

Algemeen	
Therapeutische groep:	Antibiotica
Merknaam:	Floxapen
Bepalingsfrequentie:	Standaard: 1x per week op woensdag CITO: alleen na overleg tussen arts en apotheker
Doorlooptijd rapportage:	Uitslagen zijn bekend op einde dag van de analyse
Analysemethode:	LC-MS/MS
Kwaliteitssysteem:	ISO 15189 (M329): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flucloxacilline: KF.TDM.02</li> <li>• Flucloxacilline vrije fractie: KF.TDM.02</li> </ul>
Opmerking:	

Aanvraag specificaties	
Materiaal:	plasma (EDTA-buis, Labcode: BVEAJ)
Minimum hoeveelheid:	1,5 ml plasma, of ultrafiltraat
Afname tijd:	Continue toediening: kan te allen tijde worden afgenomen Intermitterend: dalspiegel voor volgende gift
Bewaarcondities:	Plasma of plasma ultrafiltraat na afname bij voorkeur zo snel mogelijk gekoeld bewaren. stabiliteit van flucloxacilline bij hogere temperaturen is beperkt. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Plasma + ultrafiltraat: kamertemperatuur: max 8 uur</li> <li>o Plasma + ultrafiltraat: koelkast: max 72 uur</li> <li>o Ultrafiltraat: -20 °C: 1 week</li> <li>o Ultrafiltraat: -80 °C: 1 jaar</li> </ul> <b>Let op:</b> bewaring van plasma in vriezer is niet toegestaan (i.v.m. vries-dooi effect; verandering eitwitbinding na invriezing).
Verzendcondities:	Plasma/ ultrafiltraat gekoeld verzenden. Zonder overleg geen monsters verzenden op donderdag t/m zondag i.v.m. beperkte stabiliteit.
Aanvraagformulier:	<a href="https://ziekenhuisapothek.catharinaziekenhuis.nl/aanvraagformulieren/">https://ziekenhuisapothek.catharinaziekenhuis.nl/aanvraagformulieren/</a>

Referentiewaarden (mg/L)	Therapeutisch	Toxisch
Totale concentratie	n.v.t. (op basis van vrije concentratie)	>125 mg/L
Vrije concentratie	>1 mg/L, eventueel >4 mg/L (zie tekst)	>10 mg/L

Achtergrond informatie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standaard TDM van flucloxacilline wordt niet aanbevolen vanwege onvoldoende bewijskracht voor de relatie tussen blootstelling en effectiviteit of toxiciteit. [1-5]</li> <li>• Overweeg een spiegel te bepalen bij kans op overbehandeling bij patiënten die 6 of 12 gram flucloxacilline krijgen, met één of meer van de volgende patiëntkenmerken [1-7]:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>o verminderde nierfunctie (eGFR &lt; 30 mL/min)</li> </ul> </li> </ul>

# Flucloxacilline

- nierfunctie vervangende therapie (HD, CVVH)
- verlaagd albumine (arbitrair < 30 g/l)
- tekenen van toxiciteit (met name neurotoxiciteit, zoals verwardheid, verminderd bewustzijn, convulsies, of nefrotoxiciteit)
- Overweeg een spiegel te bepalen bij kans op onderbehandeling bij de volgende patiëntkenmerken [1-7]:
  - augmented renal clearance (eGFR > 130 mL/min)
  - hoog BMI (arbitrair BMI > 40)
  - onvoldoende respons
  - minder gevoelige verwekker
  - lastig penetraabel gebied
- Bepaal altijd ook de vrije concentratie gezien de grote variatie en vanwege de interpretatie van de uitslag. [1-7]
- Spiegel kunnen op dag 2 na start afgenomen worden. Gezien de ernst van het ziektebeeld en soms snel veranderende kinetiek, kan in het geval van mogelijke overbehandeling gekozen worden om de spiegel pas na 7 dagen te bepalen bij klinische verbetering en aanhoudende risicofactoren.
- Voor de effectiviteit wordt gestreefd naar continu spiegels groter dan 1x de MIC of eventueel groter dan 4x de MIC bij kritisch zieke patiënten of minder gevoelige verwekkers. [1-4] De MIC van flucloxacilline voor *S. aureus* is 1 mg/L. [8] Deze streefwaarden zijn theoretisch. Er is onvoldoende bewijs of het behalen van de streefwaarde ook de behandeluitkomst verbetert. [2-4] In de praktijk haalt ~40-70% van de patiënten een spiegel van >1 mg/L. [2-4, 7]
- Voor de toxiciteit zijn totaalspiegels >125 mg/L geassocieerd met neurotoxiciteit (variërend van verwardheid en verminderd bewustzijn tot convulsies). [5] Ook zijn vrije concentraties >10 mg/L geassocieerd met neurotoxiciteit. [3] Theoretisch wordt er bij spiegels >10 mg/L (overeenkomend met een concentratie >10x boven de MIC) geen toegevoegde waarde met betrekking tot effectiviteit verwacht, maar wel verhoogde kans op toxiciteit.
- Bovenstaande streefwaarden dienen per patiënt afgewogen te worden, waarin de indicatie, ernst, locatie en beloop van de infectie meegenomen dienen te worden voordat de dosering aangepast wordt.

## Bronnen

1. NVZA. TDM-monografie Flucloxacilline. Laatste versie 22-08-2023.
2. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Nov 1;73(11):3087-3094
3. Moser S, Rehm S, Guertler N, Hinic V, Dräger S, Bassetti S, Rentsch KM, Sendi P, Osthoff M. Probability of pharmacological target attainment with flucloxacillin in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a prospective cohort study of unbound plasma and individual MICs. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Jun 18;76(7):1845-1854.
4. Dräger S, Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, Verkaik NJ, van Vliet P, Purmer IM, Osthoff M, Koch BCP, Endeman H, DOLPHIN investigators. Target attainment of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients and its association with 28-day mortality. *J Crit Care.* 2025 Feb;85:154904.
5. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of  $\beta$ -lactam concentration-toxicity relationships. *Antimicrob Chemother.* 2017 Oct 1;72(10):2891-2897.
6. Jager NGL, van Hest RM, Xie J, Wong G, Uldemolins M, Brüggemann RJM, Lipman J, Roberts JA. Optimization of flucloxacillin dosing regimens in critically ill patients using population pharmacokinetic modelling of total and unbound concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2020

# Flucloxacilline

Sep 1;75(9):2641-2649

7. Campbell PO, Chin PKL, Dalton SC, Metcalf SCL, Douglas NM, Chambers ST. Frequency of pharmacological target attainment with flucloxacillin and cefazolin in invasive methicillin-susceptible Staphylococcus aureus infection: a prospective cohort study in hospitalized patients. Int J Antimicrob Agents. 2023Jan;61(1):106695.
8. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). MIC Distributions for Staphylococcus aureus – Flucloxacillin. Datum 25-03-2025
9. Temme PP, et al. Therapeutic drug monitoring and target attainment of unbound flucloxacillin in hospitalized patients with measured MICs (FLUTE) J Antimicrob Chemother. 2026 Jan 6;81(1)

## Versiebeheer

Versie 01	Mrt 2025	1 <sup>e</sup> versie monografie opgesteld in ISO 15189 format.
Versie 02	Jun 2025	Bewaar- en verzendconditie aangepast.
Versie 03	Mei 2026	Nefrotoxiciteit toegevoegd.