische spiegel	22 (66,7)
- <i>Afwijking: Mediaan (IQR)</i>	<i>4,7 (1,5 – 5,6)</i>
Geen spiegelafname	5 (15,1)
<b>PHO: 20 mg/kg</b>	<b>n<sup>a</sup> = 7</b>
Binnen therapeutische range	-
Subtherapeutische spiegel	7 (100,0)
- <i>Afwijking: Mediaan (IQR)</i>	<i>6,2 (4,4 – 7,0)</i>
Geen spiegelafname	-
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	
<b>PHO: incorrecte 1<sup>ste</sup> ingestelde dosering</b>	<b>n<sup>a</sup> = 7</b>
Binnen therapeutische range	2 (28,6)
Subtherapeutische spiegel	3 (42,8)
- <i>Afwijking: Mediaan (IQR)</i>	<i>6,8 (5,0 – 6,9)</i>
Toxische spiegel	1 (14,3)
- <i>Afwijking: Mediaan (IQR)</i>	<i>3,1 (-)</i>
Geen spiegelafname	1 (14,3)

<sup>a</sup> n = aantal behandelingsepisodes

Tabel 4.27: Aantal dagen tot bereiken therapeutische targets – vancomycine volwassenen

	Aantal episodes met gewone infecties <sup>a</sup> n = 47	Aantal episodes met ernstige infecties <sup>b</sup> n = 16
<b>Oplaadschema<sup>d</sup> correct</b>	<b>n<sup>c</sup> = 24 (%)</b>	<b>n<sup>c</sup> = 7 (%)</b>
<b>Target niet bereikt (%)</b>	<b>5 (20,8)</b>	<b>-</b>
<b>Target bereikt (%)</b>	<b>19 (79,2)</b>	<b>6 (85,7)</b>
- Aantal dagen tot bereiken targets		
o Mediaan, in dagen (IQR)	4,0 (2,5 – 5,5)	4,5 (3,5 – 5,0)
- Na hoeveel verschillende doseerregimes		
o Mediaan, in doseerregimes (range)	2,0 (1,0 – 4,0)	2,0 (2,0 – 2,0)
<b>Niet evalueerbaar<sup>e</sup></b>	<b>-</b>	<b>1 (14,3)</b>
<b>Oplaadschema<sup>d</sup> incorrect</b>	<b>n<sup>c</sup> = 21 (%)</b>	<b>n<sup>c</sup> = 8 (%)</b>
<b>Target niet bereikt</b>	<b>4 (19,0)</b>	<b>2 (25,0)</b>
<b>Target bereikt</b>	<b>16 (76,2)</b>	<b>6 (75,0)</b>
- Aantal dagen tot bereiken targets		
o Mediaan, in dagen (IQR)	2,5 ( 2,0 – 5,5)	3,5 (3,0 – 7,0)
- Aantal verschillende doseerregimes		
o Mediaan, in doseerregimes (range)	2,5 (1,0 – 4,0)	2,0 (1,0 – 3,0)
<b>Niet evalueerbaar<sup>e</sup></b>	<b>1 (4,8)</b>	<b>-</b>
<b>Oplaadschema niet evalueerbaar<sup>f</sup> (n = 3)</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 1</b>

<sup>a</sup> Target voor behandeling tegen gewone infectie: 20 – 25 mg/l

<sup>b</sup> Target voor behandeling tegen ernstige infectie: 25 – 35 mg/l

<sup>c</sup> n = aantal behandelingsepisodes

<sup>d</sup> Oplaaddosis in functie van het gewicht gevolgd door een onderhoudsdosis in functie van het gewicht en de nierfunctie van de patiënt.

<sup>e</sup> Niet evalueerbaar indien geen enkele spiegel werd afgenomen tijdens de behandeling of deze te vroeg werd afgenomen.

<sup>f</sup> Niet evalueerbaar indien de nierfunctie of het gewicht niet gekend is.

De voornaamste reden tot noodzaak van TDM is hermonitoring na doseringsaanpassing, zowel bij volwassenen (58,6%) als bij kinderen (62,6%). (Tabel 4.29) In totaal worden 432 dalspiegels afgenomen bij volwassenen waarvan 227 (68,8%) dalspiegels noodzakelijk zijn. Hiervan worden 227 (76,4%) dalspiegels afgenomen op het juiste moment. Bij kinderen worden in totaal 251 dalspiegels afgenomen. Het is 198 (78,9%) keer noodzakelijk om een dalspiegel af te nemen. Hiervan worden 105 (53,1%) spiegels afgenomen op het juiste moment. Ook worden vijf piekspiegels afgenomen bij kinderen, deze worden als overbodig beschouwd omdat dit niet vermeld staat in de richtlijnen. (Tabel 4.30)

Bij volwassenen wordt de dosering 166 (64,3%) keer aangepast op basis van TDM, bij kinderen is dit 120 (64,2%) keer. Deze doseringsaanpassing gebeurt bij volwassenen 144 (55,8%) keer op het juiste moment en 92 (35,7%) keer wordt deze niet uitgevoerd. Bij kinderen wordt de dosering 74 (39,6%) keer op het juiste moment aangepast en ongeveer een derde (35,8%) wordt niet uitgevoerd. De doseringsaanpassing wordt 67 (35,8) keer niet uitgevoerd. Het

aanpassen van de dosering gebeurt 90 (54,2%) en 97 (80,8%) keer correct bij respectievelijk volwassenen en kinderen.  
(Tabel 4.31)

**Tabel 4.28: Aantal dagen tot bereiken therapeutische targets – vancomycine kinderen**

<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	
<b>NPHO: 15 mg/kg</b>	<b>n<sup>a</sup> = 14</b>
<b>Target niet bereikt, in aantal (%)</b>	<b>3 (21,4)</b>
<b>Target bereikt, in aantal (%)</b>	<b>11 (78,6)</b>
- Aantal dagen tot bereiken target	
o Mediaan, in dagen (IQR)	1 (0,7 – 1,1)
- Aantal verschillende doseerregimes	
o Mediaan, in doseerregimes (range)	2 (1,0 – 4,0)
<b>PHO: 15 mg/kg</b>	<b>n<sup>a</sup> = 33</b>
<b>Target niet bereikt, in aantal (%)</b>	<b>5 (15,1)</b>
<b>Target bereikt, in aantal (%)</b>	<b>26 (78,8)</b>
- Aantal dagen tot bereiken target	
o Mediaan, in dagen (IQR)	2 (1,2 – 3,0)
- Aantal verschillende doseerregimes	
o Mediaan, in doseerregimes (range)	2,5 (2,0 – 7,0)
<b>PHO: 20 mg/kg</b>	<b>n<sup>a</sup> = 7</b>
<b>Target niet bereikt, in aantal (%)</b>	<b>4 (57,1)</b>
<b>Target bereikt, in aantal (%)</b>	<b>3 (42,9)</b>
- Aantal dagen tot bereiken target	
o Mediaan, in dagen (IQR)	4,0 (2,8 – 4,1)
- Aantal verschillende doseerregimes	
o Mediaan, in doseerregimes (range)	3,0 (1,0 – 6,0)
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosis incorrect</b>	
<b>PHO: incorrecte 1<sup>ste</sup> ingestelde dosering</b>	<b>n<sup>a</sup> = 7</b>
<b>Target niet bereikt, in aantal (%)</b>	<b>1 (14,3)</b>
<b>Target bereikt, in aantal (%)</b>	<b>6 (85,7)</b>
- Aantal dagen tot bereiken target	
o Mediaan, in dagen (IQR)	2,5 (1,5 – 3,3)
- Aantal verschillende doseerregimes	
o Mediaan, in doseerregimes (range)	1,0 (1,0 – 2,0)

<sup>a</sup> n = aantal behandelingsepisodes

**Tabel 4.29: Reden tot noodzaak TDM – vancomycine volwassenen en kinderen**

	<b>Volwassenen</b>	<b>KINDEREN</b>
<b>Reden tot noodzaak dalspiegel</b>	<b>n<sup>a</sup> = 297 (%)</b>	<b>n<sup>a</sup> = 198 (%)</b>
- Monitoring van de eerste ingestelde dosis	64 (21,5)	63 (31,8)
- Hermonitoring na doseringsaanpassing	174 (58,6)	124 (62,6)
- Hermonitoring na maximum zeven dagen	59 (19,9)	11 (5,6)

<sup>a</sup> n = Aantal keer noodzaak tot monitoring

Tabel 4.30: Noodzaak en correctheid TDM – vancomycine volwassenen en kinderen

	VOLWASSENEN	KINDEREN
<b>Aantal afgenomen dalspiegels</b>	<b>n = 432 (%)</b>	<b>n = 251 (%)</b>
<b>Aantal keer noodzaak tot monitoring</b>	<b>297 (68,8)</b>	<b>198 (78,9)</b>
- Op juiste moment afgenomen	227 (76,4)	105 (53,1)
- Te laat	46 (15,5)	61 (30,8)
→ <i>Aantal dosissen te laat</i>		
○ <i>Mediaan (IQR)</i>	<i>1 (1 - 1)</i>	<i>1 (1 - 2)</i>
- Te vroeg	1 (0,3)	6 (3,0)
- Niet afgenomen	23 (7,7)	26 (13,1)
<b>Overbodige dalspiegel</b>	<b>-</b>	<b>3</b>
<b>Aantal afgenomen piekspiegels</b>		
<b>Overbodige piekspiegel</b>	<b>-</b>	<b>5</b>

Tabel 4.31: Noodzaak en correctheid doseringsaanpassing – vancomycine volwassenen en kinderen

	VOLWASSENEN	KINDEREN
<b>Noodzaak tot doseringsaanpassing</b>	<b>n = 435 (%)</b>	<b>n = 256 (%)</b>
- Ja	251 (57,7)	179 (70,0)
- Nee	180 (41,4)	71 (27,7)
- Niet evalueerbaar <sup>a</sup>	4 (0,9)	6 (2,3)
<b>Doseringsaanpassing uitgevoerd</b>	<b>n = 258 (%)</b>	<b>n = 187 (%)</b>
- Ja	166 (64,3)	120 (64,2)
- Nee	92 (35,7)	67 (35,8)
○ <i>Waarvan behandeling stopgezet</i>	<i>29 (11,2)</i>	<i>14 (20,9)</i>
<b>Doseringsaanpassing correct uitgevoerd</b>	<b>n = 166 (%)</b>	<b>n = 120 (%)</b>
- Ja	90 (54,2)	97 (80,8)
- Nee	60 (36,2)	13 (10,8)
- Overbodige aanpassing	16 (9,6)	10 (8,4)
<b>Moment van doseringsaanpassing</b>	<b>n = 258 (%)</b>	<b>n = 187</b>
- Juist moment	144 (55,8)	74 (39,6)
- Te laat aangepast	4 (1,5)	36 (19,3)
○ <i>Mediaan hoeveel te laat, in dosissen (IQR)</i>	<i>2,0 (1,0 - 5,5)</i>	<i>1,0 (1,0 - 2,0)</i>
- Niet uitgevoerd	92 (35,7)	67 (35,8)
- Overbodige aanpassing	18 (7,0)	10 (5,3)

<sup>a</sup> Niet evalueerbaar indien geen spiegel werd afgenomen gedurende de behandeling of deze te vroeg werd afgenomen.

Na het aanpassen van de dosering liggen de plasmaspiegels bij volwassenen 45 (35,7%) keer binnen therapeutische range bij een gewone infectie en 18 (39,1%) keer bij een ernstige infectie. Subtherapeutische spiegels worden 41 (32,5%) keer bereikt bij een gewone infectie en 24 (52,2%) bij een ernstige infectie. Bij kinderen worden 54 (44,3%) subtherapeutische spiegels bereikt na doseeraanpassing. (Tabel 4.32)

Tabel 4.32: Plasmaspiegels na doseringsaanpassing – vancomycine volwassenen en kinderen

	VOLWASSENEN (n <sup>a</sup> = 172)		KINDEREN
	Gewone infectie <sup>b</sup> n <sup>a</sup> = 126 (%)	Ernstige infectie <sup>c</sup> n <sup>a</sup> = 46 (%)	n <sup>a</sup> = 122 (%)
Binnen therapeutische range	45 (35,7)	18 (39,1)	35 (28,7)
Subtherapeutische spiegel	41 (32,5)	24 (52,2)	54 (44,3)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	2,2 (1,2 – 4,3)	4,8 (2,9 – 7,2)	2,7 (1,6 – 4,6)
Toxische spiegel	36 (28,6)	4 (8,7)	25 (20,5)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	4,3 (2,2 – 6,7)	4,9 (4,9 – 26)	4,9 (1,7 – 13)
Niet evalueerbaar <sup>d</sup>	4 (3,2)	-	8 (6,5)

<sup>a</sup> n = aantal doseringsaanpassingen

<sup>b</sup> Target voor behandeling tegen gewone infectie : 20 – 25 mg/l

<sup>c</sup> Target voor behandeling tegen ernstige infectie: 25 – 35 mg/l

<sup>d</sup> Niet evalueerbaar indien dosering aangepast werd maar hierna geen spiegel meer werd afgenomen.

Bij volwassenen wordt negen keer advies gegeven door een klinisch apotheker. Hierbij wordt het meest geadviseerd om de dosering aan te passen in functie van de bekomen dalspiegels. Het MIT geeft drie adviezen bij volwassenen waarvan twee (66,7%) keer wordt geadviseerd om een dalspiegel af te nemen. Bij kinderen worden 34 adviezen gegeven door een klinisch apotheker, dit betreft vooral het advies om een dalspiegel af te nemen. (Tabel 4.14S)

#### 4.5 TEICOPLANINE

Er worden 56 behandelingsepisodes met teicoplanine bij volwassenen opgenomen in de studie met een mediane behandelingsduur van twaalf dagen. (Tabel 4.33) Teicoplanine wordt negen (16,4%) keer opgestart tegen osteomyelitis. Ook in de richtlijn van teicoplanine van het UZ Gent worden sommige infecties beschouwd als ernstige infecties en zijn hierbij hogere targets vereist. (Tabel 4.15S) Het oplaadschema van teicoplanine wordt bij 44 (80,0%) behandelingen correct ingesteld. (Tabel 4.16S)

De plasmaspiegels van teicoplanine na toediening van het oplaadschema worden opgedeeld op basis van de correctheid van het oplaadschema en op basis van de ernst van de infectie. Bij een ernstige infectie liggen de therapeutische targets hoger. Indien het oplaadschema correct wordt ingesteld, wordt veertien (66,7%) keer een subtherapeutische spiegel bereikt bij een gewone infectie en 21 (91,3%) keer bij een ernstige infectie. Indien het oplaadschema niet correct wordt ingesteld, worden drie (60,0%) subtherapeutische spiegels bereikt bij een gewone infectie en vijf (83,3%) bij een ernstige infectie. (Tabel 4.34)



Bij een gewone infectie wordt bij elf (56,5%) behandelingen de therapeutische target bereikt na een mediaan van vijf dagen en met een mediaan van twee verschillende doseerregimes. Bij een ernstige infectie wordt de therapeutische target bereikt bij veertien (60,9%) behandelingen, maar duurt het veel langer vooraleer de therapeutische targets worden bereikt en zijn meer verschillende doseerregimes nodig. (Tabel 4.35)

**Tabel 4.33: Patiëntkarakteristieken – teicoplanine volwassenen**

	Volwassenen
Aantal patiënten	50
- Mannen (%)	37 (74,0)
- Vrouwen (%)	13 (26,0)
Aantal Behandelingsepisodes	55
Mediaan leeftijd, in jaren (IQR)	66,5 (53,0 – 72,5)
Mediaan gewicht, in kg (IQR)	76,3 (67,7 – 85,0)
Nierfunctie (CKD-EPI), eGFR in ml/min/1,73m <sup>2</sup>	
- Mediaan (IQR)	74,9 (58,3 – 94,3)
Mediaan behandelingsduur, in dagen (IQR)	12,0 (7,5 – 18,0)
Serum CRP <sup>a</sup> mediaan, in g/l (IQR)	44,2 (17,8 – 113,9)

<sup>a</sup> verzameld tijdens begin van de behandeling

**Tabel 4.34: Plasmaspiegels na oplaadschema – teicoplanine volwassenen**

	Aantal episodes met gewone infectie <sup>a</sup> n <sup>b</sup> = 26 (%)	Aantal episodes met ernstige infectie <sup>c</sup> n <sup>b</sup> = 29
<b>Oplaadschema<sup>c</sup> correct n = 44</b>	<b>21 (80,8)</b>	<b>23 (79,3)</b>
Binnen therapeutische range	1 (4,8)	-
Subtherapeutische spiegel	14 (66,7)	21 (91,3)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	<i>2,6 (0,6 – 8,1)</i>	<i>14,0 (9,4 – 17,5)</i>
Toxische spiegel	1 (4,8)	-
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	<i>5,2 (-)</i>	-
Geen spiegelafname <sup>e</sup>	5 (71,4)	2 (8,6)
<b>Oplaadschema<sup>c</sup> incorrect n = 11</b>	<b>5 (19,2)</b>	<b>6 (20,7)</b>
Binnen therapeutische range	1 (20,0)	-
Subtherapeutische spiegel	3 (60,0)	5 (83,3)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	<i>8,5 (7,1 – 10,1)</i>	<i>14,5 (13,4 – 15,5)</i>
Toxische spiegel	-	-
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	-	-
Geen spiegelafname <sup>e</sup>	1 (20,0)	1 (16,7)

<sup>a</sup> Target voor behandeling tegen gewone infectie : 20 – 30 mg/l

<sup>b</sup> n = aantal behandelingsepisodes

<sup>c</sup> Target voor behandeling tegen ernstige infectie: >30 mg/l

<sup>d</sup> 1600mg op dag 1, 800mg op dag 2 en 400mg op dag 3.

<sup>e</sup> Geen spiegelafname na de eerste ingestelde dosis.

**Tabel 4.35: Aantal dagen tot bereiken therapeutische targets – teicoplanine volwassenen**

	Aantal gewone infecties n <sup>b</sup> = 26	Aantal ernstige infectie n <sup>b</sup> = 29
<b>Oplaadschema<sup>a</sup> correct</b>	<b>n<sup>b</sup> = 21 (80,8)</b>	<b>n<sup>b</sup> = 23 (79,3)</b>
<b>Target niet bereikt (%)</b>	<b>10 (43,5)</b>	<b>9 (39,1)</b>
<b>Target bereikt (%)</b>	<b>11 (56,5)</b>	<b>14 (60,9)</b>
- Aantal dagen tot bereiken targets		
○ Mediaan, in dagen (IQR)	5,0 (4,0 – 5,5)	13,0 (6,0 – 17,0)
- Aantal verschillende doseerregimes		
○ Mediaan, in doseerregimes (range)	2,0 (1,0 – 4,0)	4,0 (1,0 – 7,0)
<b>Oplaadschema<sup>a</sup> incorrect</b>	<b>n<sup>b</sup> = 5 (19,2)</b>	<b>n<sup>b</sup> = 6 (20,7)</b>
<b>Target niet bereikt (%)</b>	<b>1 (20,0)</b>	<b>2 (33,3)</b>
<b>Target bereikt (%)</b>	<b>4 (80,0)</b>	<b>4 (66,7)</b>
- Aantal dagen tot bereiken targets		
○ Mediaan, in dagen (IQR)	8,5 (5,5 – 12,5)	14,5 (9,0 – 18,5)
- Aantal verschillende doseerregimes		
○ Mediaan, in doseerregimes (range)	1,0 (1,0 – 3,0)	2,5 (1,0 – 6,0)

<sup>a</sup> 1600mg op dag 1, 800mg op dag 2 en 400mg op dag 3.

<sup>b</sup> n = aantal behandelingsepisodes

De voornaamste reden tot noodzaak van TDM is hermonitoring na doseringsaanpassing (56,9%). (Tabel 4.36) In totaal worden 243 dalspiegels afgenomen voor teicoplanine, waarbij dit bij 188 (77,4%) spiegels noodzakelijk is. Hiervan worden 100 (53,2%) spiegels afgenomen op het juiste moment. (Tabel 4.37)

Het is 166 (67,5%) keer noodzakelijk om de dosering van teicoplanine aan te passen om therapeutische spiegels te bereiken. Dit wordt 105 (66,9%) keer uitgevoerd, waarvan de dosering 56 (53,3%) keer correct wordt aangepast. De doseringsaanpassing wordt 81 (45,8%) keer op het juiste moment uitgevoerd en 72 (40,7%) keer wordt deze niet uitgevoerd. (Tabel 4.38) Na het aanpassen van de dosering worden respectievelijk negen (36,0%) en 57 (72,1%) subtherapeutische spiegels bereikt bij gewone en ernstige infecties. (Tabel 4.39)

**Tabel 4.36: Reden tot noodzaak TDM – teicoplanine volwassenen**

Reden tot noodzaak TDM	n <sup>a</sup> = 188 (%)
- Monitoring van de 1 <sup>ste</sup> ingestelde dosis	55 (29,3)
- Hermonitoring na doseringsaanpassing	107 (56,9)
- Hermonitoring na maximum 7 dagen	26 (13,8)

<sup>a</sup> n = aantal keer noodzaak tot monitoring

**Tabel 4.37: Noodzaak en correctheid TDM – teicoplanine volwassenen**

	Aantal
<b>Aantal afgenomen dalspiegels</b>	<b>n = 243 (%)</b>
<b>Aantal keer noodzaak tot monitoring</b>	<b>188 (77,4)</b>
- Op juiste moment afgenomen	100 (53,2)
- Te laat	60 (31,9)
→ Aantal dosissen te laat	
○ Mediaan (IQR)	1 (1 – 1)
- Te vroeg	3 (1,6)
- Niet afgenomen	25 (13,3)

**Tabel 4.38: Noodzaak en correctheid doseringsaanpassing – teicoplanine volwassenen**

<b>Noodzaak tot doseringsaanpassing</b>	<b>n = 246</b>
- Ja	166 (67,5)
- Nee	77 (31,3)
- Niet evalueerbaar <sup>a</sup>	3 (1,2)
<b>Doseringsaanpassing uitgevoerd</b>	<b>n = 177</b>
- Ja	105 (59,3)
- Nee	72 (40,7)
○ Waarvan behandeling gestopt	18 (25,0)
<b>Doseringsaanpassing correct uitgevoerd</b>	<b>n = 105</b>
- Ja	56 (53,3)
- Nee	35 (33,3)
- Onnodige aanpassing	14 (13,4)
<b>Moment van doseringsaanpassing</b>	<b>n = 177</b>
- Juist moment	81 (45,8)
- Te laat aangepast	10 (5,6)
○ Aantal dosissen te laat: Mediaan (IQR)	1 (1 – 2)
- Niet uitgevoerd	72 (40,7)
- Overbodige aanpassing	14 (7,9)

<sup>a</sup> Niet evalueerbaar indien geen spiegel werd afgenomen gedurende de behandeling of de spiegel te vroeg werd afgenomen.

Tijdens de behandeling met teicoplanine wordt in totaal 27 keer advies gegeven door een klinisch apotheker. Veertien (51,9%) keer wordt het advies gegeven om een dalspiegel af te nemen, en dertien (48,1%) keer wordt geadviseerd een dosisaanpassing uit te voeren. Het MIT geeft in totaal elf adviezen waarvan zeven (63,6%) keer het advies om TDM uit te voeren. (Tabel 4.17S)

**Tabel 4.39: Plasmaspiegels na doseringsaanpassing – teicoplanine, volwassenen**

	Gewone infectie <sup>a</sup> n <sup>d</sup> = 25	Ernstige infectie <sup>bc</sup> n <sup>d</sup> = 79
Binnen therapeutische range	8 (32,0)	18 (22,8)
Subtherapeutische spiegel	9 (36,0)	57 (72,1)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	<i>2,9 (0,9 – 5,0)</i>	<i>8,2 (3,4 – 11,7)</i>
Toxische spiegel	1 (4,0)	1 (1,3)
- <i>Afwijking: mediaan (IQR)</i>	<i>7,0 (-)</i>	<i>15,0 (-)</i>
Niet evalueerbaar <sup>e</sup>	7 (28,0)	3 (3,8)

<sup>a</sup> Target voor behandeling tegen gewone infectie : 20 – 30 mg/l

<sup>b</sup> Target voor behandeling tegen ernstige infectie: >30 mg/l

<sup>c</sup> Toxische spiegel vanaf concentraties > 40 mg/l

<sup>d</sup> n = aantal doseringsaanpassingen

<sup>e</sup> Niet evalueerbaar indien dosering aangepast werd, maar geen spiegel meer werd afgenomen.

#### 4.6 PREVALENTIE SUB- EN SUPRATHERAPEUTISCHE DALSPIEGELS BIJ GLYCOPEPTIDEN IN RELATIE TOT DE NIERFUNCTIE

Bij volwassenen worden zes hyperklaarders behandeld met vancomycine, vijf (83,3%) hiervan bereiken subtherapeutische concentraties na toediening van het oplaadschema. Bij de 52 niet-hyperklaarders worden hierna 33 (63,5%) subtherapeutische spiegels bereikt. Er wordt maar één patiënt behandeld met vancomycine die een GFR van minder dan 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> heeft, deze bereikt een toxische spiegel na het oplaadschema. Bij kinderen zijn er 36 hyperklaarders die behandeld worden met vancomycine, hiervan worden 31 (86,1%) keer subtherapeutische spiegels bereikt na de eerste ingestelde dosering. De andere 25 niet-hyperklaarders bereiken vijftien (60,0%) keer subtherapeutische concentraties.

Bij teicoplanine wordt één hyperklaarder behandeld en deze bereikt een subtherapeutische spiegel na het oplaadschema. Bij de 49 niet-hyperklaarders worden 43 (87,8%) subtherapeutische spiegels bereikt na toediening van het oplaadschema. Zeven patiënten die behandeld worden met teicoplanine hadden een GFR van minder dan 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Hierbij wordt zes (85,7%) keer een subtherapeutische concentratie bereikt en één maal een toxische concentratie.

## 5 DISCUSSIE

In dit observationeel retrospectief onderzoek werden volgende objectieven geformuleerd: evaluatie van de correctheid en adequaatheid van dosering(saanpassing) en TDM praktijk bij aminoglycosiden en glycopeptiden, onderzoek naar de prevalentie van sub- en supratherapeutische dalspiegels van glycopeptiden in relatie tot de nierfunctie en evaluatie van de soort en frequentie van advies omtrent dosering en TDM verstrekt door een klinisch apotheker en het MIT met betrekking tot bovenstaande middelen. De resultaten hiervan alsook mogelijke verbeteracties worden in bovenstaande volgorde bediscussieerd.

### 5.1 CORRECTHEID EERSTE INGESTELDE DOSERING

Bij volwassenen wordt de eerste dosering van amikacine bij 35,1% van de behandelingsepisodes incorrect ingesteld op basis van de richtlijn van 2014-2017. Ook voor gentamycine (45,5%) en vancomycine (46,0%) wordt de dosering nog vaak incorrect ingesteld. In het UZ Gent wordt bij 95% van de afdelingen gebruik gemaakt van *een Computerised Provider Order entry* (CPOE) systeem. In dit CPOE-systeem bevinden zich Medicatie Order Sets (MOS), waarvan artsen gebruik maken bij het voorschrijven van geneesmiddelen. Deze gestandaardiseerde voorschriften zijn geprogrammeerd op het gewicht dat wordt ingegeven in het tabblad 'essentiële patiëntengegevens', waarbij het gewicht automatisch wordt ingevuld om een correcte dosering te kunnen toedienen. Er werd vastgesteld dat recentere data over het gewicht in andere tabbladen dan 'essentiële patiëntengegevens' wordt teruggevonden, waardoor een minder recent gewicht gebruikt wordt voor de MOS. Het is belangrijk om zorgverleners aan te zetten om het gewicht te registreren in het tabblad 'essentiële patiëntengegevens' zodat een correcte dosering op basis van gewicht kan worden gegeven via de MOS. Opvallend is dat bij 80,7% van de behandelingen met amikacine de infusieduur incorrect is. Dit probleem werd achterhaald doordat amikacine volgens de MOS moet worden toegediend over een infusieduur van 60 minuten, wat niet overeen komt met de infusietijd (30 minuten) volgens de richtlijnen. Dit item moet zo snel mogelijk worden aangepast in de MOS.

Bij behandeling van kinderen met amikacine wordt de dosering vooral correct ingesteld ten opzichte van de nieuwe richtlijn (92,0%). Bij vancomycine wordt de dosering 100% correct ingesteld voor NPHO. Bij PHO wordt 17,5% van de doseringen incorrect ingesteld. Mogelijks werd dit bewust gedaan in functie van de nierfunctie van de patiënt. Een gelijkaardige studie op de afdelingen pediatrie en NICU (Neonatale Intensive Care Unit) van het UZ Gent werd

uitgevoerd in 2009. (43) Hierbij werd bij vancomycine 62,1% van de doseringen correct ingesteld en bij de aminoglycosiden 95,2%. Er kan worden vastgesteld dat verbetering duidelijk zichtbaar is bij vancomycine ten opzichte van de studie in 2009.

## 5.2 CORRECTHEID TDM EN ADEQUAATHEID EERSTE INGESTELDE DOSERING

Bij de behandeling van volwassenen met amikacine stijgt het aantal dalspiegels dat onder de toxische *cut-off* valt ten opzichte van de richtlijn van 2014- 2017 van 32,4% naar 67,7% door wijziging van de daltarget van één naar vijf mg/l. Ook wordt de tijd tot het bereiken van de toxische *cut-off* gereduceerd van drie dagen (mediaan) voor de richtlijn van 2014-2017 naar één dag (mediaan) voor de richtlijn van 2018. Door implementatie van de nieuwe richtlijn zijn hiervoor geen verder interventies meer nodig. Bij tobramycine vallen de dalspiegels altijd onder de toxische *cut-off*. De piekspiegels van amikacine zijn altijd subtherapeutisch indien de dosering correct wordt ingesteld (24,3% en 25,8%), de andere piekspiegels zijn niet evalueerbaar. Dit kan mogelijk worden verklaard doordat 80,7% van de dosissen wordt toegediend over een te lange infusietijd volgens de MOS. Bij tobramycine stijgt het aantal subtherapeutische piekspiegels van 35,6% naar 72,7% door implementatie van de nieuwe richtlijn, aangezien de therapeutische target bij deze nog te implementeren richtlijn hoger ligt. De dosering werd hierbij reeds verhoogd, maar verder onderzoek is noodzakelijk om te evalueren of de therapeutische target hiermee voldoende wordt bereikt. Bij gentamycine worden enkel dalspiegels afgenomen. De dosering wordt slechts bij één patiënt correct toegediend. Hierbij valt de plasmaconcentratie onder de toxische *cut off*. Aangezien het aantal patiënten hierbij zeer laag is, kunnen we geen conclusies trekken op basis van de verzamelde data. Algemeen wordt op basis van de nieuw te implementeren richtlijnen voor de aminoglycosiden verwacht dat de therapeutische piekspiegel sneller worden bereikt indien de dosering correct wordt ingesteld.

Bij volwassenen die behandeld worden met vancomycine en teicoplanine zijn, ondanks het correct instellen van het oplaadschema, meer dan de helft van de dalspiegels subtherapeutisch. Bij behandeling van een gewone (target: 20 – 25 mg/l) en ernstige infectie (target: 25 – 35 mg/l) met vancomycine worden de therapeutische targets bereikt na respectievelijk vier (mediaan) en 4,5 dagen (mediaan) indien het oplaadschema correct wordt ingesteld. Indien het oplaadschema incorrect wordt ingesteld, worden de therapeutische targets bereikt na respectievelijk 2,5 dagen (mediaan) en 3,5 dagen (mediaan), wat sneller is ten opzichte van een correct oplaadschema. Bij een incorrect oplaadschema, wordt de oplaad- of onderhoudsdosis te hoog of te laag ingesteld in vergelijking met de richtlijnen.

Vooral bij gewone infecties wordt een te hoge dosis toegediend, wat het sneller bereiken van de therapeutische targets verklaart. Een studie van Roberts et. al bij kritiek zieke patiënten toont aan dat een voldoende hoge oplaaddosis belangrijk is om snel therapeutische concentraties te bereiken. (37) Bij ernstige infecties wordt vaak een te lage dosis toegediend indien het oplaadschema als incorrect wordt gecatalogeerd. Toch worden hierbij sneller de therapeutische concentraties bereikt. Dit is in contradictie met een studie bij niet-kritieke volwassen patiënten van het UZ Gent in 2014. Hierin werd aangetoond dat een hoger oplaadschema bij ernstige infecties aanleiding gaf tot meer en sneller bereiken van de therapeutische targets. (44) De onderhoudsdosis van vancomycine wordt in het UZ Gent reeds bepaald op basis van de nierfunctie van de patiënt. In een studie van Ampe et al. bij niet-kritieke patiënten word aangetoond dat een onderhoudsdosis op basis van de klaring van de patiënt zorgt voor optimalisatie van efficaciteit en reductie van toxiciteit. (45)

Bij volwassenen met een gewone infectie die behandeld worden met teicoplanine wordt de target dalspiegel (20 – 30 mg/l) sneller bereikt indien de dosering correct wordt ingesteld, maar toch duurt dit nog steeds vijf dagen (mediaan). Bij een ernstige infectie duurt het bijna veertien dagen om de target (>30 mg/l) te bereiken, voor zowel een correcte als incorrecte dosering. Voorlopig wordt in de richtlijn van teicoplanine geen onderscheid gemaakt bij dosering voor een ernstige of gewone infectie. Deze resultaten tonen aan dat een hogere oplaaddosis bij ernstige infecties misschien nuttig kan zijn om sneller therapeutische concentraties te bereiken.

Indien de targets van glycopeptiden in het UZ Gent worden vergeleken met de richtlijnen in Nederland en Australië, liggen in Nederland de therapeutische targets lager. Mogelijks komt dit doordat antibioticaresistentie minder hoog is in Nederland. (46) Voor vancomycine continu infuus is de target in Nederland 15 – 25 mg/l, (47) in Australië is de target hetzelfde als deze die in het UZ gebruikt wordt voor een gewone infectie (20 – 25 mg/l). (48) Bij beide wordt geen onderscheid gemaakt tussen het type infectie. Voor teicoplanine is de target in Nederland > 15 mg/l voor gewone infecties, > 20 voor ernstige infecties en > 30 voor infectieuze endocarditis. (49) Ook in Australië ligt de target lager (>10 mg/l). (48) (Tabel 5S.1, zie bijlage 5)

Bij kinderen reduceert het aantal subtherapeutische piekspiegels voor amikacine, indien de dosering correct wordt ingesteld, op basis van de nieuw te implementeren richtlijn van 81,3% naar 72,5%. Ook de tijd tot het bereiken van de piekspiegels reduceert van vier naar drie dagen (mediaan), dit is nog steeds niet optimaal. Toch is het aantal subtherapeutische piekspiegels toegenomen ten opzichte van de studie in 2009 (van 30% naar 72,5%). In 2009

werden veel spiegels niet afgenomen, waardoor deze 30% een vertekend beeld kan geven. (43) Indien de dosering correct wordt ingesteld bij vancomycine, resulteert dit vaak in subtherapeutische dalspiegels (57,1% - 100% bij NPHO en PHO). Met de nieuwe dosering van 20 mg/kg/dag wordt de therapeutische target trager bereikt ten opzichte van gebruik van de oude dosering 15mg/kg/dag (van twee naar vier dagen). Gezien het beperkt aantal patiënten die een dosering van 20mg/kg/dag kregen, is echter verder onderzoek noodzakelijk. Verdere optimalisatie van TDM bij zowel volwassenen als kinderen is noodzakelijk. Hiervoor zullen sommige doseringsschema's herbekeken moeten worden, zodat sneller en meer therapeutische targets worden bereikt.

Bij behandeling van volwassenen met amikacine en gentamycine gebeurt de afname van de dalspiegels voor de helft op het juiste moment. De andere dalspiegels worden te laat, te vroeg of niet afgenomen. 63% van de piekspiegels wordt niet afgenomen bij amikacine. Dit lage aantal van afgenomen piekspiegels kan verklaard worden doordat dit enkel in uitzonderlijke omstandigheden (toegenomen distributievolume of infecties met gedocumenteerd resistente pathogenen) werd geadviseerd in de richtlijn van 2014 - 2017. Bij tobramycine wordt vastgesteld dat 60,4% van de piekspiegels één dosis (mediaan) te laat wordt afgenomen. In de richtlijn van 2014 – 2017 stond nog niets vermeld over het moment van afname van de spiegel, wat meer dan waarschijnlijk de laattijdige afname verklaart. De nieuw te implementeren richtlijnen die werden opgesteld voor TDM van aminoglycosiden bij volwassenen zijn veel gedetailleerder in informatie met betrekking tot het correct uitvoeren van TDM. De impact hiervan kan in een verder onderzoek geëvalueerd worden. Bij vancomycine en teicoplanine worden respectievelijk 76,4% en 53,2% van de dalspiegels afgenomen op het juiste moment. Ondanks dat het moment van afname vermeld wordt in de richtlijnen, worden de andere dalspiegels te laat, te vroeg of niet afgenomen. In een onderzoek van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen werd vastgesteld dat na implementatie van richtlijnen omtrent TDM bij vancomycine het correcte moment van spiegelafname steeg van 57,3% naar 64,6%. (50)

Bij kinderen wordt een verbetering gezien (van 39,3% naar 80,0%) bij afname van de amikacine piekspiegels op het juiste moment ten opzichte van de studie in 2009. Het aantal afgenomen dalspiegels op het juiste moment bij amikacine is gelijkaardig ten opzichte van de studie in 2009 (van 59% naar 63,6%) en ook bij vancomycine is dit gelijkaardig (van 48,9% naar 53,1%). In 2009 werden altijd piekspiegels afgenomen voor vancomycine, wat overbodig is. Dit komt nu slechts vijf keer voor. (43) Ondanks dat richtlijnen aanwezig zijn in het ziekenhuis worden toch nog veel spiegels afgenomen op het verkeerde moment, verdere optimalisatie is hierbij zeker nog noodzakelijk.



### 5.3 CORRECTHEID EN ADEQUAATHEID DOSERINGSAANPASSING

Bij volwassenen wordt gezien dat de doseringsaanpassing respectievelijk voor 40,1%, 67,2% en 19,7% op het juiste moment wordt doorgevoerd voor amikacine, tobramycine en gentamycine. De dosering wordt bij 53,8%, 81,2% en 21,0% correct aangepast. Bij 49%, 17,2% en 68,9% wordt de dosering niet aangepast, terwijl dit wel noodzakelijk is. Slechts bij een kleine fractie (1,5 – 5,6%) wordt de doseringsaanpassing te laat uitgevoerd. In de richtlijnen van 2014 – 2017 wordt het moment en methodiek van doseringsaanpassing niet vermeld. Dit moet verbeteren met behulp van de nieuw te implementeren richtlijn, waarin dit wel vermeld staat. Na doseringsaanpassing wordt bij amikacine respectievelijk bij 51,9% en 22,2% een toxische dalspiegel en subtherapeutische piekspiegel bereikt. Bij tobramycine is de piekspiegel nog bij 33,3% subtherapeutisch en bij gentamycine is de helft van de dalspiegels toxisch.

Voor vancomycine en teicoplanine wordt de doseringsaanpassing respectievelijk 55% en 45,8% uitgevoerd op het juiste moment. Ondanks dat het moment en de methodiek van de doseringsaanpassing vermeld staat in de richtlijnen, wordt bij 35,7% en 40% de doseringsaanpassing niet uitgevoerd en bij de helft de doseringsaanpassing incorrect uitgevoerd. Bij vancomycine wordt nog bij respectievelijk 32,5% en 52,2% een subtherapeutische spiegel bereikt bij gewone en ernstige infecties. Bij teicoplanine worden 36% en 71,1% subtherapeutische spiegels bereikt bij ernstige of gewone infecties.

Ten opzichte van de uitgevoerde studie in het UZ Gent in 2009 stijgt bij kinderen het aantal doseringsaanpassingen die worden uitgevoerd op het juiste moment zowel voor amikacine (van 7,4% naar 40,1%) als vancomycine (van 23,08 naar 55,8%), maar dit blijft echter te laag. (43) In beide studies werd voor beide antibiotica de doseringsaanpassing doorgaans correct uitgevoerd (80 – 100%). In een Amerikaanse studie wordt aangetoond dat bij behandeling met vancomycine bij kinderen de doseringsaanpassing in respectievelijk 75% en 35% van de gevallen direct wordt uitgevoerd indien een te hoge of te lage dalspiegel wordt bereikt. (51) Deze resultaten zijn moeilijk te vergelijken, aangezien in deze studie geen onderscheid wordt gemaakt tussen beide. Na het aanpassen van de dosering bij amikacine valt 50,4% van de dalspiegels binnen de toxische *cut-off*. 48,1% van de dalspiegels wordt niet afgenomen na doseringsaanpassing en zijn dus niet evalueerbaar. Bij de piekspiegels is 55,7% subtherapeutisch. Bij vancomycine wordt bij 44,3% subtherapeutische spiegels bereikt.

Na het aanpassen van de dosering vallen nog veel spiegels niet binnen de therapeutische range of toxische *cut-off*. Dit wil mogelijks zeggen dat de doseringsaanpassing nog niet optimaal gebeurt of dat de targets moeilijk worden bereikt en dat een andere doseringsaanpassing noodzakelijk is.

#### 5.4 PREVALENTIE SUB - EN SUPRATHERAPEUTISCHE DALSPIEGELS BIJ GLYCOPEPTIDEN IN RELATIE TOT DE NIERFUNCTIE

Bij volwassenen die behandeld worden met vancomycine, worden 83,3% subtherapeutische spiegels bereikt bij hyperklaarders en 63,5% bij niet-hyperklaarders. In de huidige richtlijn wordt aanbevolen om een hogere onderhoudsdosis toe te dienen bij hyperklaarders. Toch worden hierbij nog steeds meer subtherapeutische concentraties bereikt waardoor misschien toch een hogere oplaaddosis moet worden toegediend, ondanks het feit dat deze minder afhankelijk is van de nierfunctie. (37) Slechts één patiënt met een GFR minder dan 30 wordt geïnccludeerd, waardoor hierover geen conclusie omtrent relatie met suprathérapeutische spiegels en nierfunctie kan worden afgeleid.

Bij teicoplanine is de prevalentie niet te evalueren aangezien slechts één hyperklaarder werd behandeld met teicoplanine. Deze bereikt wel een subtherapeutische concentraties, maar over het algemeen worden bij teicoplanine vaak subtherapeutische concentraties bereikt. Zelfs bij patiënten met een GFR minder dan 30 worden 85,7% subtherapeutische spiegels bereikt. Dit toont mogelijks aan dat het oplaadschema bij teicoplanine moet worden verhoogd.

Bij kinderen worden 86,1% subtherapeutische vancomycine dalspiegels bereikt na de eerste ingestelde dosering bij hyperklaarders. Bij de niet-hyperklaarders worden 60,0% subtherapeutische dalspiegel bereikt. Ook hier is een hogere startdosis bij pediatrische hyperklaarders waarschijnlijk opportuun om sneller therapeutische targets te bereiken.

## 5.5 SOORT EN FREQUENTIE ADVIES KLINISCH APOTHEKER EN MIT

Binnen het UZ Gent geven klinische apothekers regelmatig advies omtrent TDM van aminoglycosiden en glycopeptiden. Bij volwassenen wordt respectievelijk bij 1,6%, 7,0%, 12,7%, 13,6% en 30,9% van de behandeling een advies gegeven bij tobramycine, amikacine, vancomycine, gentamycine en teicoplanine. Deze adviezen worden in 50% tot 100% van de gevallen opgevolgd. Het minst advies wordt gegeven bij tobramycine, wat wordt toegediend bij mucoviscidose patiënten. Deze patiënten worden vaak behandeld door een gespecialiseerde arts waardoor minder advies wordt gegeven door een klinisch apotheker. Het MIT geeft respectievelijk bij 0%, 7,0%, 3,2%, 14,5% en 22,7% van de behandeling met tobramycine, amikacine, vancomycine, teicoplanine en gentamycine een advies. Hierbij werd 60 à 100% van de adviezen opgevolgd. In een eerdere publicatie werd een acceptatie graad van 83% van de adviezen van het MIT beschreven, wat overeenstemt met het resultaat in dit onderzoek. (52)

Bij kinderen wordt enkel advies gegeven door een klinisch apotheker, aangezien het MIT enkel behandelingen bij volwassenen evalueert. Er wordt bij 39,3% en 40,3% van de behandelingen met vancomycine en amikacine een advies gegeven door een klinisch apotheker. Bij pediatrie is er meer aanwezigheid van een klinisch apotheker op bepaalde afdelingen, bijvoorbeeld op de afdeling kinderoncologie is voltijds een apotheker aanwezig, wat een mogelijke verklaring is voor het hoger aantal adviezen. De adviezen worden 50% tot 85% opgevolgd. Indien plasmaspiegels frequenter worden opgevolgd, worden mogelijk meer therapeutische spiegels bereikt. Een doelstelling van het MIT en/of klinisch apotheker die reeds is opgesteld voor 2018, is om dagelijks plasmaspiegels op te volgen en te bekijken om de behandeling van de patiënt te optimaliseren. Vooral indien een geïndividualiseerd doseringsschema wordt opgesteld bij patiënten is het belangrijk om deze goed op te volgen.

## 5.6 VERBETERACTIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Een overzicht van de actiepunten voor de antibioticabeleidsgroep die uit dit onderzoek werden vastgesteld zijn weergegeven in Tabel 5S.2. (Bijlage 5) Algemeen kan worden vastgesteld dat verdere optimalisatie van dosering(saanpassing) en TDM bij aminoglycosiden en glycopeptiden noodzakelijk blijft.

Ten eerste is een goede educatie van artsen, apothekers en verpleegkundigen belangrijk alsook het verspreiden van richtlijnen in het ziekenhuis. Zo kan mogelijks het aantal correcte doseringen en

doseringsaanpassingen die momenteel door een arts worden aangevraagd toenemen en kunnen de plasmaspiegels vaker op het juiste worden afgenomen door verpleegkundigen.

Door een nauwgezetere opvolging van een klinisch apotheker of het MIT kunnen de targets mogelijk meer en sneller worden bereikt. In de literatuur werd reeds beschreven dat door middel van het *antimicrobial stewardship* programma het percentage patiënten met een optimale vancomycine-dalconcentratie verhoogt en dat doseringsaanpassingen geoptimaliseerd worden door opvolging van een klinisch apotheker. (53) Ook optimalisatie van de kwaliteit van TDM door een klinisch apotheker werd reeds aangetoond in de literatuur. (54)

Een interventie voor de klinische farmacie is de implementatie van een CPOE-systeem dat meldt aan verpleegkundigen wanneer spiegels moeten worden afgenomen. In een Amerikaanse studie wordt aangetoond dat het aantal plasmaspiegels die worden afgenomen op het correcte moment hierdoor significant stijgt van 58% naar 68%. (55) Momenteel is dit niet geïmplementeerd in het EPD systeem van het UZ Gent. Dit wordt wel voorzien in de nieuwe versie Cerner (Kansas City, Missouri, VS).

Door interindividuele verschillen in farmacokinetiek en -dynamiek, is niet elke dosering geschikt voor elke patiënt. Beter voorspellende PK/PD-modellen zijn nodig om een adequate startdosering te bewerkstellen. (56) Een innovatieve methode om een gepersonaliseerde startdosis en onderhoudsdosis te bepalen is door middel van *Model Informed Precision Dosing* (MIPD). Hierbij kan door middel van deze PK/PD-modellen, in combinatie met een individueel gemeten plasmaspiegel indien beschikbaar, de dosering voor een individuele patiënt worden geoptimaliseerd. Momenteel vereist deze geavanceerde methode specifieke expertise omtrent software. Het is daarom belangrijk om deze modellen in een gebruiksvriendelijk formaat te krijgen zodat deze gemakkelijker gehanteerd kunnen worden door artsen en klinisch apothekers. (56, 57) Sinds kort zijn er enkele software platforms beschikbaar dewelke aan bed van de patiënt kunnen worden gebruikt. Momenteel loopt in het UZ Gent een onderzoek om dit te kunnen implementeren. Met behulp van MIPD kan op basis van de patiëntkarakteristieken een eerste geoptimaliseerde dosering worden toegediend. Andere voordelen van MIPD is dat een spiegel kan worden afgenomen op gelijk welk moment waardoor minder fouten zullen voorkomen, minder bloed moet worden afgenomen en er moet niet gewacht worden op *steady states* dosissen.

## 5.7 STERKTES EN BEPERKINGEN VAN DE STUDIE

De uitgevoerde studie is retrospectief waarbij de resultaten gebaseerd zijn op gegevens die verzameld worden via EPD. Een voordeel hierbij is dat alle gegevens reeds geregistreerd zijn en de studie direct kan worden uitgevoerd. Een beperking van deze retrospectieve studie is dat de resultaten enkel gebaseerd zijn op wat teruggevonden wordt in EPD. Zo is het exacte tijdstip van spiegelafname niet beschikbaar, enkel het aankomstuur van de stalen in het labo wordt teruggevonden. Ook worden sommige toedieningen niet gerapporteerd, waardoor er soms info voor de studie ontbreekt. Sommige spiegelafnames of doseringsaanpassingen zijn niet evalueerbaar doordat bepaalde informatie ontbreekt. Door het uitgebreide onderzoeksprotocol zijn het aantal patiënten per antibioticum vrij beperkt. De datacollectie is zeer arbeidsintensief en sommige gegevens zijn moeilijk extraheerbaar uit EPD en de gegevens werden niet altijd gestructureerd weergegeven. Er zijn studies die aantonen dat een betere klinische uitkomst werd bekomen indien TDM correct werd uitgevoerd tijdens de behandeling. (58) Dit werd in deze studie niet onderzocht.

## 6 CONCLUSIE

Aminoglycosiden en glycopeptiden zijn geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge. Het correct doseren en adequaat opvolgen van bloedspiegels is zeer belangrijk om de toxiciteit te reduceren en efficaciteit te optimaliseren. Deze studie betreft een observationele retrospectieve studie om beide aspecten van therapie te evalueren.

Uit dit onderzoek blijkt dat incorrecte doseringen nog vaak voorkomen ondanks aanwezigheid van de MOS, plasmaspiegels soms te laat of niet worden afgenomen, de therapeutische targets van glycopeptiden moeilijk worden bereikt (vooral bij ernstige infecties) en doseringsaanpassingen op basis van TDM soms niet worden uitgevoerd wanneer dit wel noodzakelijk is.

Bij hyperklaarders die worden behandeld met vancomycine of teicoplanine worden vaker subtherapeutische spiegels gezien. Voor verdere optimalisatie van de behandeling bij hyperklaarders is bijkomend onderzoek noodzakelijk.

Algemeen kan worden vastgesteld dat verdere optimalisatie van TDM bij aminoglycosiden en glycopeptiden vereist is. In eerste instantie is een goede educatie van zorgverleners en verspreiding van de richtlijnen belangrijk. De klinisch apotheker en het MIT spelen een belangrijke rol bij het opvolgen en adviseren omtrent TDM en doseringsaanpassingen. In het UZ Gent wordt reeds regelmatig advies gegeven door een klinisch apotheker of het MIT, maar toch kan de frequentie hiervan verhogen. Een reeds opgestelde doelstelling voor het MIT is om de frequentie van het opvolgen van plasmaspiegels te verhogen van éénmaal per week naar een dagelijkse controle. Ook de implementatie van een CPOE-systeem dat meldingen geeft wanneer plasmaspiegels moeten worden afgenomen, kan leiden tot het verbeteren van de kwaliteit van TDM. Aangezien bij veel patiënten de gewenste plasmaconcentraties moeilijk worden bereikt, is individualisatie van de dosering gewenst via MIPD. Dit is al lopende bij kinderen en in 2018 wordt de implementatie gepland voor vancomycine dosering bij volwassenen. Om de impact van bovenstaande interventies te onderzoeken, is het belangrijk om in de toekomst een soortgelijke studie uit te voeren.

## 7 LITERATUURLIJST

1. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *The Korean journal of internal medicine*. 2009;24(1):1-10.
2. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(1):27-36.
3. Ghiculescu RA. Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. *Australian Prescriber*. 2008;31(2).
4. Veringa A, Sturkenboom MGG, Dekkers BGJ, Koster RA, Roberts JA, Peloquin CA, et al. LC-MS/MS for Therapeutic Drug Monitoring of anti-infective drugs. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2016;84:34-40.
5. Diasinos N, Baysari M, Kumar S, Day RO. Does the availability of therapeutic drug monitoring, computerised dose recommendation and prescribing decision support services promote compliance with national gentamicin prescribing guidelines? *Internal Medicine Journal*. 2015;45(1):55-62.
6. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(2):159-77.
7. Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence*. 2013;4(2):192-202.
8. Buyle F. Antimicrobial stewardship programs in a hospital setting: Development of quality indicators and implementation of interventions. *Gent: Universiteit Gent*; 2015.
9. Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, Verduin CM, Stuart J, Overdiek H, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(7):847-56.
10. Van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ. Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: a self-reporting survey. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(3):576-80.
11. van den Bosch CM, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher ME. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(2):281-91.
12. Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;26(1):1-10.
13. Walkers R, Edwards C. *Clinical pharmacy and therapeutics*. Third edition ed. Wales, UK: Churchill livingstone; 2003.
14. Zorginstituut Nederland. *Farmacotherapeutisch kompas Nederland*. 2018. Available from: [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl). geraadpleegd op 29/05/2018.
15. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical care medicine*. 2009;37(3):840-51; quiz 59.
16. Drusano GL. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobials. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(Supplement\_1):S89-S95.
17. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011:99-110.
18. Schmidt S, Barbour A, Sahre M, Rand KH, Derendorf H. PK/PD: new insights for antibacterial and antiviral applications. *Current opinion in pharmacology*. 2008;8(5):549-56.

19. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6-14.
20. Hanrahan TP, Lipman J, Roberts JA. Antibiotic dosing in obesity: a BIG challenge. *Critical Care*. 2016;20.
21. Kearns G, Abdel-Rahman S, Alander S, Blowdey D, Leeder J, Kauffman R. Developmental pharmacology - drug disposition, actions and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;1157-67.
22. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans. *Clinical Pharmacokinetics*. 2010;49(2):71-87.
23. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(6):498-509.
24. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug metabolism reviews*. 2009;41(2):67-76.
25. De Waele JJ, De Neve N. Aminoglycosides for life-threatening infections: a plea for an individualized approach using intensive therapeutic drug monitoring. *Minerva anesthesiologica*. 2014;80(10):1135-42.
26. BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium: Infecties. 2018. updated Februari 2018. Available from: <http://www.bcfi.be/nl/chapters/12>. geraadpleegd op 08/03/2018.
27. Hammett-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. *National Academy of Clinical Biochemistry. Clinical chemistry*. 1998;44(5):1129-40.
28. De Cock P. Impact of critical illness and cardiopulmonary bypass on antibiotic disposition in children. *Gent: Universiteit Gent*; 2017.
29. Jenkins A, Thomson AH, Brown NM, Semple Y, Sluman C, MacGowan A, et al. Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(10):2754-9.
30. Nailor MD, Sobel JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infection: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, oxazolidinones, daptomycin, telavancin, and ceftaroline. *The Medical clinics of North America*. 2011;95(4):723-42, vii.
31. Van Bambeke F. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives. *Current opinion in pharmacology*. 2004;4(5):471-8.
32. Elbarbry F. Vancomycin Dosing and Monitoring: Critical Evaluation of the Current Practice. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2017:1-10.
33. Drouet M, Chai F, Barthelemy C, Lebuffe G, Debaene B, Decaudin B, et al. Influence of vancomycin infusion methods on endothelial cell toxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(2):930-4.
34. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(10).
35. Van Maarseveen EM, Man WH, Touw DJ, Bouma AW, Van Zanten ARH. Continuous and intermittent infusion of vancomycin are equally effective: Review of the literature. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2011;155(43):1911-7.
36. Phillips CJ, Wisdom AJ, McKinnon RA, Woodman RJ, Gordon DL. Interventions Targeting the Prescribing and Monitoring of Vancomycin for Hospitalized Patients: A Systematic Review Protocol. *Infectious Diseases and Therapy*. 2017;6(4):557-63.
37. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2704-9.
38. Kim SW. Is Therapeutic Drug Monitoring of Teicoplanin Useful? *Infect Chemother*. 2014;46(1):64-5.
39. Nah SY, Im JH, Yeo JY, Baek JH, Kim CW, Nam MS, et al. Therapeutic Drug Concentrations of Teicoplanin in Clinical Settings. *Infect Chemother*. 2014;46(1):35-41.



40. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
41. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(3):629-37.
42. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(11):1832-43.
43. Goerlandt N. Kwaliteit van therapeutic drug monitoring en toediening van antibiotica bij kinderen. Gent: Universiteit Gent; 2009.
44. Benoot K. Evaluatie van twee vancomycine doseringsschema's in het UZ Gent. Gent: Universiteit Gent; 2014.
45. Ampe E, Delaere B, Hecq JD, Tulkens PM, Glupczynski Y. Implementation of a protocol for administration of vancomycin by continuous infusion: pharmacokinetic, pharmacodynamic and toxicological aspects. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(5):439-46.
46. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union Stockholm2017. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-resistance-european-union>. geraadpleegd op 27/05/2018.
47. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. TDM monografieën: vancomycine Nederland2018 [Available from: <http://tdm-monografie.org/monografie/vancomycine>. geraadpleegd op 30/05/2018.
48. Jager NG, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert review of clinical pharmacology*. 2016;9(7):961-79.
49. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. TDM monografieën: teicoplanine Nederland2018 [Available from: <http://tdm-monografie.org/monografie/teicoplanine>. geraadpleegd op 30/05/2018.
50. Theuns D. Vancomycine TDM: It's (not) complicated. Universitair Ziekenhuis Antwerpen. 2017.
51. Balch AH, Constance JE, Thorell EA, Stockmann C, Korgenski EK, Campbell SC, et al. Pediatric vancomycin dosing: Trends over time and the impact of therapeutic drug monitoring. *Journal of clinical pharmacology*. 2015;55(2):212-20.
52. Buyle FM, Wallaert M, Beck N, Boelens J, Callens S, Claeys G, et al. Implementation of a multidisciplinary infectious diseases team in a tertiary hospital within an Antimicrobial Stewardship Program. *Acta Clinica Belgica*. 2014;69(5):320-6.
53. Hirano R, Sakamoto Y, Kitazawa J, Yamamoto S, Tachibana N. Pharmacist-managed dose adjustment feedback using therapeutic drug monitoring of vancomycin was useful for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a single institution experience. *Infection and drug resistance*. 2016;9:243-52.
55. Traugott KA, Maxwell PR, Green K, Frei C, Lewis JS, 2nd. Effects of therapeutic drug monitoring criteria in a computerized prescriber-order-entry system on the appropriateness of vancomycin level orders. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2011;68(4):347-52.
56. Darwich AS, Ogungbenro K, Vinks AA, Powell JR, Reny JL, Marsousi N, et al. Why has model-informed precision dosing not yet become common clinical reality? lessons from the past and a roadmap for the future. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(5):646-56.
57. Wetmore K. The Right Dose: How Pharmacy Researchers Are Making Medicine More Precise.2016. Available from: <https://www.ucsf.edu/news/2016/01/401316/right-dose>. geraadpleegd op 27/05/2018.
58. Cardile AP, Tan C, Lustik MB, Stratton AN, Madar CS, Elegino J, et al. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. *SpringerPlus*. 2015;4:364.

# BIJLAGE

## BIJLAGE 1: GOEDKEURING ETHISCH COMITÉ

Afz.: Commissie voor Medische Ethiek

Infectieziekten  
Prof. dr. Dirk VOGELAERS  
Polikliniek 2 - 1ste Verdieping  
ALHIER

contact	telefoon	e-mail	
Ann Haenebalcke	+32 (0)9 332 22 66	Ethisch_comite@uzgent.be	
Commissie voor medische Ethiek		ann.haenebalcke@uzgent.be	
Ons kenmerk	Uw kenmerk	datum	pagina
2018/0601		7-mei-18	1/2

**Betreft :**

Advies voor monocentrische studie met als titel:  
Onderzoek naar de kwaliteit van Therapeutische Drug Monitoring (TDM) van anti-infectieuze middelen: Een retrospectieve evaluatie.

**Belgisch Registratienummer: B670201836247**

- \* Adviesaanvraagformulier dd. 16/04/2018 (volledig ontvangen dd. 17/04/2018) versie 1
- \* Begeleidende brief dd. 11/04/2018
- \* Protocol dd. 30/01/2018

**Advies werd gevraagd door:**  
Prof. dr. D. VOGELAERS; Hoofdonderzoeker

**BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD. ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 3/05/2018. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 3/05/2019, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.**

Vooraf het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

**THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE. A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 3/05/2018. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 3/05/2019, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.**

Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

**DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITÉ VAN 15/05/2018  
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 15/05/2018**

- \* Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice'-regels
- \* Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.
- \* In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.
- \* Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de Nederlandstalige documenten.
- \* Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.
- \* Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)

**ALGEMENE DIRECTIE**  
Commissie voor Medische Ethiek

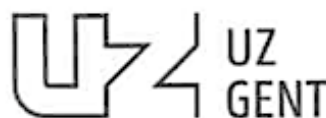
**VOORZITTER**  
Prof. dr. D. Mathys

**SECRETARIS**  
Prof. dr. J. Deconynck

**STAFMEDEWERKER**  
Marie Fougnet  
T +32(09) 332 33 26  
Sabine Van de Moortele  
T +32(09) 332 66 54

**SECRETARIAAT**  
Wendy Van de Veldt  
T +32(09) 332 56 23  
Sandra De Paep  
T +32(09) 332 26 88  
Ann Haenebalcke  
T +32(09) 332 22 66  
Davina Verbeke  
T +32(09) 332 22 66

**INGANG 75**  
ROUTE 7522



Universitair Ziekenhuis Gent  
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent  
www.uzgent.be

- The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.
- The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.
- In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.
- The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.
- None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.
- All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)

**Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee**



**Prof. dr. D. MATTHYS**  
Voorzitter / Chairman

**CC:** De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimera Clinics  
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel  
S. COMMEYNE

Atz.: Commissie voor Medische Ethiek

Infectieziekten  
Prof. dr. Dirk VOGELAERS  
Polikliniek 2 -1ste Verdieping  
ALHIER

contact	telefoon	e-mail	
Ann Haenebalcke Commissie voor medische Ethiek	+32 (0)9 332 22 66	Ethisch.comite@uzgent.be ann.haenebalcke@uzgent.be	
Ons kenmerk	Uw kenmerk	datum	pagina
2018/0602		7-mei-18	1/2

**Betreft :**

Advies voor monocentrische studie met als titel:  
Onderzoek naar de kwaliteit van Therapeutische Drug Monitoring (TDM) van anti-infectieuze middelen: Een retrospectieve evaluatie - Scriptie Jasmien Van de Wal

Belgisch Registratienummer: B670201836248

- \* Adviesaanvraagformulier dd. 16/04/2018  
(volledig ontvangen dd. 17/04/2018) versie 1
- \* Begeleidende brief dd. 11/04/2018
- \* Protocol dd. 30/01/2018
- \* Adviesaanvraagformulier dd. 16/04/2018  
(document E)
- \* Informatie- en waarschuwingsnota over de verwerking van informatie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dd. 12/02/2018  
Jasmien Van de Wal
- \* CV  
Jasmien Van de Wal

Advies werd gevraagd door:  
Prof. dr. D. VOGELAERS; Hoofdonderzoeker

ALGEMENE DIRECTIE  
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER:  
Prof. dr. D. Matthys

SECRETARIS  
Prof. dr. J. Decruyenaere

STAFMEDEWERKER  
Muriel Fouquet  
T +32(0)9 332 33 36  
Sabine Van de Moortele  
T +32(0)9 332 68 54

SECRETARIAAT  
Wendy Van de Velde  
T +32(0)9 332 56 23  
Sandra De Paep  
T +32(0)9 332 26 88  
Ann Haenebalcke  
T +32(0)9 332 22 66  
Devina Vertefels  
T +32(0)9 332 22 66

INGANG 75  
ROUTE 7522

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD. ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 3/05/2018. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 3/05/2019, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.

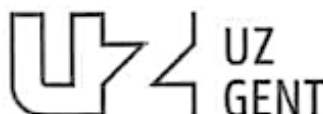
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE. A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 3/05/2018. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 3/05/2019, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.

Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITÉ VAN 15/05/2018  
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 15/05/2018

- \* *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- \* *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- \* *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de*



Universitair Ziekenhuis Gent  
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent  
www.uzgent.be

onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.

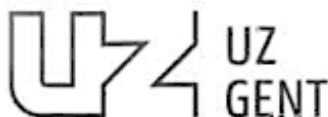
- Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandsestalige documenten.
- Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.
- Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)
- The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.
- The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.
- In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.
- The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.
- None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.
- All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee



Prof. dr. D. MATTHYS  
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimtra Clinics  
FAGG - Research & Development, Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel  
S. COMMEYNE



Universitair Ziekenhuis Gent  
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent  
[www.uzgent.be](http://www.uzgent.be)

## BIJLAGE 2: FORMULES NIERFUNCTIE

### CKD-EPI-formule

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 [\text{if female}] * 1.159 [\text{if black}]$$

GFR	glomerulaire filtratie snelheid (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
Scr	Serumcreatinine in mg/dl
$\kappa$	0,7 voor vrouwen en 0,9 voor mannen
$\alpha$	-0,329 voor vrouwen en - 0,411 voor mannen
Age	Leeftijd (jaar)

Bron: Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Annals of internal medicine. 2009;150(9):604-12.

### Revised schwartz- formule

$$\text{eGFR} = 0.413 \times l / \text{Scr}$$

GFR	glomerulaire filtratie snelheid (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
l	lengte (cm)
Scr	Serumcreatinine in mg/dl

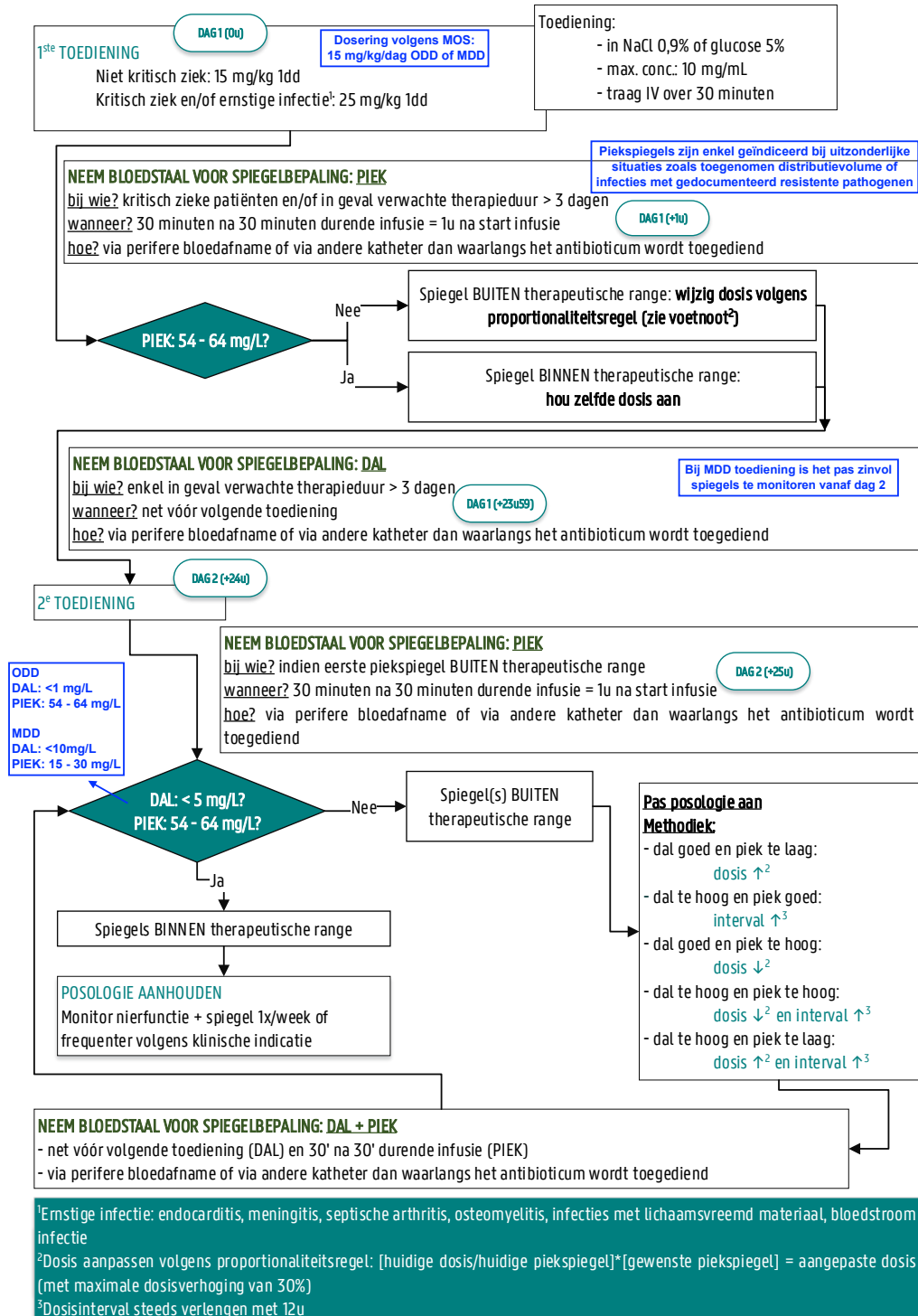
Bron: Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2009;20(3):629-37.

## BIJLAGE 3: DE RICHTLIJNEN

### Richtlijn UZ Gent 2018: amikacine volwassenen

De blauwe kaders zijn doseringen, targets en advies tot spiegelafname uit de richtlijn van 2014 – 2017

MOS: Medicatie Order Set, ODD: Once daily dosing, MDD: more daily dosing

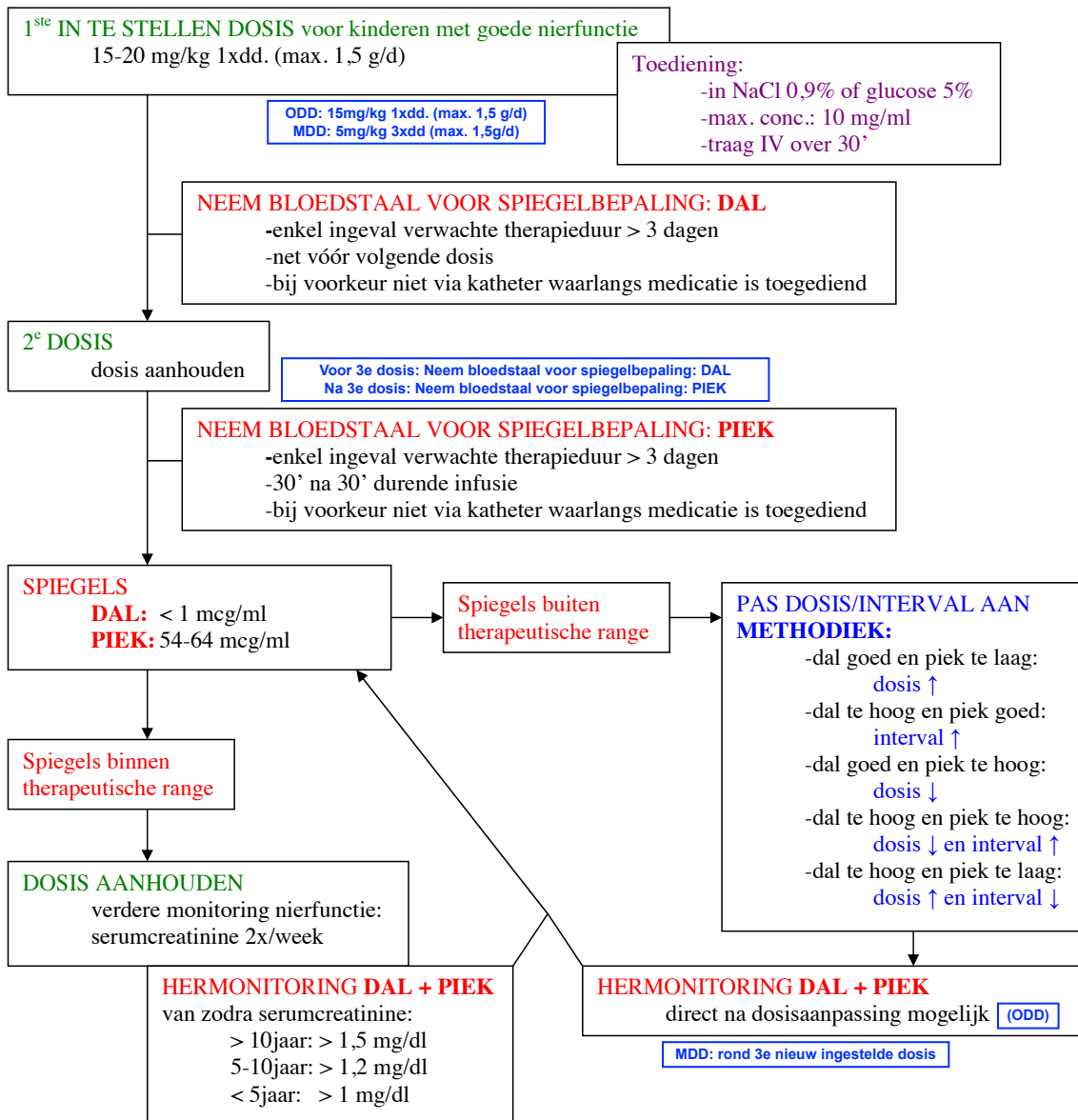


Richtlijn UZ Gent november 2017: amikacine kinderen

De blauwe kaders zijn doseringen, targets en advies tot spiegelafname uit de richtlijn van 2014 – 2017

ODD: Once daily dosing, MDD: more daily dosing

**KINDEREN (1 maand-15 jaar): AMIKACINE ODD**



**FREQUENTERE MONITORING MOGELIJK BIJ:**  
 mucopatiënten, intensieve zorgen patiënten, brandwonden, voorafbestaande nierinsufficiëntie, oedemen (ascites,...), voorzichtigheid bij dosisaanpassing ingeval spiegel buiten therapeutische range, dehydratatie, ondervoeding, concomittante oto- en nefrotische medicatie\*, CNS infectie, vermoeden van therapiefalen

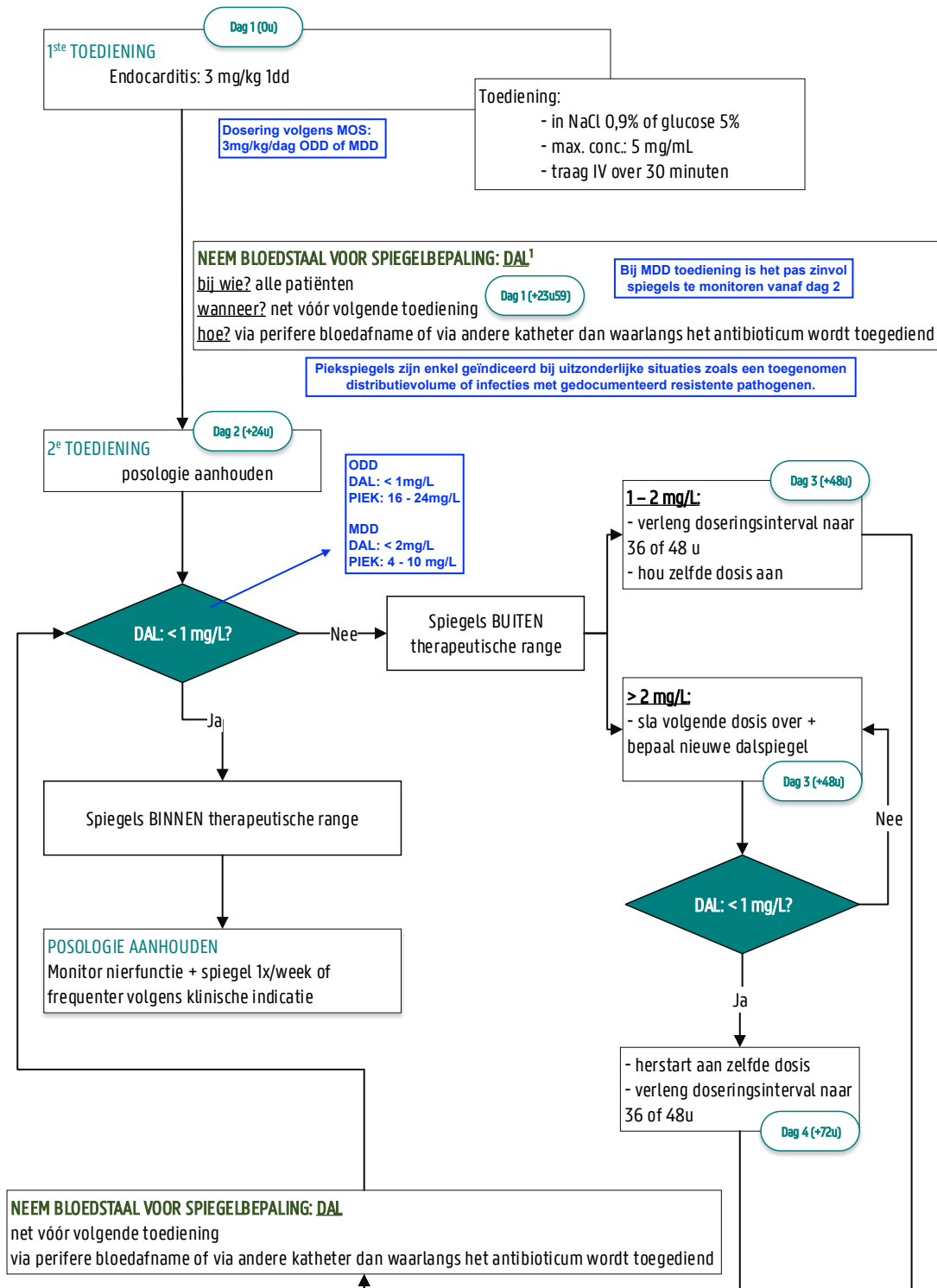
\*amfotericine B, ciclosporine, tacrolimus, colistine, ibuprofen, diclofenac, indometacine, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxone, cefuroxim, lisinopril, furosemide, bumetanide, carboplatine, cisplatine, oxaliplatine, gentamycine, tobramycine, vancomycine, teicoplanine



# Richtlijn UZ Gent 2018: gentamycine volwassenen

De blauwe kaders zijn doseringen, targets en advies tot spiegelafname uit de richtlijn van 2014 – 2017

MOS: Medicatie Order Set, ODD: Once daily dosing, MDD: more daily dosing

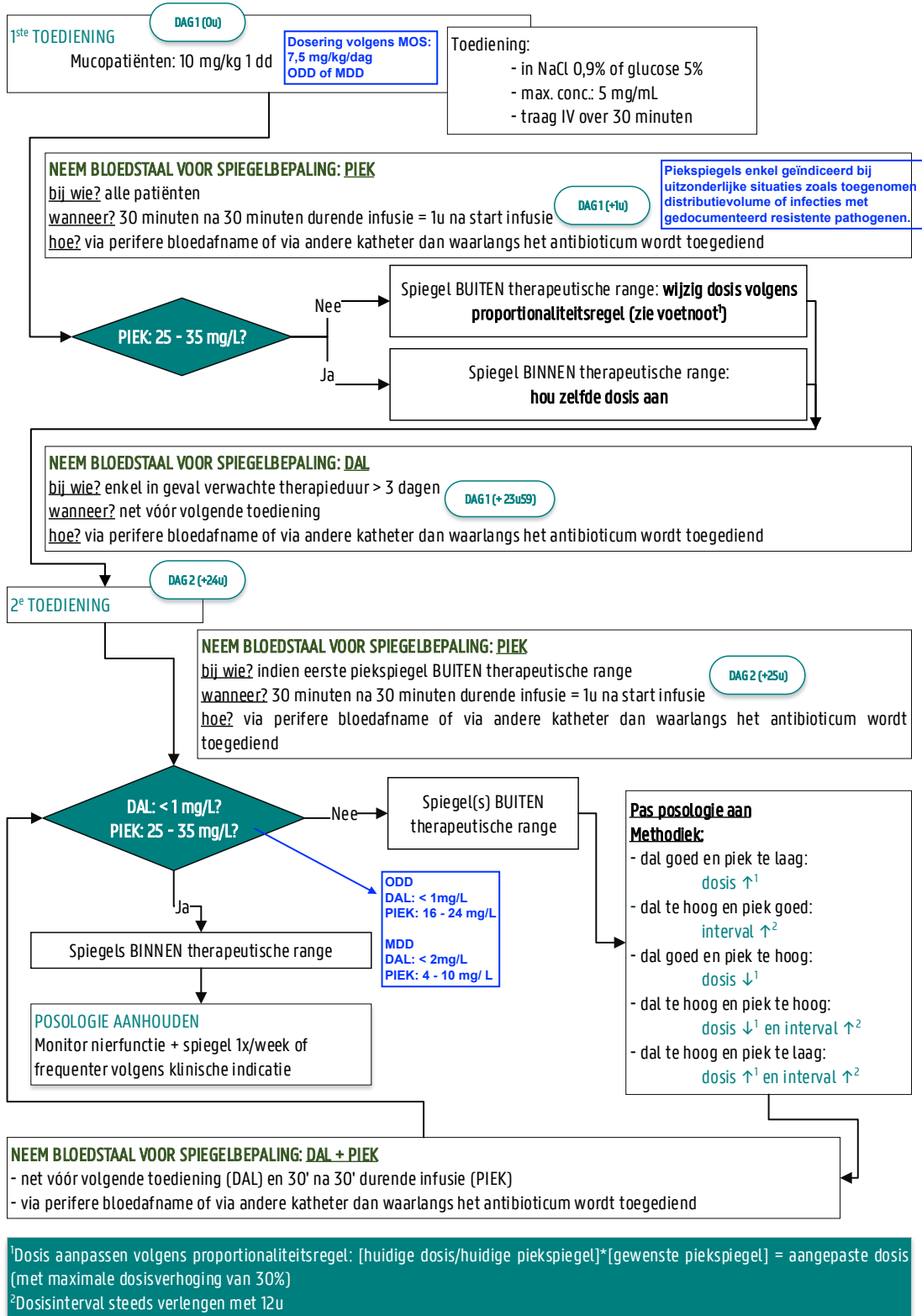


<sup>1</sup>NOTA: afname PIEK spiegel van gentamycine is niet zinvol gezien bij behandeling van endocarditis een lagere dosis voorgeschreven wordt (omwille van synergistisch effect). Enkel monitoren op toxiciteit door afname DAL spiegel

Richtlijn UZ Gent 2018: tobramycine volwassenen

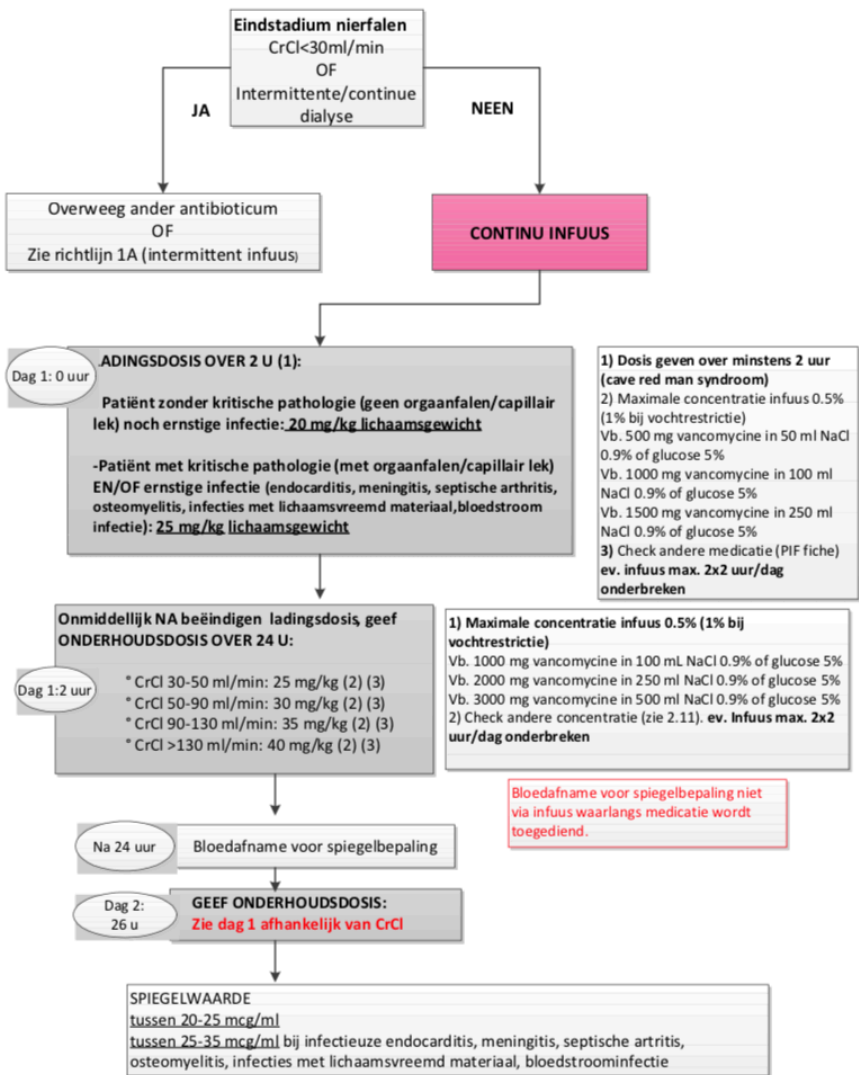
De blauwe kaders zijn doseringen, targets en advies tot spiegelafname uit de richtlijn van 2014 – 2017

MOS: Medicatie Order Set, ODD: Once daily dosing, MDD: more daily dosing



Richtlijn UZ Gent: vancomycine continu infuus volwassenen

 <b>Universitair Ziekenhuis Gent</b>			
Klinisch ondersteunende sector			
Identificatienummer UZG-MFC-J003	Versienummer 2	Datum in voege	
Vancomycine in continu infuus.			



(1) De oplaaddosis is onafhankelijk van de nierfunctie  
 (2) Voor het meten van de nierfunctie is een gemeten creatinineklaring (op basis van 24-uurscollectie) te verkiezen (Ucreat x Uvol/Screat x 1440). Indien 24-uurscollectie niet mogelijk evalueer volgens CKD-EPI formule.  
 (3) Formules voor estimatie van de glomerulaire filtratie (Cockroft-Gault, MDRD) zijn niet gevalideerd bij kritisch zieke patiënten.

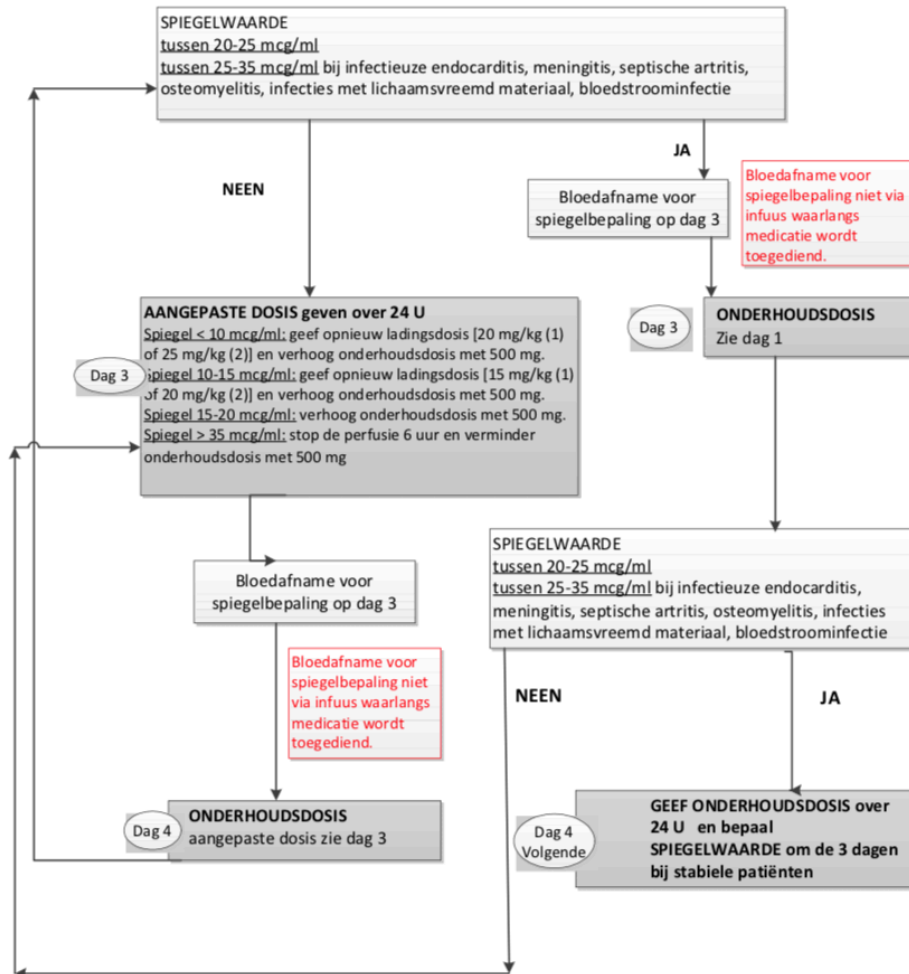
Klinisch ondersteunende sector

Identificatienummer  
UZG-MFC-J003

Versienummer  
2

Datum in voege

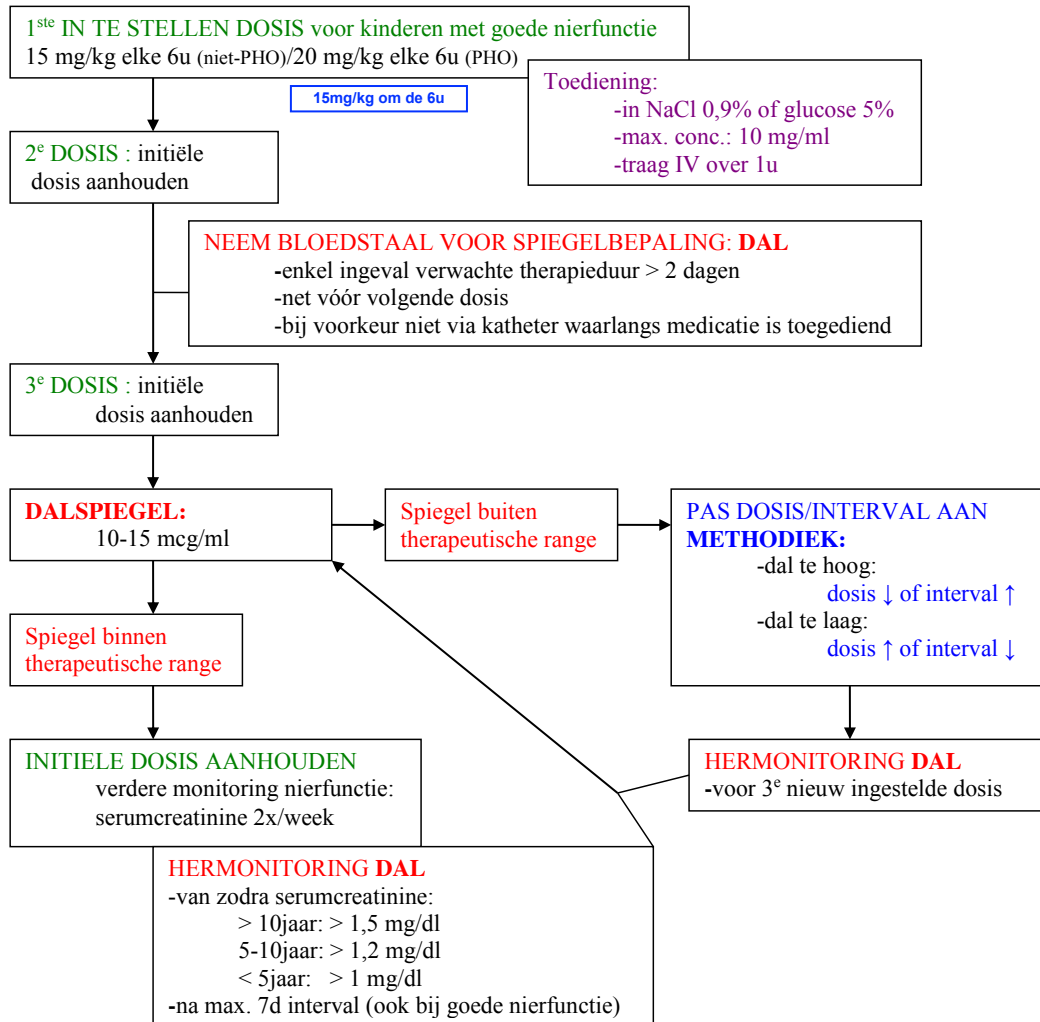
Vancomycine in continu infuus.



(1) Patiënt zonder kritische pathologie (geen orgaanfalen/capillair lek) noch ernstige infectie.

(2) Patiënt met kritische pathologie (orgaanfalen/capillair lek) EN/OF ernstige infectie (endocarditis, meningitis, septische artritis, osteomyelitis, infecties met lichaamsvreemd materiaal, bloedstrooinfectie)

**KINDEREN (1 maand-15 jaar): VANCOMYCINE INTERMITTENT**



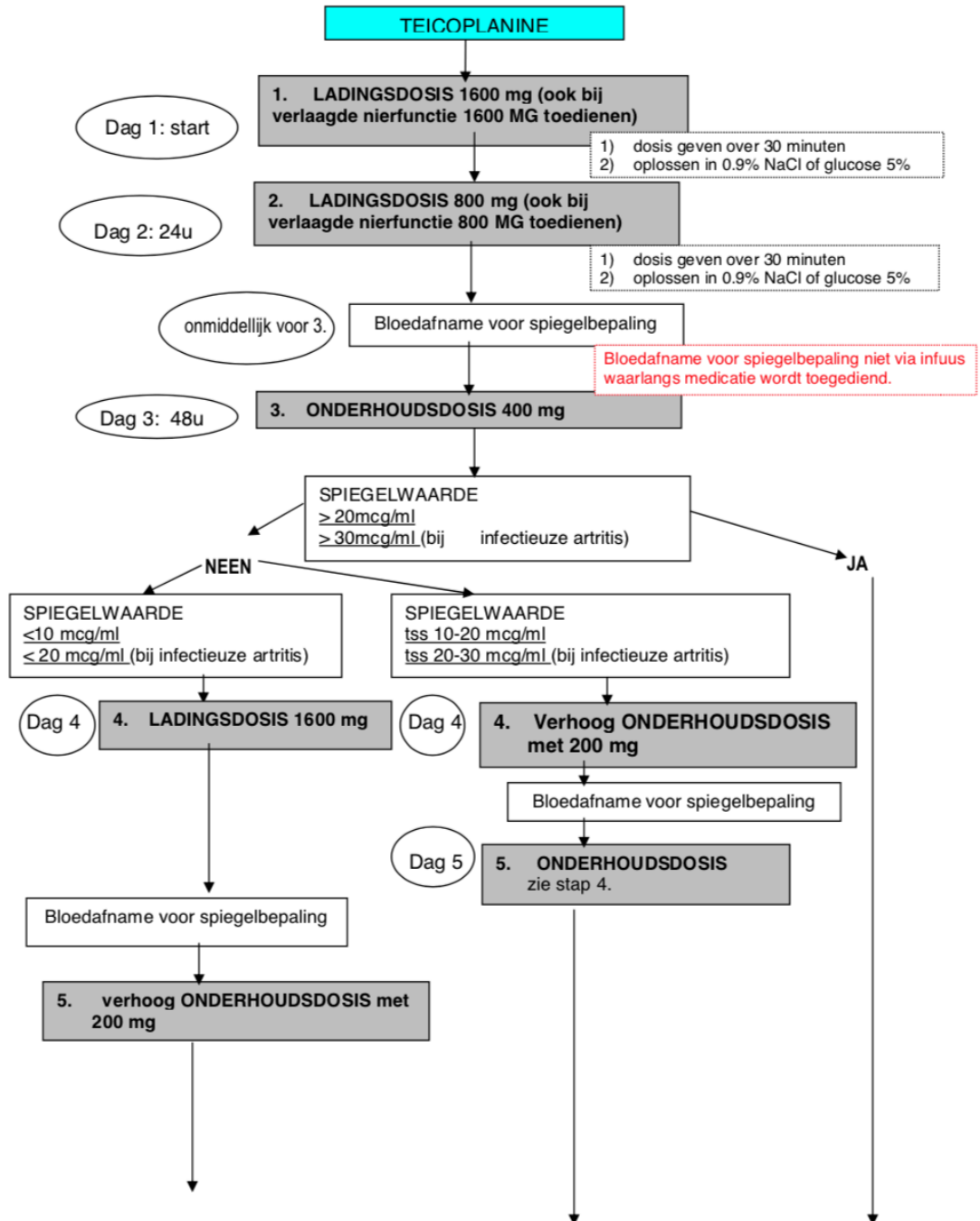
**PIEKSPIEGEL:**  
 -doorgaans niet aangeraden  
 -mogelijk na consult infectioloog  
 -therapeutische range: 25-50 mcg/ml  
 -30-60' na 60' durende infusie  
 -bij voorkeur niet via zelfde katheter waarlangs medicatie is toegediend

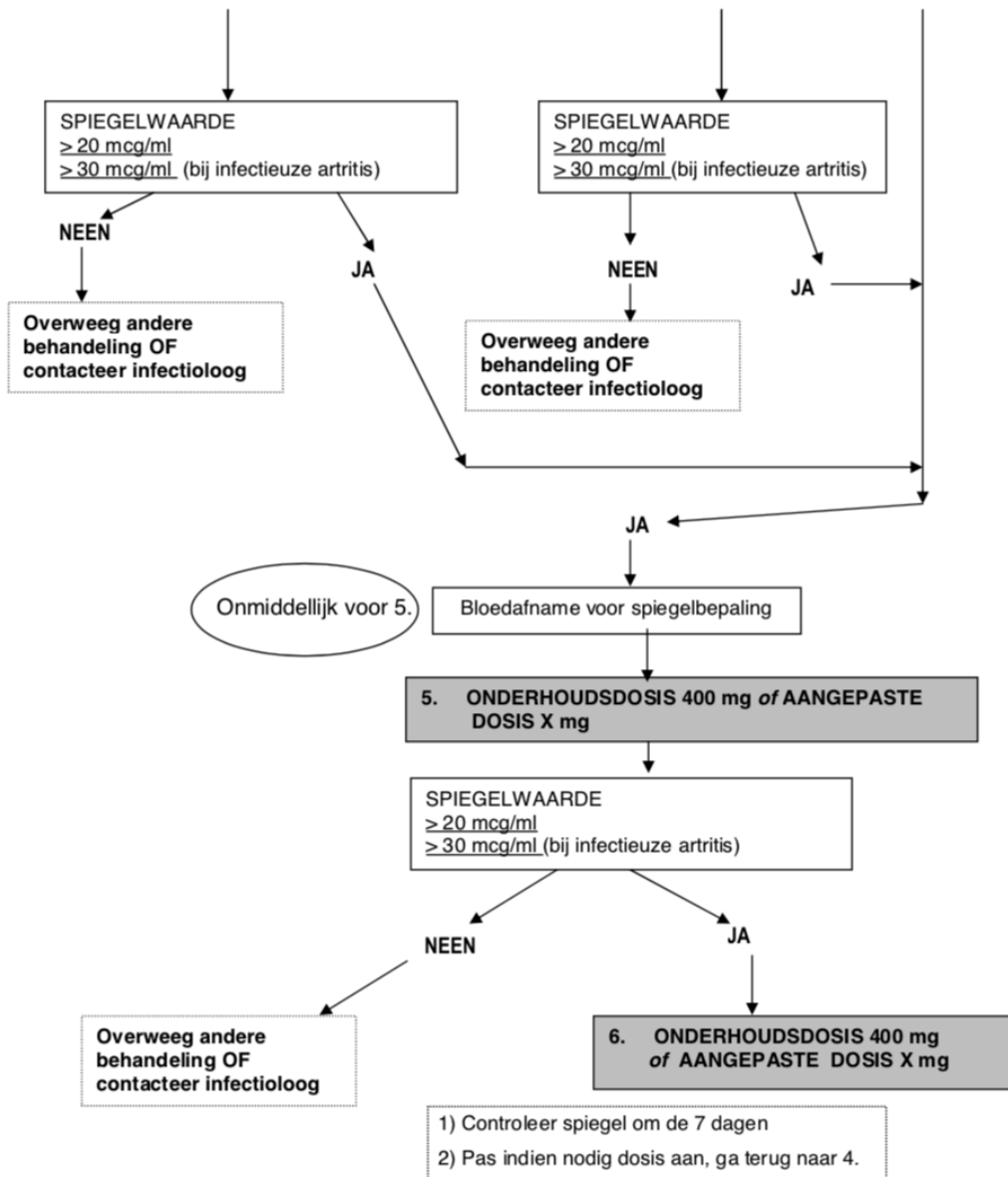
**FREQUENTERE DALMONITORING MOGELIJK BIJ:**  
 mucopatiënten, intensieve zorgen patiënten, brandwonden, voorafbestaande nierinsufficiëntie, oedemen (ascites,...), voorzichtigheid bij dosisaanpassing ingeval spiegel buiten therapeutische range, dehydratie, ondervoeding, concomittante oto- en nefrotoxische medicatie\*, CNS infectie, vermoeden van therapiefalen

\*amfotericine B, ciclosporine, tacrolimus, colistine, ibuprofen, diclofenac, indometacine, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxone, cefuroxim, lisinopril, furosemide, bumetanide, carboplatine, cisplatine, oxaliplatine, amikacine, gentamycine, tobramycine, teicoplanine

Richtlijn UZ Gent: teicoplanine intermitterend infuus volwassenen

			
Klinisch ondersteunende sector			
Identificatienummer UZG-MFC-J005	Versienummer 2	Datum in voege	Pagina 2 van 3
Teicoplanine in intermitterend infuus.			





## BIJLAGE 4: HYPERKLARING BIJ PEDIATRIE

### Leeftijdsafhankelijke definitie voor hyperklaring bij pediatrie

GFR = glomerular filtration rate, ARC = augmented renal clearance.

Age (years)	Normal GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	ARC (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
<0.1	52	70.0
0.1-0.3	61.7	90.3
0.3-0.66	71.7	99.5
0.66-1	82.6	117.2
1-1.5	91.5	127.1
1.5-2	94.5	130.7
3-4	111.2	148.2
5-6	114.1	151.3
7-8	111.3	147.9
9-10	110.0	153.2
11-12	116.4	154.2
12-15	117.2	149.4

Bron: Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2009;4(11):1832-43.



## BIJLAGE 5: RESULTATEN

### Amikacine

**Tabel 4.1S: Type infectie bij behandeling met amikacine bij volwassenen en kinderen**

Type infectie	VOLWASSENEN	KINDEREN
	Aantal episodes n = 57 (%)	Aantal episodes n = 87 (%)
Pneumonie	18 (31,6)	2 (2,3)
Neutropene koorts	11 (19,3)	77 (88,5)
Wondinfectie	7 (12,3)	1 (1,1)
Algemeen infectiebeeld zonder duidelijke focus	5 (8,8)	-
Urineweginfectie	3 (5,3)	2 (2,3)
Sepsis <sup>a</sup>	3 (5,3)	-
Endocarditis <sup>a</sup>	2 (3,5)	-
Appendicitis	1 (1,8)	1 (1,1)
Huid- en weke delen infectie	1 (1,8)	-
Intra-abdominale infectie: andere	1 (1,8)	-
Peritonitis	1 (1,8)	-
Urosepsis <sup>a</sup>	1 (1,8)	1 (1,1)
Cholangitis	-	1 (1,1)
Andere	3 (5,3)	2 (2,3)

<sup>a</sup> Deze infecties worden volgens de richtlijnen van amikacine in het UZ Gent beschouwd als ernstige infectie en vereisen een hogere dosering.

**Tabel 4.2S: Correctheid eerste ingestelde dosering – amikacine volwassenen en kinderen**

Doseringscriterium	VOLWASSENEN	KINDEREN
	n <sup>b</sup> = 57 (%)	n <sup>b</sup> = 87 (%)
<b>Doseringscriterium 2014 - 2017<sup>a</sup></b>		
1 <sup>ste</sup> ingestelde dosering correct	37 (64,9)	16 (18,4)
1 <sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect	20 (35,1)	71 (81,6)
- Incorrecte dosis	20 (100,0)	71 (100,0)
- Incorrect interval	-	-
- Incorrecte dosis en interval	-	-
<b>Doseringscriterium 2018<sup>c</sup></b>		
1 <sup>ste</sup> ingestelde dosering correct	31 (54,4)	80 (92,0)
1 <sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect	26 (45,6)	7 (8,0)
- Incorrecte dosis	26 (100,0)	7 (100,0)
- Incorrect interval	-	-
- Incorrecte dosis en interval	-	-

<sup>a</sup> Evaluatie volgens de geldende richtlijn: dosering volgens MOS: 15mg/kg/dag (volwassen en kinderen)

<sup>b</sup> n = aantal behandelingsepisodes

<sup>c</sup> Evaluatie volgens de nieuw te implementeren richtlijn: Volwassenen: 15 mg/kg/dag bij gewone infectie, 25 mg/kg bij ernstige infectie, kinderen: 15 – 20 mg/kg/dag

**Tabel 4.3S: Correctheid infusietijd bij eerste ingestelde dosering – amikacine volwassenen en kinderen**

	<b>VOLWASSENEN</b> n <sup>a</sup> = 57 (%)	<b>KINDEREN</b> n <sup>a</sup> = 87 (%)
Infusietijd correct	11 (19,3)	87 (100,0)
Infusietijd incorrect	46 (80,7)	-

<sup>a</sup> n = aantal behandelingsepisodes

**Tabel 4.4S: Advies omtrent TDM van een klinisch apotheker of MIT – amikacine volwassenen en kinderen**

	<b>Advies klinisch apotheker</b> n <sup>a</sup> = 57	<b>Advies MIT</b> n <sup>a</sup> = 57
<b>VOLWASSENEN</b>		
Aantal behandelingsepisodes met minstens één advies	4 (7,0%)	4 (7,0%)
Totaal aantal adviezen	8 (%)	9 (%)
<b>Aanvraag TDM</b>	<b>6 (75,0)</b>	<b>7 (77,8)</b>
- Advies opgevolgd	4 (66,7)	5 (71,4)
- Advies niet opgevolgd	2 (33,3)	2 (28,6)
<b>Aanvraag dosisaanpassing</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>2 (22,2)</b>
- Advies opgevolgd	-	2 (100,0)
- Advies niet opgevolgd	1 (100,0)	-
<b>Aanvraag doseerinterval aanpassing</b>	<b>1 (12,5)</b>	-
- Advies opgevolgd	1 (100,0)	-
- Advies niet opgevolgd	-	-
<b>KINDEREN</b>	<b>n<sup>a</sup> = 87</b>	
Aantal behandelingsepisodes met minstens één advies	35 (40,2%)	-
Totaal aantal adviezen	43 (%)	-
<b>Aanvraag TDM</b>	<b>35 (81,4)</b>	-
- Advies opgevolgd	30 (85,7)	-
- Advies niet opgevolgd	5 (14,3)	-
<b>Aanvraag dosisaanpassing</b>	<b>8 (18,6)</b>	-
- Advies opgevolgd	5 (62,5)	-
- Advies niet opgevolgd	3 (37,5)	-

## Tobramycine

**Tabel 4.5S: Type infectie bij behandeling met tobramycine bij volwassenen**

Type infectie	Aantal episodes n = 62 (%)
Respiratoire infectie bij mucoviscidose	62 (100,0)

**Tabel 4.6S: Correctheid eerste ingestelde dosering – tobramycine volwassenen**

	Dosering volgens richtlijn 2014 - 2017 <sup>a</sup> n <sup>c</sup> = 62 (%)	Dosering volgens richtlijn 2018 <sup>b</sup> n <sup>c</sup> = 62 (%)
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	45 (72,6)	11 (17,7)
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	17 (27,4)	51 (82,3)
- Incorrecte dosis	17 (100,0)	51 (100,0)
- Incorrect interval <sup>d</sup>	-	-
- Incorrecte dosis en interval	-	-

<sup>a</sup> Evaluatie volgens de geldende richtlijn

<sup>b</sup> Evaluatie volgens de nieuw te implementeren richtlijn

<sup>c</sup> n = aantal behandelingsepisodes

<sup>d</sup> MDD in plaats van ODD

**Tabel 4.7S: Advies omtrent TDM van een klinisch apotheker of MIT – tobramycine volwassenen**

	Advies klinisch apotheker n <sup>a</sup> = 35	Advies MIT n <sup>a</sup> = 35
Aantal behandelingsepisodes met minstens één advies	1 (1,6%)	-
Totaal aantal adviezen	2	-
<b>Aanvraag TDM</b>	<b>1 (50,0)</b>	-
- Advies opgevolgd	1 (100,0)	-
- Advies niet opgevolgd	-	-
<b>Aanvraag dosisaanpassing</b>	<b>1 (50,0)</b>	-
- Advies opgevolgd	1 (100,0)	-
- Advies niet opgevolgd	-	-

<sup>a</sup> n = aantalbehandelingsepisodes

## Gentamycine

**Tabel 4.8S: Type infectie bij behandeling met gentamycine bij volwassenen**

Type infectie	Aantal episodes n = 22 (%)
Endocarditis	15 (68,2)
Algemeen infectiebeeld zonder duidelijk focus	2 (9,1)
Neutropene koorts	2 (9,1)
Prothese infectie	1 (4,5)
Wondinfectie	1 (4,5)
Andere	1 (4,5)

**Tabel 4.9S: Correctheid eerste ingestelde dosering – gentamycine volwassenen**

	Dosering volgens richtlijn 2014 - 2017 <sup>a</sup>	Dosering volgens richtlijn 2018 <sup>b</sup>
<b>Aantal behandelingsepisodes</b>	<b>n = 22 (%)</b>	<b>n = 22 (%)</b>
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>10 (45,5)</b>	<b>1 (4,5)</b>
<b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>12 (54,5)</b>	<b>21 (95,5)</b>
- Incorrecte dosis	12 (100,0)	8 (38,1)
- Incorrect interval <sup>c</sup>	-	9 (42,9)
- Incorrecte dosis en interval	-	4 (19,0)

<sup>a</sup> Evaluatie volgens de geldende richtlijn: Dosering volgens MOS: 3mg/kg/dag ODD of MDD (3dd)

<sup>b</sup> Evaluatie volgens de nieuw te implementeren richtlijn: 3mg/kg/dag ODD

<sup>c</sup> MDD in plaats van ODD

**Tabel 4.10S: Advies omtrent TDM van een klinisch apotheker of MIT – gentamycine volwassenen**

	Advies klinisch apotheker n <sup>a</sup> = 22	Advies MIT n <sup>a</sup> = 22
Aantal behandelingsepisodes met minstens één advies	3 (13,6%)	5 (22,7%)
Totaal aantal adviezen	3	6
<b>Aanvraag TDM</b>	<b>1 (33,3)</b>	<b>1 (16,7)</b>
- Advies opgevolgd	1 (100,0)	1 (100,0)
- Advies niet opgevolgd	-	-
<b>Aanvraag dosisaanpassing</b>	<b>2 (66,7)</b>	<b>5 (83,3)</b>
- Advies opgevolgd	1 (50,0)	3 (60,0)
- Advies niet opgevolgd	1 (50,0)	2 (40,0)

<sup>a</sup> n = aantalbehandelingsepisodes

Vancomycine

Tabel 4.11S: Type infectie bij behandeling met vancomycine bij volwassenen en kinderen

Type infectie	VOLWASSENEN	KINDEREN
	n = 63 (%)	n = 61 (%)
Neutropene koorts	26 (41,3)	40 (65,6)
Sepsis <sup>a</sup>	10 (15,9)	4 (6,6)
PAC-infectie	6 (9,5)	3 (4,9)
Wondinfectie	4 (6,3)	3 (4,9)
Pneumonie	2 (3,2)	1 (1,6)
Spondylodiscitis <sup>a</sup>	2 (3,2)	-
Prothese infectie <sup>a</sup>	2 (3,2)	-
Cholangitis	1 (1,6)	-
Cholecystitis	1 (1,6)	-
Erysipelas	1 (1,6)	-
Huid en weke delen infectie	1 (1,6)	1 (1,6)
Maag en duodenum perforatie	1 (1,6)	-
Peritonitis	1 (1,6)	-
Osteomyelitis <sup>a</sup>	1 (1,6)	1 (1,6)
Urosepsis <sup>a</sup>	1 (1,6)	-
Intra abdominale infectie: andere	-	4 (6,6)
Algemeen infectiebeeld zonder duidelijke focus	-	3 (4,9)
Appendicitis	-	1 (1,6)
Andere	3 (4,8)	-

<sup>a</sup> Deze infecties worden volgens de richtlijnen van vancomycine in het UZ Gent beschouwd als ernstige infectie en vereisen hogere targets.

Tabel 4.12S: Correctheid oplaadschema – vancomycine, volwassenen

	Aantal episodes n = 63 (%)
<b>Oplaaddoseringsschema<sup>a</sup> correct</b>	<b>31 (49,2)</b>
<b>Oplaaddoseringsschema<sup>a</sup> incorrect</b>	<b>29 (46,0)</b>
- Incorrecte dosis	29 (100,0)
○ <i>Te hoge oplaaddosis</i>	5 (17,2)
○ <i>Te lage oplaaddosis</i>	8 (27,6)
○ <i>Te hoge onderhoudsdosis</i>	2 (6,9)
○ <i>Te lage onderhoudsdosis</i>	7 (24,1)
○ <i>Te hoge oplaad- en onderhoudsdosis</i>	4 (13,8)
○ <i>Te hoge oplaaddosis, te lage onderhoudsdosis</i>	2 (6,9)
○ <i>Te lage oplaaddosis, te hoge onderhoudsdosis</i>	1 (3,5)
- Incorrect interval	-
- Incorrecte dosis en interval	-
<b>Niet evalueerbaar<sup>b</sup></b>	<b>3 (4,8)</b>

<sup>a</sup> Oplaaddosis in functie van het gewicht gevolgd door een onderhoudsdosis in functie van het gewicht en de nierfunctie van de patiënt.

<sup>b</sup> Niet evalueerbaar indien de nierfunctie of het gewicht niet gekend is.

Tabel 4.13S: Correctheid eerste ingestelde dosering – vancomycine kinderen

	n <sup>a</sup> = 61 (%)
<b>NPHO<sup>b</sup></b>	<b>14 (23,0)</b>
- 1 <sup>ste</sup> ingestelde dosering correct	14 (100,0)
- 1 <sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect	-
<b>PHO<sup>c</sup></b>	<b>47 (77,0)</b>
- <b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering correct</b>	<b>40 (85,1)</b>
○ 15mg/kg <sup>d</sup>	33 (82,5)
○ 20mg/kg <sup>e</sup>	7 (17,5)
- <b>1<sup>ste</sup> ingestelde dosering incorrect</b>	<b>7 (14,9)</b>
○ Incorrecte dosis	3 (42,9)
○ Incorrect interval	4 (57,1)
○ Incorrecte dosis en interval	-

<sup>a</sup> n = aantal behandelingsepisodes

<sup>b</sup> Niet-pediatische hemato-oncologische patiënt

<sup>c</sup> Pediatische hemato-oncologische patiënt

<sup>d</sup> Dosering correct volgens de oude richtlijn

<sup>e</sup> Dosering correct volgens de nieuwe richtlijn

Tabel 4.14S: Advies omtrent TDM van een klinisch apotheker of MIT – vancomycine volwassenen en kinderen

	Advies klinisch apotheker	Advies MIT
<b>VOLWASSENEN</b>	<b>n<sup>a</sup> = 63</b>	<b>n<sup>a</sup> = 63</b>
Aantal behandelingsepisodes met minstens één advies	8 (12,7%)	2 (3,2%)
Totaal aantal adviezen	9	3
<b>Aanvraag TDM</b>	<b>3 (33,3)</b>	<b>2 (66,7)</b>
- Advies opgevolgd	2 (66,7)	2 (100,0)
- Advies niet opgevolgd	1 (33,3)	-
<b>Aanvraag dosisaanpassing</b>	<b>6 (66,7)</b>	<b>1 (33,3)</b>
- Advies opgevolgd	3 (50,0)	1 (100,0)
- Advies niet opgevolgd	3 (50,0)	-
<b>KINDEREN</b>	<b>n<sup>a</sup> = 61</b>	
Aantal behandelingsepisodes met minstens één advies	24 (39,3%)	-
Totaal aantal adviezen	34	-
<b>Aanvraag TDM</b>	<b>26 (76,5)</b>	-
- Advies opgevolgd	19 (73,1)	-
- Advies niet opgevolgd	7 (26,9)	-
<b>Aanvraag dosisaanpassing</b>	<b>6 (17,6)</b>	-
- Advies opgevolgd	5 (83,3)	-
- Advies niet opgevolgd	1 (16,7)	-
<b>Aanvraag interval aanpassing</b>	<b>2 (5,9)</b>	-
- Advies opgevolgd	1 (50,0)	-
- Advies niet opgevolgd	1 (50,0)	-

<sup>a</sup> n = aantalbehandelingsepisodes

Teicoplanine

**Tabel 4.15S: Type infectie bij behandeling met teicoplanine bij volwassenen**

Type infectie	Aantal episodes n = 55 (%)
Osteomyelitis <sup>a</sup>	9 (16,4)
Prothese infectie <sup>a</sup>	8 (14,5)
Wondinfectie	6 (10,9)
Spondylodiscitis <sup>a</sup>	5 (9,1)
Neutropene koorts	4 (7,3)
Cholangitis	3 (5,5)
Algemeen infectiebeeld zonder duidelijke focus	2 (3,6)
PAC-infectie	2 (3,6)
Pancreatitis	2 (3,6)
Pneumonie	2 (3,6)
Urineweginfectie	2 (3,6)
Endocarditis <sup>a</sup>	2 (3,6)
Sepsis <sup>a</sup>	2 (3,6)
Urosepsis <sup>a</sup>	2 (3,6)
Cholecystitis	1 (1,8)
Intra-abdominale infectie: andere	1 (1,8)
Andere	2 (3,6)

<sup>a</sup> Deze infecties worden volgens de richtlijnen van vancomycine in het UZ Gent beschouwd als ernstige infectie en vereisen hogere targets.

**Tabel 4.16S: Correctheid oplaadschema – teicoplanine volwassenen**

	Aantal episodes n = 55 (%)
<b>Oplaadschema<sup>a</sup> correct</b>	<b>44 (80,0)</b>
<b>Oplaadschema<sup>a</sup> incorrect</b>	<b>11 (20,0)</b>
- Incorrecte dosis	7 (63,6)
○ <i>Geen oplaaddosis<sup>b</sup></i>	4 (57,1)
○ <i>Dubbele oplaaddosis<sup>c</sup></i>	3 (42,9)
- Incorrect interval	3 (27,3)
- Incorrecte dosis en interval	1 (9,1)

<sup>a</sup> 1600mg op dag 1, 800mg op dag 2 en 400mg op dag 3.

<sup>b</sup> Afwezigheid toediening van 1600 en/of 800mg op dag 1 of dag 2.

<sup>c</sup> Dubbele toediening van 1600mg of 800 mg.

**Tabel 4.17S: Advies omtrent TDM van een klinisch apotheker of MIT – teicoplanine volwassenen**

	Advies klinisch apotheker n <sup>a</sup> = 55	Advies MIT n <sup>a</sup> = 55
Aantal behandelingsepisodes met minstens één advies	17 (30,9%)	8 (14,5%)
Totaal aantal adviezen	27	11
<b>Aanvraag TDM</b>	<b>14 (51,9)</b>	<b>7 (63,6)</b>
- Advies opgevolgd	12 (85,7)	5 (71,4)
- Advies niet opgevolgd	2 (14,3)	2 (28,6)
<b>Aanvraag doseeraanpassing</b>	<b>13 (48,1)</b>	<b>4 (36,4)</b>
- Advies opgevolgd	9 (69,2)	4 (100,0)
- Advies niet opgevolgd	4 (30,7)	-

<sup>a</sup> n = aantalbehandelingsepisodes



BIJLAGE 6: DISCUSSIE

**Tabel 5S.1: Vergelijking van de therapeutische target van glycopeptide met Nederland en Australië.**

	UZ Gent	Nederland	Australië
<b>VANCOMYCINE (CONTINU INFUUS)</b>			
Gewone infectie	20 – 25mg/l	15 – 25 mg/l	20 - 25 mg/l
Ernstige infectie	25 – 35 mg/l	-	-
<b>TEICOPLANINE</b>			
Gewone infectie	>20 mg/l	> 15 mg/l	> 10 mg/l
Ernstige infectie	> 30 mg/l	> 20mg/l	-
Infectieuze endocarditis	-	> 30 mg/l	-

**Tabel 5S.2: Overzicht actiepunten antibioticabeleidsgroep**

<b>ACTIEPUNTEN ANTIBIOTICABELEIDSGROEP</b>
- Zorgverleners aanzetten om het recentste gewicht te registreren in 'essentiële patiënten gegevens'.
- Verdere evaluatie van de dosering bij de nieuw te implementeren richtlijn van tobramycine voor volwassenen om sneller therapeutische piekspiegels te bereiken.
- Onderzoek voor optimalisatie van het oplaadschema bij vancomycine voor volwassenen voor zowel gewone als ernstige infecties.
- Herbekijken van de richtlijn van teicoplanine voor zowel gewone als ernstige infecties, met mogelijks een hogere oplaaddosis voor ernstige infecties, zodat een onderscheid wordt gemaakt tussen gewone en ernstige infectie.
- Verder onderzoek voor een hogere (oplaad)dosis bij hyperklaarders, zowel bij volwassenen als kinderen.
- Algemene interventies om de uitvoering van TDM te optimaliseren.
- Frequentie van opvolging door het MIT verhogen van één maal per week naar dagelijkse opvolging (reeds geformuleerd als doelstelling 2018).
- Bewaken dat het nieuwe CPOE-systeem cerner opvolging van TDM zal toelaten.

**LEZING 1: The Pharmacist is a key stakeholder in measuring and managing patients' adherence to medications**

**– Dr. Bernard Vrijens**

Een slechte therapietrouw is een groot probleem dat wordt waargenomen bij veel patiënten. Indien medicatie niet wordt ingenomen zoals voorgeschreven, zal dit ook niet leiden tot het gewenste therapeutisch effect. Er zijn drie fundamentele elementen van therapietrouw. Ten eerste is de initiatie van de therapie belangrijk. Uit onderzoek blijkt dat 20-30% van de patiënten niet start met de therapie. Ook is het belangrijk dat de patiënt zijn medicatie inneemt zoals voorgeschreven. Vaak vergeten patiënten hun medicatie in te nemen, nemen ze deze te laat in, of nemen ze een dubbele dosis. Het geneesmiddel kan hierdoor slechts gedeeltelijk werken of ernstige bijwerkingen veroorzaken bij de patiënt. Het laatste element is het volhouden van therapie. Het voordeel van de behandeling zal verloren gaan indien men stopt met inname van het geneesmiddel. Dit probleem komt vaak voor bij chronische patiënten. Een belangrijk begrip dat aanleunt bij de therapietrouw is de '*drug forgiveness*'. Dit stelt de tijd voor dat de behandeling onderbroken kan worden zonder verlies van therapeutisch effect en wordt beschouwd als reserve. In de toekomst zijn hier meer en betere studies over nodig. Bij een suboptimale therapietrouw ontstaat vaak een vicieuze cirkel door het opstarten van een complexere behandeling. De apotheker speelt een belangrijke rol in het verbeteren van de therapietrouw. Ze kunnen de therapietrouw gemakkelijker nagaan bij patiënten. Dit kan aan de hand van metingen en met behulp van het patiëntendossier die de medicatiegeschiedenis van de patiënt nagaat. Een slechte therapietrouw is bij verschillende patiënten een probleem, maar de oorzaak is niet altijd hetzelfde. Daarom zijn er ook verschillende mogelijkheden voor het oplossen van de therapietrouw. Hierbij is het belangrijk om eerst het probleem te analyseren en vervolgens een oplossing hiervoor te zoeken.

**LEZING 2: Nanomedicines from where do we come from and where are we go? – Prof. Patrick Couvreur**

Nanogeneesmiddelen zijn geneesmiddelen die anders worden ontwikkeld dan de conventionele antitumorale geneesmiddelen. Ze hebben een grootte van 10 tot 100 nm, wat veel kleiner is ten opzichte van andere geneesmiddelen. Door het geneesmiddel te omgeven door een nanocapsule, wordt het geneesmiddel minder snel gedegradeerd in het lichaam waardoor het langer zijn werking kan uitvoeren. De tumorcellen zullen gevoelig blijven voor het geneesmiddel, waardoor resistentie minder voorkomt bij nano-geneesmiddelen. Door liganden die aanwezig zijn bij het nanopartikel kunnen de receptoren van tumorcellen specifiek herkend worden. Hierdoor kunnen tumorcellen gelokaliseerd worden voor diagnostische toepassingen of kunnen de tumorcellen specifiek worden

afgedood, wat een therapeutische toepassing is. Een belangrijke term bij nano-geneesmiddelen is het squalenoylation-concept. Squaleen is een precursor die aanwezig is in de huid en in ons lichaam. Indien deze compact wordt opgevouwen, ontstaat een nanopartikel. Deze squalenoylation is de basis voor een aantal nieuwe nano-geneesmiddelen zoals antivirale geneesmiddelen, antibiotica, antitumorale geneesmiddelen,... Enkele voorbeelden van nanopartikels die ontstaan zijn door squalenoylation zijn doxorubicin-squaleen, gemcitabine-squaleen, adenosine-squaleen en pH-gevoelige squalenoylatie. Een algemene conclusie over nanogeneesmiddelen is dat deze meer en meer specifiek kankercellen kunnen gaan lokaliseren en afdoden, zonder dat bijwerkingen ontstaan.

### **LEZING 3: Assessment of medication nonadherence: a UK perspective – Dr. Sangeeta Tanna**

Medicatie is zeer belangrijk in de gezondheidszorg. Chronische ziektes komen bij 50% van de volwassen patiënten voor. Ook door de vergrijzing van de bevolking is er meer nood aan medicatie, aangezien de oudere populatie het meest geneesmiddelen inneemt. In de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel steekt veel tijd en energie en slechts 50% van de geneesmiddelen wordt correct ingenomen. De andere 50% gaat verloren door een slechte therapietrouw. Het doel is om de therapietrouw te optimaliseren en het verlies van medicatie te reduceren aangezien het verbeteren van de therapietrouw meer voordelen biedt dan het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. De therapietrouw wordt gedefinieerd als de mate van inname van het correcte geneesmiddel, de correcte dosis, op het correct moment, volgens een correct doseerschema, onder de correcte condities. Per jaar sterven er veel patiënten door het incorrect gebruik van geneesmiddelen. Daarom is het belangrijk om de patiënt te informeren dat hun medicatie correct moet ingenomen worden. Er zijn drie factoren die de therapietrouw beïnvloeden. Ten eerste de gezondheidszorg, de dokter moet duidelijke en verstaanbaar kunnen uitleggen aan de patiënt waarom het zo belangrijk is dat het geneesmiddel correct wordt ingenomen. Een tweede factor is de therapie zelf, bijwerkingen die optreden, een complex doseerschema en polyfarmacie hebben een negatieve invloed op de therapietrouw. Ten slotte speelt ook de patiënt een belangrijke rol. Een van de meest voorkomende oorzaken van slechte therapietrouw is vergeetachtigheid van de patiënt. De therapietrouw kan gemeten worden via directe en indirecte methoden. Voorbeelden van indirecte methodes zijn patiëntinterviews, telling van de pillen en vragenlijsten. Voorbeelden van directe methodes om de therapietrouw na te gaan zijn het observeren van de patiënten, metabolietconcentraties meten in urine en biomarkers meten in het bloed. Deze methodes hebben als voordeel dat ze direct zijn, maar zijn duurder en vereisen meer energie.



Masterproef voorgelegd aan de faculteit Farmaceutische Wetenschappen, uitgevoerd i.s.m. de ziekenhuisapotheek van het Universitair Ziekenhuis Gent.

Promotor: Prof. dr. apr. Barbara Claus

Begeleiders: dr. apr. Franky Buyle en dr. apr. Pieter De Cock

Commissarissen: Prof. dr. apr. Koen Boussery en Prof. dr. Steven Callens

De informatie, conclusies en standpunten opgenomen in deze masterthesis zijn op rekening van de auteur en vertegenwoordigen niet noodzakelijk de mening van de promotor of zijn/haar onderzoeksgroep.

