



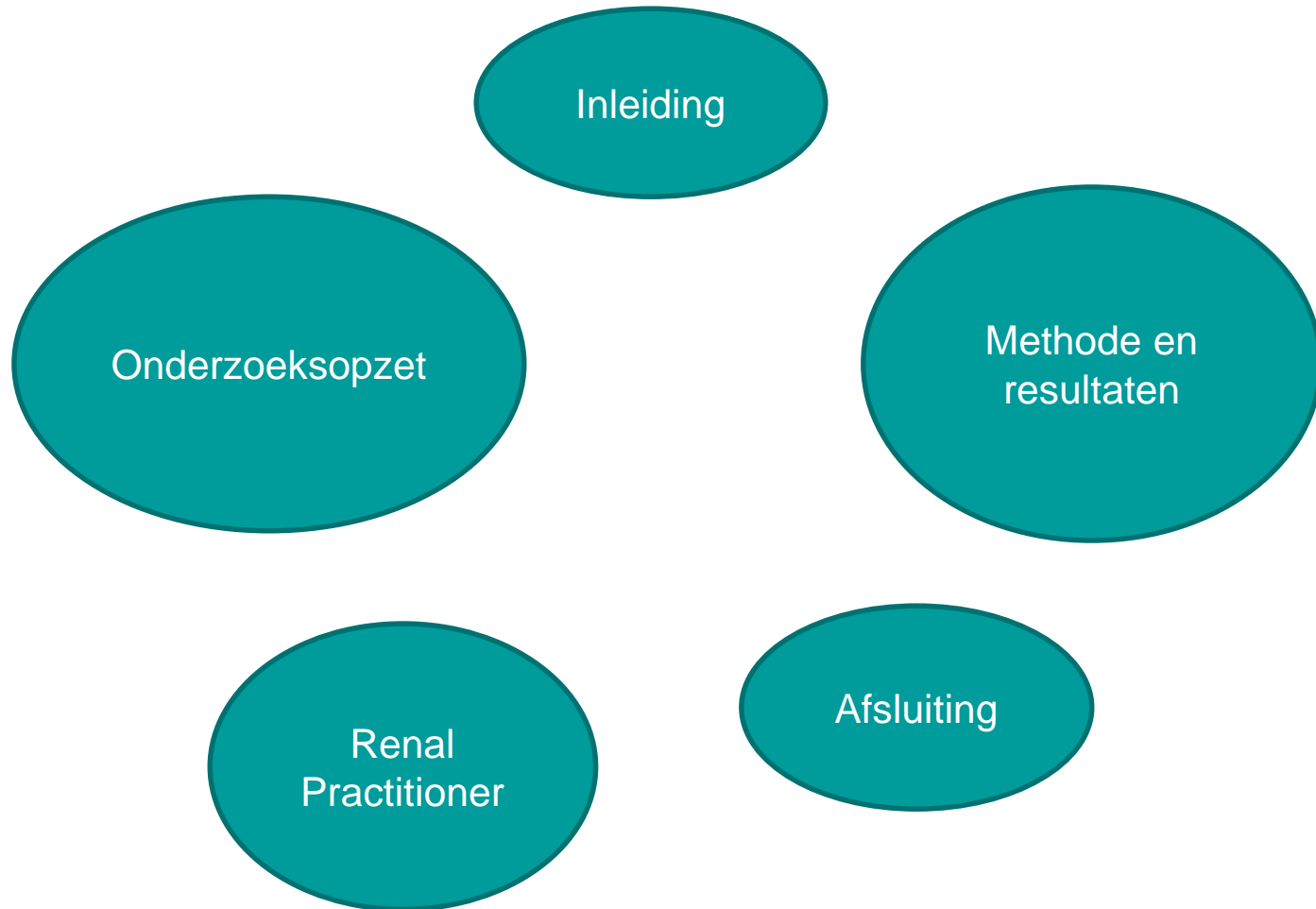
‘When less is not enough’

clearance in antibiotics

Jolanda van den Dool
Renal Practitioner i.o.
29 oktober 2020

Spaarne  Gasthuis

Indeling



Inleiding

Setting

STZ

4 locaties

“Samen meer dan
topzorg”

601 klinische
bedden

Intensive Care
18 bedden

Practitioners

Inleiding

Setting



Onderzoeksopzet

Hypothese, vraagstelling en doelstelling

Hypothese

“Dosering van renaal geklaarde antibiotica wordt niet aangepast bij herstel van nierfunctie, waardoor er sprake is van onderdosering van antibiotica.”

Vraagstelling

“Is bij patiënten met nierfalen in 2018 de dosering van renaal geklaarde antibiotica adequaat aangepast bij herstel van nierfunctie gemeten in estimated Glomerular Filtration Rate?”

Doelstelling

“Incidentie van niet adequate antibioticadosering bij herstel van nierfunctie weer te geven en te kijken of factoren als weekdag, temperatuur en leukocytenaantal een rol hierbij spelen.”

Onderzoeksopzet

- Retrospectief
- Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB)
- Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)
- Acuut Kidney Injury (AKI)
- Temperatuur, leukocytenaantal en weekdag

Onderzoeksopzet

Literatuur

Antibiotic dose optimization in critically ill patients

M.O. Cotta^{a,b,c,d,*}, J.A. Roberts^{a,b,d}, J. Lipman^{a,b}

Effectieve
behandeling

Resistentie

Association of Kidney Function with Infections by Multidrug-Resistant Organisms: An Electronic Medical Record Analysis

Guobin Su^{1,2}, Hong Xu^{3,4}, Emilia Riggi^{1,4,5}, Zhiren He^{1,2}, Liming Lu⁶, Bengt Lindholm⁴, Gaetano Marrone¹, Zehuai Wen^{1,5}, Xusheng Liu^{1,2}, David W. Johnson^{7,8,9}, Juan-Jesus Carrero^{3,4}, Jilia Stålsby Lundborg¹

Analytic Review

Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: “Enough But Not Too Much”

Susan J. Lewis, PharmD¹ and Bruce A. Mueller, PharmD, FCCP, FASN, FNKF¹

Journal of Intensive Care Medicine
2016, Vol. 31(3) 164-176
© The Author(s) 2014
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0885066614555490
jic.sagepub.com



Farmacokinetiek

Kreatinineklaring
Spiegelbepaling

Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

Onderzoeksopzet

Methodiek

'WHEN LESS IS NOT ENOUGH'

CLEARANCE IN ANTIBIOTICS

Een retrospectief onderzoek naar de dosering van antibiotica bij herstel van nierfunctie

Single Center

Retrospectief

Observationeel

01-01-2018

-

31-12-2018

Onderzoeksopzet

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Tijdens opname eGFR <80 ml/min/1.73m ²	Patiënten met eGFR >80 ml/min/1.73m ²
Herstel eGFR, waarop dosering antibiotica aangepast moet worden.	Patiënten bij wie eGFR niet is vervolgd / opnameduur <24uur
Patiënten met acute dan wel chronische nierinsufficiëntie.	Patiënten onder 18 jaar.
Gebruik antibiotica (welke renaal wordt geklaard)	Patiënten met CVVH of dialyse behandeling

Methode en resultaten

Data-analyse

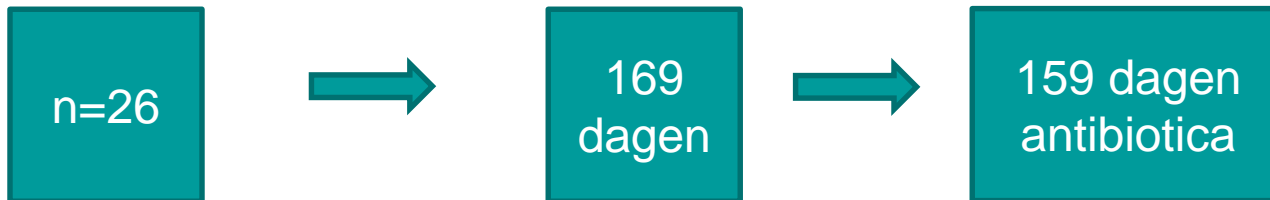
- SPSS
- Beschrijvende statistiek
- Chi² toets

Methode en resultaten

Onderzoekspopulatie	n=26 Mean (\pm SD)
Leeftijd	76,9 (\pm 11,2)
Geslacht (%) Man Vrouw	n=17 (65%) n=9 (35%)
Opname-indicatie (%) Chirurgisch Niet-chirurgisch	n=5 (20%) n=21 (80%)
Opnamediagnose (%) Cardiovasculaire stoornis Gastro-intestinale stoornis Urogenitale stoornis Metabole stoornis Respiratoire afwijking	n=4 (15%) n=5 (19%) n=8 (31%) n=2 (8%) n=7 (27%)
Opnameduur in dagen	6,5 (\pm 6,1)
AKI (in %) AKI stadium 1 AKI stadium 2 AKI stadium 3	n=13 (50%) n=9 (35%) n=4 (15%)
Metingen eGFR (uitgangswaarde) eGFR (verloop gedurende opname) leukocytenaantal	56,3 (\pm 20,8) 53,2 (\pm 25,5) 16,09 (\pm 11)

Methode en resultaten

Antibioticadosering



Hoogte van dosering bij opname aangepast op nierfunctie	n=26
Adequate dosering	n=9 (35%)
Te lage dosering	n=4 (15%)
Te hoge dosering	n=13 (50%)

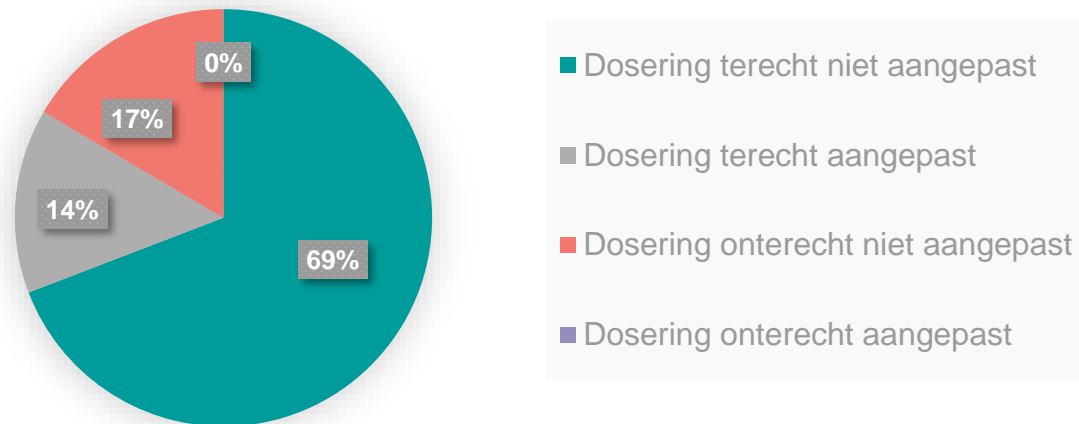
n=133

Methode en resultaten

Hoogte van dosering aangepast op herstel nierfunctie (%)	n=133
Adequate dosering	n=111 (83,5%)
Te lage dosering	n=4 (3%)
Te hoge dosering	n=18 (13,5%)

Dosering antibiotica volgens SWAB

n=133



Resultaten

Antibioticadosering en weekdag

	Maandag	Dinsdag	Woensdag	Donderdag	Vrijdag	Zaterdag	Zondag
Dosering terecht niet aangepast	8%	7,5%	7,5%	10,5%	13,5%	10,5%	11%
Dosering terecht aangepast	0%	2%	3,8%	3%	2%	2%	2%
Dosering onterecht niet aangepast	3,8%	4,5%	3,8%	3%	1%	1%	0%
Dosering onterecht aangepast	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

- Associatie $p=0,68$

Resultaten

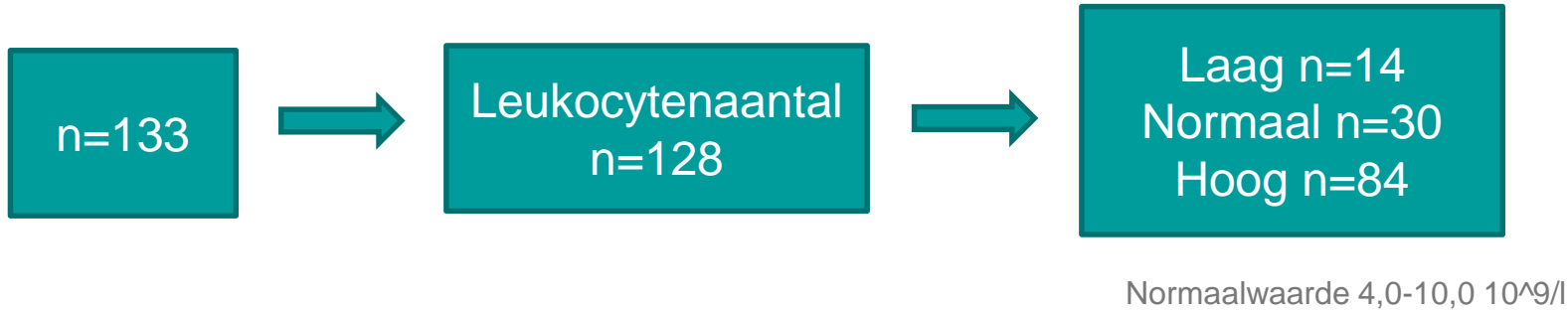
Antibioticadosering en temperatuur

	Temperatuur			Totaal
	>36<38 °C	>38°C	<36°C	
Dosering terecht niet aangepast	66	19	7	92
Dosering terecht aangepast	12	5	2	19
Dosering onterecht niet aangepast	15	5	2	22
Dosering onterecht aangepast	0	0	0	0
Totaal	93	29	11	133

- Associatie $p=0,963$

Resultaten

Antibioticadosering en leukocytenaantal



- Associatie aanpassing antibioticadosering $p=0,978$
- Associatie hoogte van antibioticadosering $p=0,132$

Beperkingen in onderzoek

- Patiënten n=26
- Leeftijd gemiddeld 76,9 jaar
- Naleven van richtlijnen
- Associaties niet significant
 - beperkt aantal parameters
- SWAB richtlijn
 - dosisaanpassing eGFR
- Aanvang 17 van 26 gevallen dosering niet aangepast
- Onafhankelijke onderzoekers

Aanbevelingen

- Naleven richtlijnen
- Nierfunctie: farmacokinetiek en –dynamiek
- Controle van therapie
- Meer patiënten includeren
- Laboratoriumuitslagen en medicatie koppelen

Conclusie

- Hypothese

De dosering van antibiotica welke renaal wordt geklaard wordt adequaat aangepast op basis van herstel van de nierfunctie gemeten in eGFR



- Vraagstelling

Is bij patiënten met nierfalen in 2018 de dosering van renaal geklaarde antibiotica adequaat aangepast bij herstel van nierfunctie gemeten in estimated Glomerular Filtration Rate?"



- Doelstelling

“Incidentie van niet adequate antibioticadosering bij herstel van nierfunctie weer te geven en te kijken of factoren als weekdag, temperatuur en leukocytenaantal een rol hierbij spelen.”



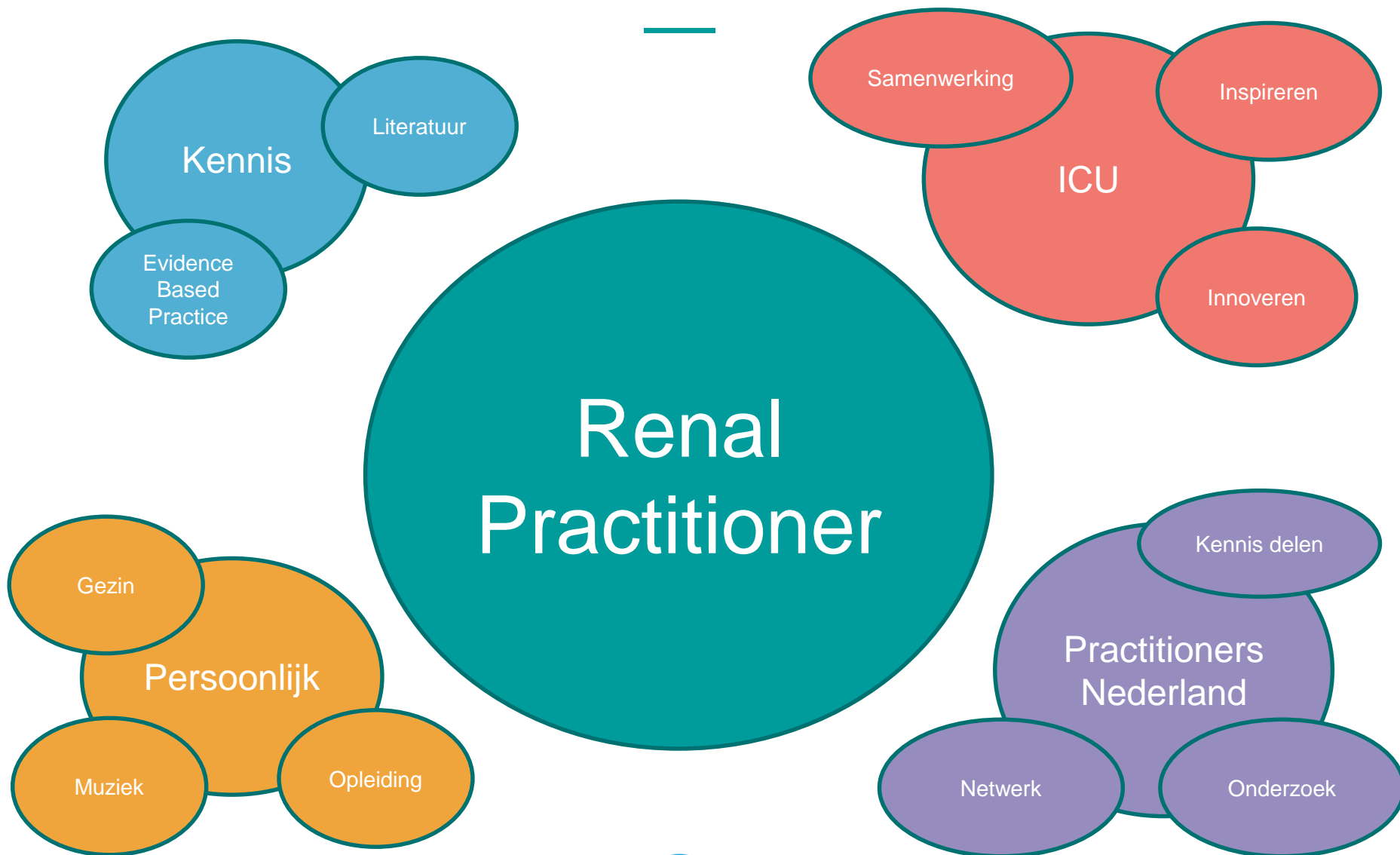
Conclusie

Richtlijn
toepassen

Registratie
verbeteren

Onderzoek

Renal Practitioner



Afsluiting

Familie

Medisch
begeleider

Afdelingshoofd

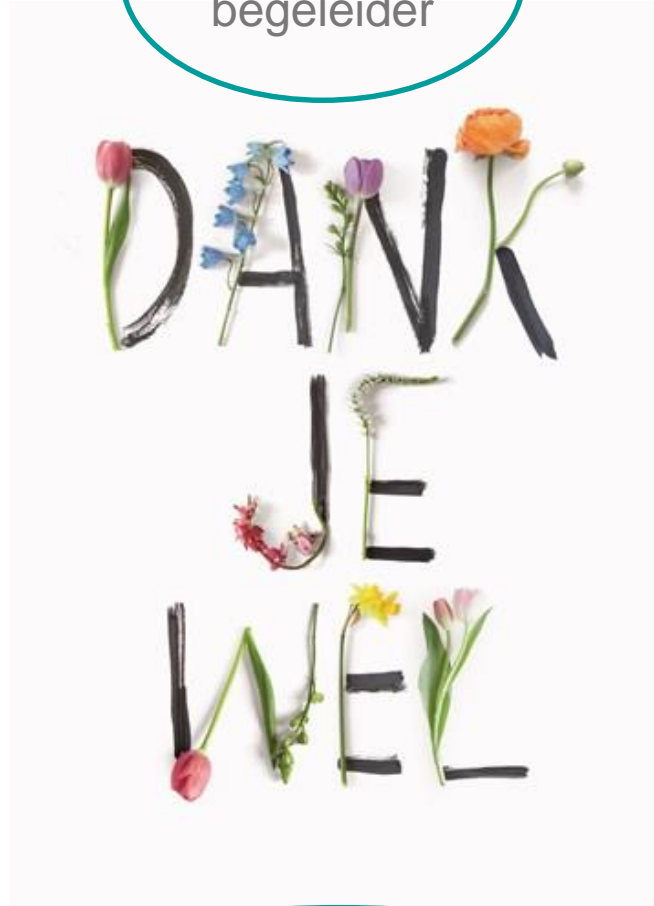
Collega's

Medestudenten

CTG

Practitioners

Aanwezigen





‘When less is not enough’

clearance in antibiotics

—
Vragen?

Spaarne  Gasthuis

Literatuur

1. Jaarverslag Spaarne Gasthuis 2018
2. Cotta M.O e.a. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Medicina Intensiva* 2015; 827-837.
3. Su G. e.a. Association of kidneyfunction with infections bu multidrug-resistant organisms: an electronical medical record analysis. *Scientific Reports* 2018;8: 1-9.
4. Lewis S. e.a. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury: “enough, but not too much”. *Journal of Intensive Care Medicine* 2016; 31: 164-176.
5. Kasiske B, Keane W. Laboratory assessment in kidney disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner B (ed). *Brenner and Rector’s The Kidney*, 6th edn. WB Saunders: Philadelphia, PA, 2000, pp 1129–1170.
6. Schold JD, Navaneethan SD, Jolly SE et al. Implications of the CKD-EPI GFR estimation equation in clinical practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6: 497–504.
7. Matzke G.R. e.a. drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease – a clinical update from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2011; 80: 1122-1137.
8. Bellomo R. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. 2017; 7: 49.
9. Waikar S. e.a., Can we rely on blood urea nitrogen as a biomarker to determine when tot initiate dialysis?. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 1: 903-904.
10. Perazzella M. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney International* 2012; 81: 1172-1178.
11. Kellum J. Lameire N. e.a., KDIGO Clinical Practice Guideline for Acuu Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012; 2.
12. Roberts J. e.a., Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical Care Medicine*. 2009; 37: 840-851.
13. Bloemendal E. e.a., Naleving van Nederlandse Richtlijnen. Nivel. 2011; 1-38
14. Dehennin M. Patroonherkenning bij antibioticatherapieën. *UniversiteitvanGent*. 2010; 1-68.

Spaarne  Gasthuis

Informatie

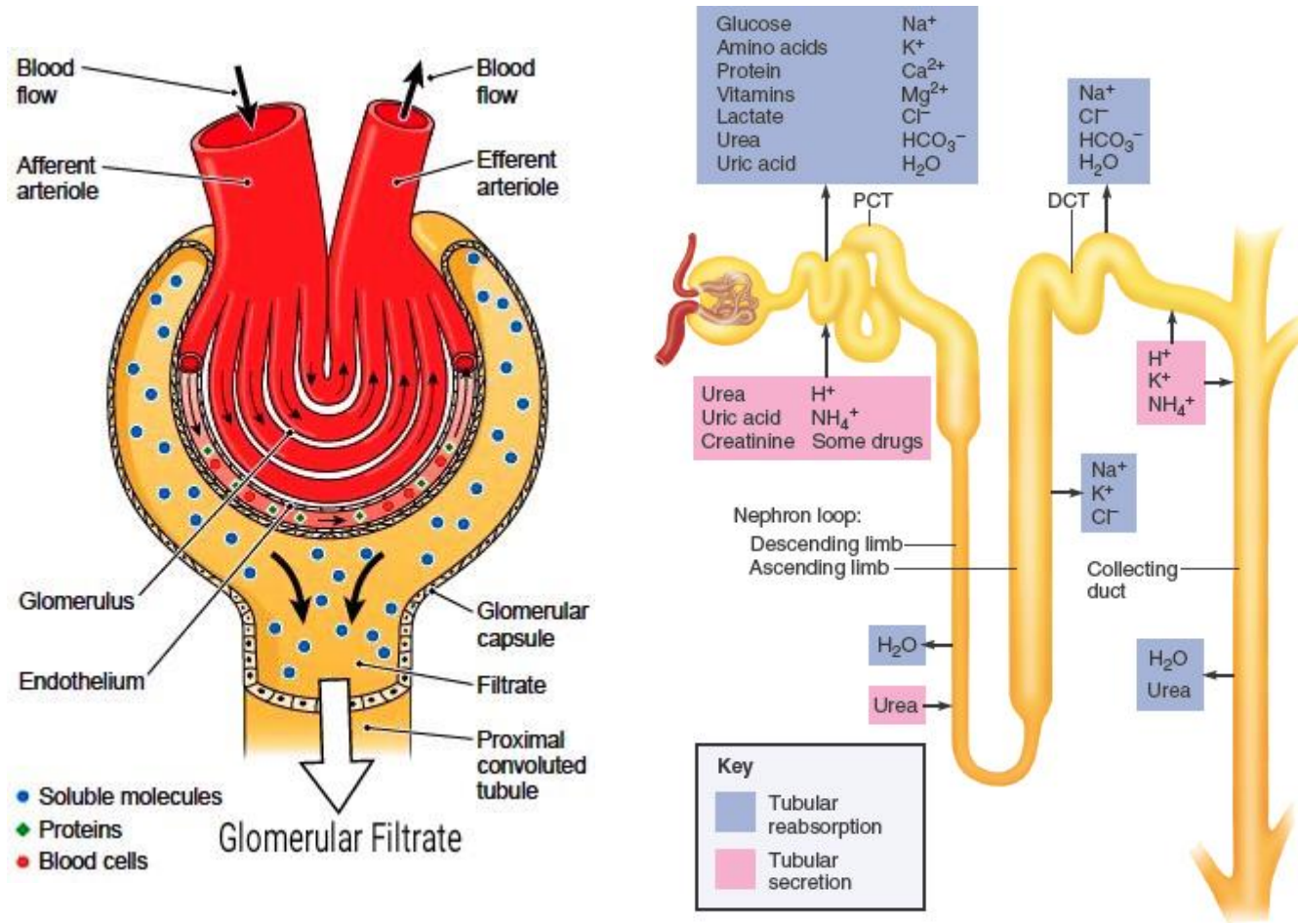
- AKI
- Glomerulus
- Kreatinineklaring
- eGFR
- Farmacokinetiek

AKI

Stadium	Serum kreatinine	Urineproductie
1	stijging van 1,5-1,9x ten opzichte van basislijn of $\geq 0,3\text{mg/dl}$ ($\geq 26,5\mu\text{mol}$)	$< 0,5\text{ml/kg/uur}$ gedurende 6-12 uur
2	stijging van 2,0-2,9x ten opzichte van basislijn	$< 0,5\text{ml/kg/uur}$ gedurende ≤ 12 uur
3	stijging van 3x ten opzichte van basislijn of $\geq 4,0\text{mg/dl}$ ($\geq 353,6\mu\text{mol}$) of start nierfunctie vervangende therapie of eGFR $< 35\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ (patiënten < 18 jaar)	$< 0,3\text{ml/kg/uur}$ gedurende ≤ 24 uur Of Anurie gedurende ≤ 12 uur

Bron: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/04/KDIGO-AKI-Guideline_Cass-2014.pdf

Glomerulus



Bron: <https://socratic.org/questions/how-is-urine-produced-in-the-kidneys>

Kreatinineklaring

- Kreatininefosfaat in spieren
- Passieve filtratie
- Tubulaire secretie (neemt toe bij nierfalen)
- Referentiewaarde 90 – 140 ml/min

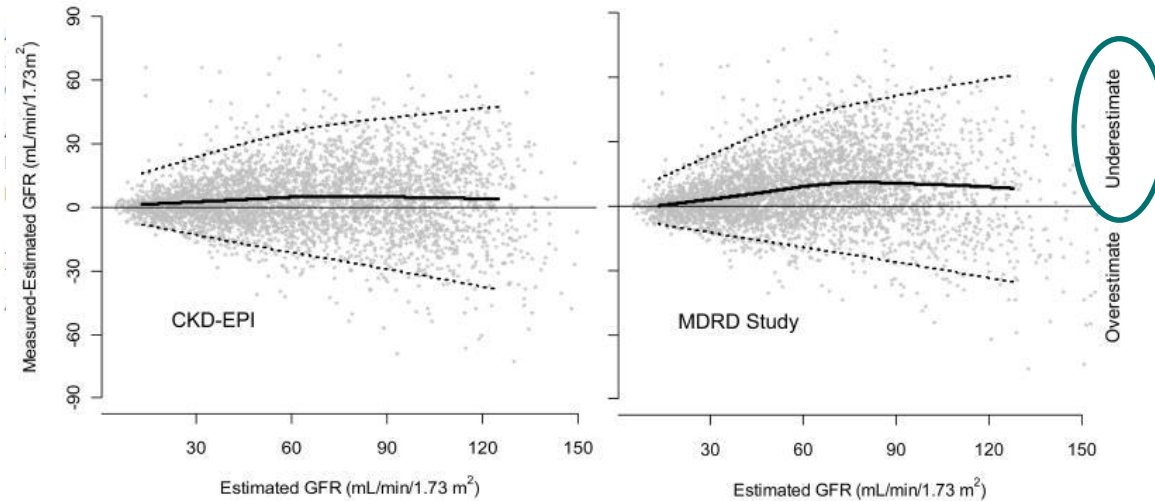
$$\left(1000 \cdot \frac{\text{Urine creatinine}}{\text{Serum creatinine}} \right) \cdot \left(\frac{\text{Volume 24-uurs urine}}{1440} \right)$$

eGFR

CKD-EPI versus MDRD

Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

A new equation to estimate glomerular filtration rate



Bron: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414839/>

eGFR

CKD-EPI formule

Formule

Vrouw	Creat ≤ 62µmol/l	$GFR=144 \times (\text{creat conc.}/62)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{leeftijd}}$
	Creat > 62µmol/l	$GFR=144 \times (\text{creat conc.}/62)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{leeftijd}}$
Man	Creat ≤ 80µmol/l	$GFR=141 \times (\text{creat conc.}/80)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{leeftijd}}$
	Creat > 80µmol/l	$GFR=141 \times (\text{creat conc.}/80)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{leeftijd}}$

Referentiewaarden

Leeftijd	Man	Vrouw
18 t/m 29	>90	>90
30 t/m 39	>90	>90
40 t/m 49	>80	>76
50 t/m 59	>73	>68
60 t/m 69	>64	>58
70 t/m 79	>49	>45
80 t/m 89	>28	>25

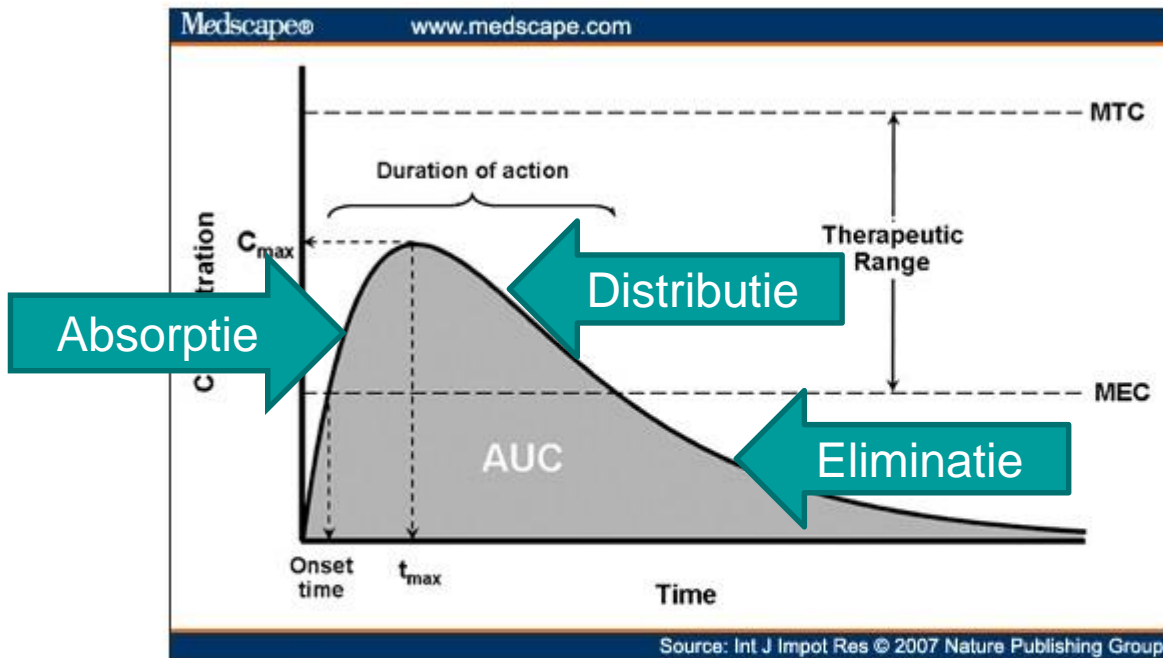
Indien de patiënt behoort tot het negroïde ras dient het resultaat van de eGFR-berekening nog vermenigvuldigd te worden met een factor 1.16

De formule is niet toepasbaar bij:

- personen jonger dan 18 jaar
- personen met een sterk afwijkend lichaamsoppervlak (vb. amputatie)
- etnische groeperingen anders dan het blanke of negroïde ras
- patiënten met spierziekten, paraplegie of quadriplegie
- patiënten met acute nierinsufficiëntie
- ondervoede patiënten
- personen met een (strikt) vegetarisch dieet
- zwangeren

Farmacokinetiek

Wat doet het lichaam met een medicijn?



Pharmacokinetic parameters describing a typical plasma concentration time profile after an oral administration. C_{max} , maximum concentration; t_{max} , time to C_{max} ; AUC, area under the curve; MEC, minimum effective concentration; MTC, maximum tolerated concentration.