Award Report | Continue infusie van antibiotica binnen OPAT: stabiliteitsstudies ter garantie van de patiëntveiligheid

Quintens Charlotte[1], Spriet Isabel[1,2]

[1]Ziekenhuisapotheek UZ Leuven, Leuven, België
[2]Klinische farmacologie en farmacotherapie, Department Farmaceutische en Farmacologische wetenschappen, KU Leuven, Leuven, België

*Corresponding author: charlotte.quintens@uzleuven.be

KEY WORDS
OPAT, continue infusie, elastomeerpomp, stabiliteit

VZA Award (Baxter - 2019)

ACHTERGROND

Binnen het UZ Leuven 'Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy' (OPAT) programma worden antibiotica, die minstens een tweemaal daagse dosering vereisen, bij voorkeur toegediend via continue infusie (CI) met elastomeerpompen. Verschillende studies hebben de gunstige farmacokinetische/farmacodynamische-profielen, kosteneffectiviteit en veiligheid van CI van zowel bètalactamantibiotica als vancomycine aangetoond. Dankzij CI kunnen een groter aantal antibiotica worden geselecteerd voor OPAT, waardoor ambulante behandeling met het meest geschikte antibioticum mogelijk wordt. Daarnaast reduceert CI het aantal verpleegkundige zorgmomenten en bevordert het de mobiliteit van de patiënt, waardoor sociale (en soms zelfs professionele) activiteiten kunnen hervat worden. Een belangrijke uitdaging die hierbij overdacht moet worden, is de blootstelling aan niet-verwaarloosbare temperatuurvariaties in de dagdagelijkse praktijk met mogelijks invloed op de stabiliteit van antibiotica in elastomeerpompen. De beschikbaarheid van stabiliteitsgegevens van antibioticaoplossingen in elastomeerpompen voor temperaturen tussen 30°C en 35°C is echter gelimiteerd.

DOEL

De doelstelling van deze studie was om aan de hand van in vitro testen de stabiliteit te bepalen van antibioticumoplossingen (piperacilline-tazobactam en ceftazidim) specifiek in de context van OPAT, namelijk in elastomeerpompen gedurende 24 uur bij 33°C (i.e. calibratietemperatuur van de Infusor® pompjes).

METHODE

De volgende antibioticumoplossingen werden in viervoud bereid in een Infusor® pomp LV10 (loopvolume 10 ml/u) en bewaard gedurende 24 uur in een incubator op 33°C:

A. Piperacilline(tazobactam) (Fresenius Kabi) 16 (2) g in NaCl 0,9% 180 ml (89 mg/ml piperacilline)

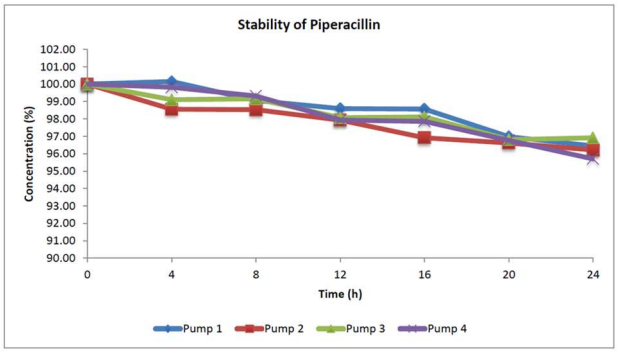
B. Ceftazidim (Fresenius Kabi) 6 g in NaCl 0,9% 264 ml (22.7 mg/ml)

Gedurende 24 uur werd het werkelijke loopvolume opgevolgd en op zeven verschillende tijdstippen (t0, t+4u, t+8u, t+12u, t+16u t+20u en t+24u (of tijdstip waarop pomp volledig leeg was)) werd de (residuele) concentratie van het antibioticum (en voor ceftazidim het degradatieproduct pyridine) geanalyseerd aan de hand van high-performance liquid chromatography – UV detection (HPLC-UV). De beginconcentratie van elke antibioticumoplossing werd gelijk gesteld aan 100% en de stabiliteit op de volgende tijdstippen werd telkens uitgedrukt als een percentage ten opzichte van deze beginconcentratie. De residuele antibioticumconcentratie moet aan het einde van de infusieperiode van 24 uur ten minste 90% bedragen om als stabiel te kunnen beschouwd worden zoals vermeld in de Europese Farmacopee.

RESULTATEN

A. Piperacilline(tazobactam) (Fresenius Kabi) 16 (2) g in NaCl 0,9% 180 ml (89 mg/ml piperacilline)

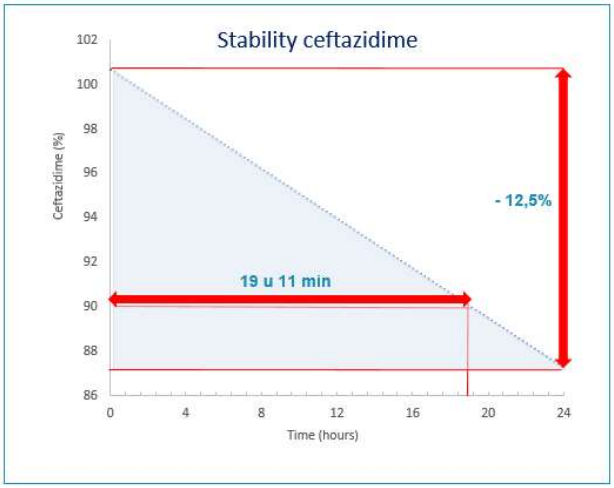
De gemiddelde totale looptijd bedroeg 22 u 13 min (RSD 0,4%). De residuele concentraties van piperacilline over de tijd zijn weergegeven in figuur 1. De concentratie piperacilline nam gedurende 24 uur geleidelijk af met op t+24u nog een gemiddelde residuele concentratie van 96.3%.



Figuur 1. Gemiddelde concentratie (%) van piperacilline (16 g in NaCl 0,9% 180 ml) over 24 uur in 4 elastomeerpompen (Infusor LV10®)

B. Ceftazidim (Fresenius Kabi) 6 g in NaCl 0,9% 264 ml (22.7 mg/ml)

De oplossingen met ceftazidim 6 g waren gemiddeld na 23 u 15 min leeg. Het verloop van de residuele concentraties over 24 uur is weergegeven in figuur 2. Gemiddeld werd de grens van 90% reeds bereikt na 19 u 11 min (RSD: 0.84%). Op t+24u bedroeg de gemiddelde residuele concentratie 87.5%. Bovendien werd na 24 uur 0.8% pyridine (t.o.v. ceftazidim pentahydraat) gevormd; overeenkomend met een dosis van 33 mg.

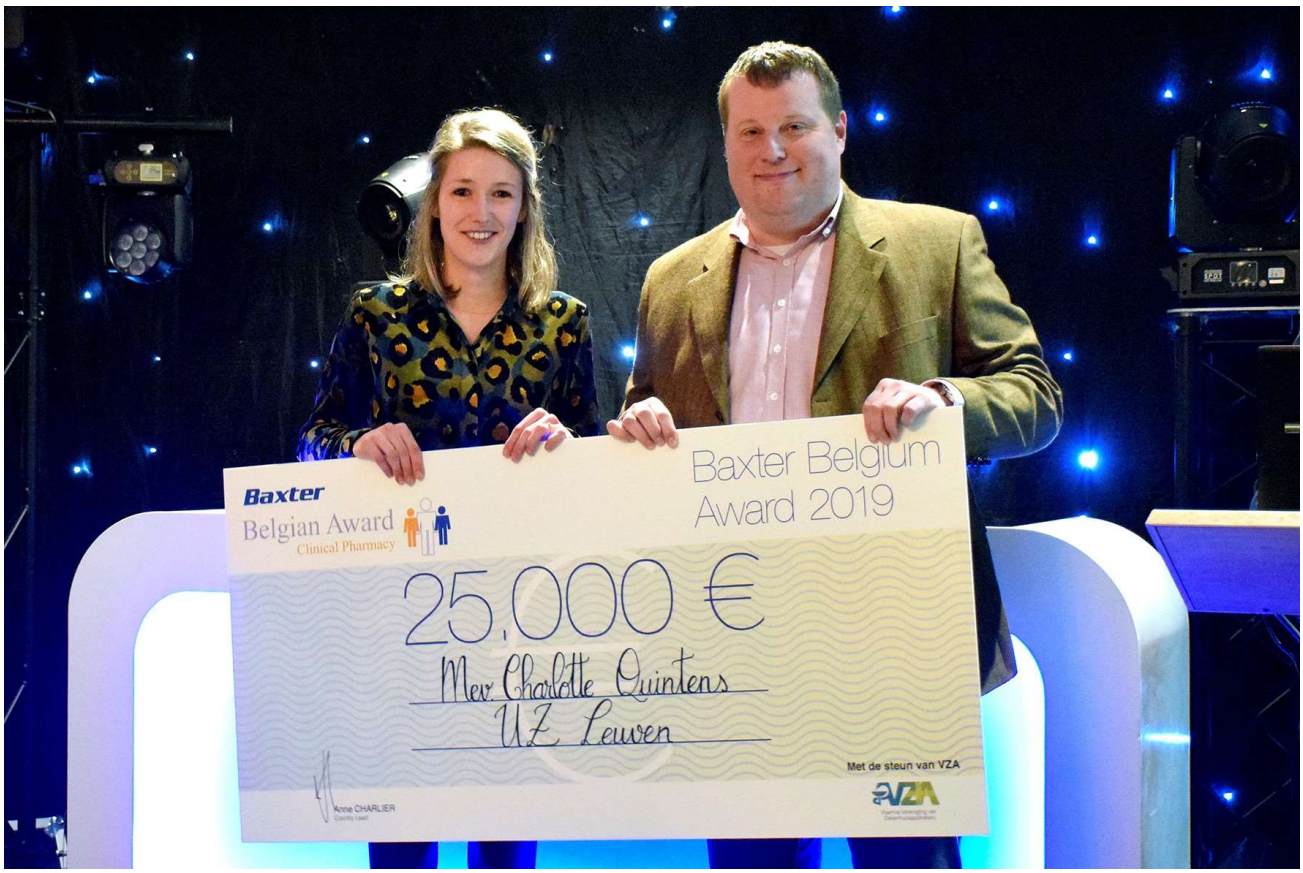


Figuur 2. Gemiddelde concentratie (%) van ceftazidim (6 g in NaCl 0,9% 264 ml) over 24 uur in 4 elastomeerpompen (Infusor LV10®)

DSCUSSIE EN CONCLUSIE

Piperacilline(tazobactam) in een concentratie van 89 mg/ml in NaCl 0,9% is stabiel gedurende 24 uur in een Infusor LV10® op 33°C. Een oplossing van ceftazidim 6 g in 264 ml NaCl 09,% is niet stabiel gedurende 24 uur in een Infusor LV10® op 33°C.

Op basis van de resultaten van de in vitro testen werd een nieuw toedieningsschema voor piperacilline/tazobactam geformuleerd (i.e. 16/2 g in NaCl 0,9% 180 ml Infusor LV10®). Dit toedieningsschema wordt momenteel gevalideerd in een klinische studie bij patiënten gehospitaliseerd in UZ Leuven met 1) opvolgen van de werkelijke flow rate in functie van de tijd; en 2) meten van antibioticumplasmaconcentratie in functie van de tijd met behulp van HPLC-UV (in vergelijking met de MIC waarden volgens EUCAST). De toediening van ceftazidim in OPAT gebeurt momenteel via een tweemaal daagse continue infusie over 12 uur van 3 g in 132 ml NaCl 0,9%.

Verder worden ook nog gelijkaardige in vitro (gevolgd door in vivo) studies uitgevoerd voor de bepaling van de stabiliteit van zowel flucloxacilline als temocilline.

Op deze manier wordt er getracht om het meest geschikte toedieningsschema per antibioticum op te stellen met verzekering van de effectiviteit tegenover de infectie (zonder onderdosering ten gevolge van instabiliteit) en de patiëntveiligheid (zonder infusie van mogelijke degradatieproducten).