

HET NUT VAN THERAPEUTISCHE DRUGMONITORING VAN FLUCLOXACILLINE

AUTEUR: **SOPHIE STEELS**

SUPERVISORS: **DR. APR. S. PAUWELS – PROF. DR. APR. P. DECLERCQ – APR. KLIN. BIOL. S. VIJGEN – DR. R. CARTUYVELS**



AANLEIDING

OPEN ACCESS Freely available online



Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review

Zhi-Kang Ye^{1,2}, Can Li^{1,2}, Suo-Di Zhai^{1*}

¹ Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing, China, ² Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing, China



antibiotics



Article

Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem and Piperacillin in Critical Illness—Experience and Recommendations from One Year in Routine Clinical Practice

Christina Scharf^{1,*}, Michael Paal^{2,†}, Ines Schroeder¹, Michael Vogeser², Rika Draenert³, Michael Irlbeck¹, Michael Zoller¹ and Uwe Liebchen¹

J Antimicrob Chemother 2016; **71**: 2754–2759
doi:10.1093/jac/dkw250 Advance Access publication 11 July 2016

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review

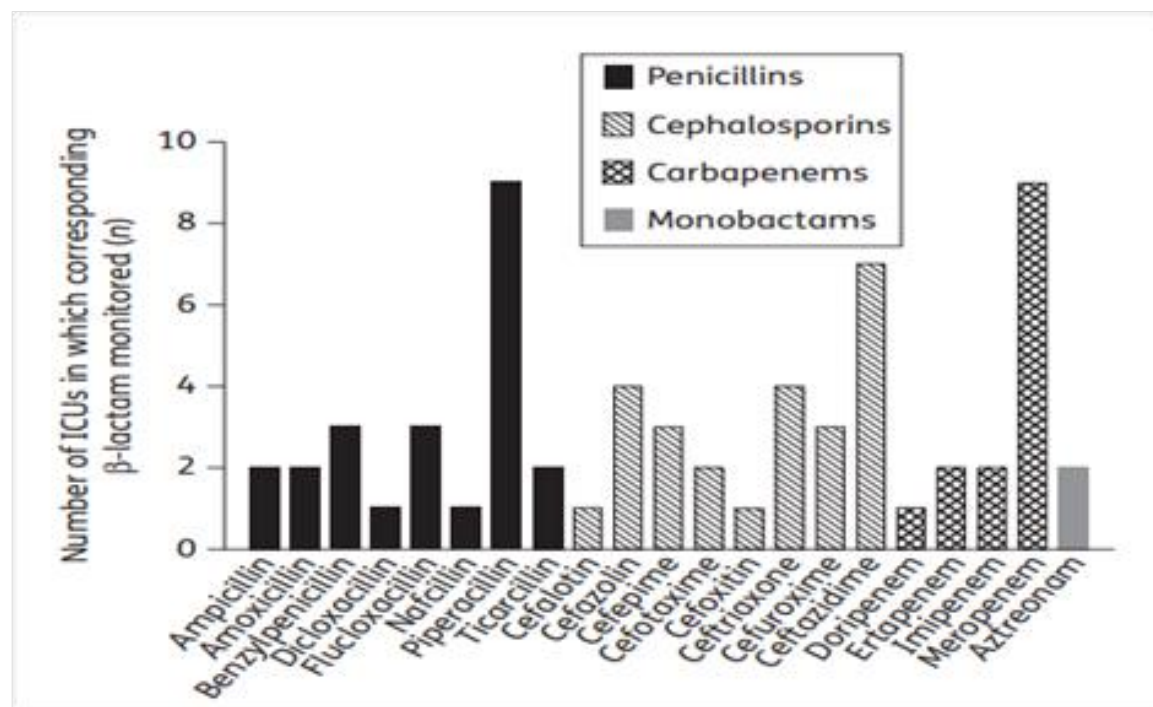
Abi Jenkins^{1*}, Alison H. Thomson^{2,3}, Nicholas M. Brown⁴, Yvonne Semple^{2,3}, Christine Sluman⁵, Alasdair MacGowan^{6,7}, Andrew M. Lovering⁷ and Phil J. Wiffen⁸ (BSAC Working Party on Therapeutic Drug Monitoring)

Original research

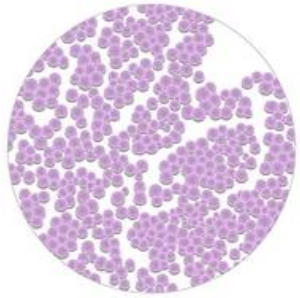
Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients

Joan Antoni Schoenenberger-Arnaiz , ¹ Faten Ahmad-Diaz, ² Mar Miralbes-Torner, ^{3,2} Ana Aragones-Eroles, ² Manuel Cano-Marron, ¹ Mercedes Palomar-Martinez³

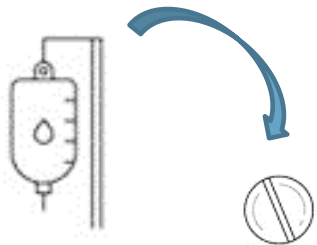
AANLEIDING



AANLEIDING



Methicilline gevoelige
Staphylococcus aureus
infectie



Behandeling met
flucloxacilline IV / PO

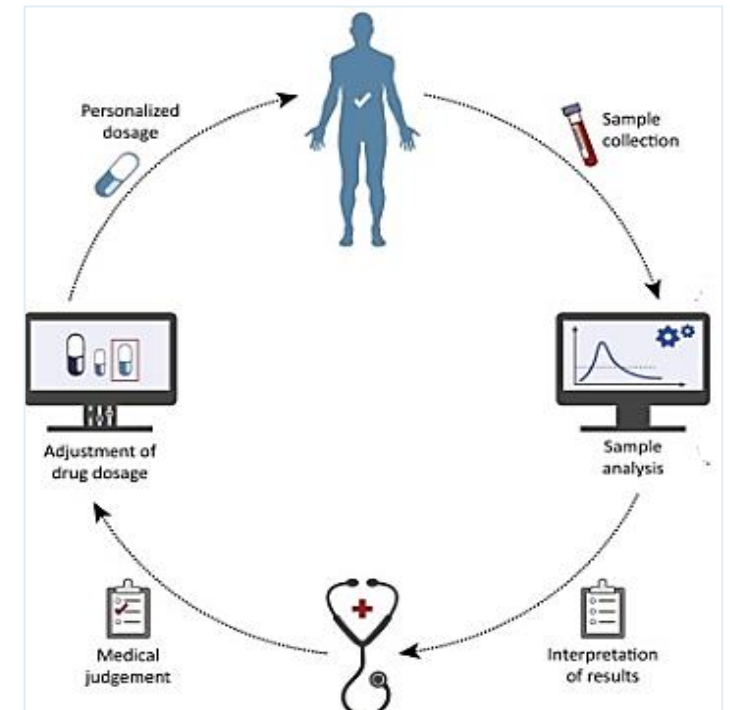
Mogelijk probleem 1

Variabele PO absorptie van flucloxacilline

Mogelijk probleem 2

Veranderingen in PK/PD (o.a. ICU) →
veranderingen in [flucloxacilline] →
neveneffecten

TDM



Evidentie voor TDM van flucloxacilline?

INHOUD



I. Inleiding

II. Onderzoeksvragen

- 1) Hoe gebeurt TDM van flucloxacilline?
- 2) Wat is klinisch de meerwaarde van TDM van flucloxacilline?
- 3) Wat zijn de pro's en contra's voor het introduceren van een eigen TDM-methode voor flucloxacilline in het Jessa Ziekenhuis in Hasselt?

III. Conclusie

IV. To Do's

THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM)

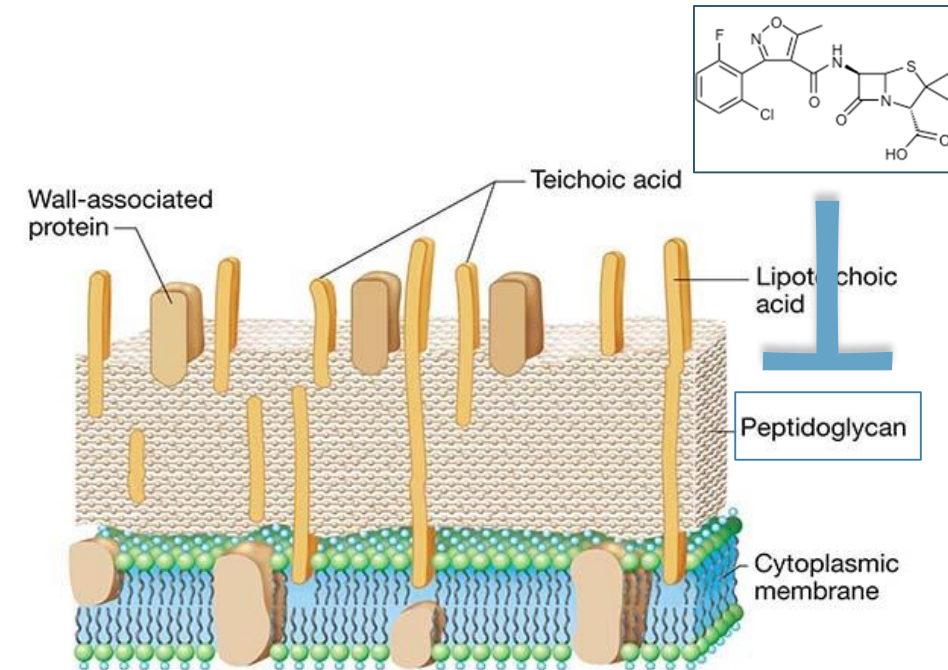
Inleiding

- Variabele farmacokinetiek
- Effect niet louter klinisch of via andere markers (snel) in te schatten
- Doelwaarden (link tussen effect/toxiciteit en spiegel)
- Nauw therapeutisch venster
- Betrouwbare, snelle assay ter beschikking

FLUCLOXACILLINE

Inleiding

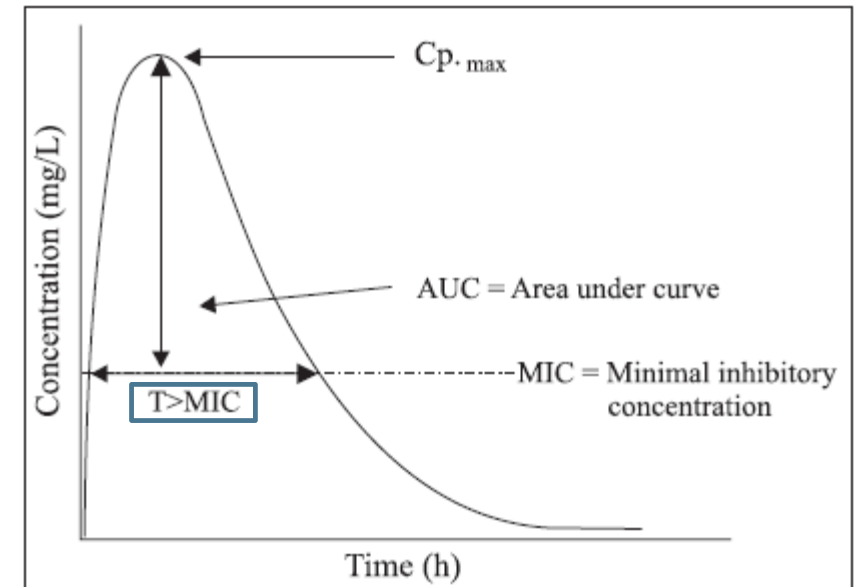
- Floxapen[®]
- Semisynthetische isoxazolympenicilline groep
- Bactericide penicillinase-resistent smalspectrum antibioticum
- Verhindert celwandsynthese van grampositieve micro-organismen
 - Inhibitie van peptidoglycanensynthese door remmen van transpeptidasen



FLUCLOXACILLINE

Inleiding

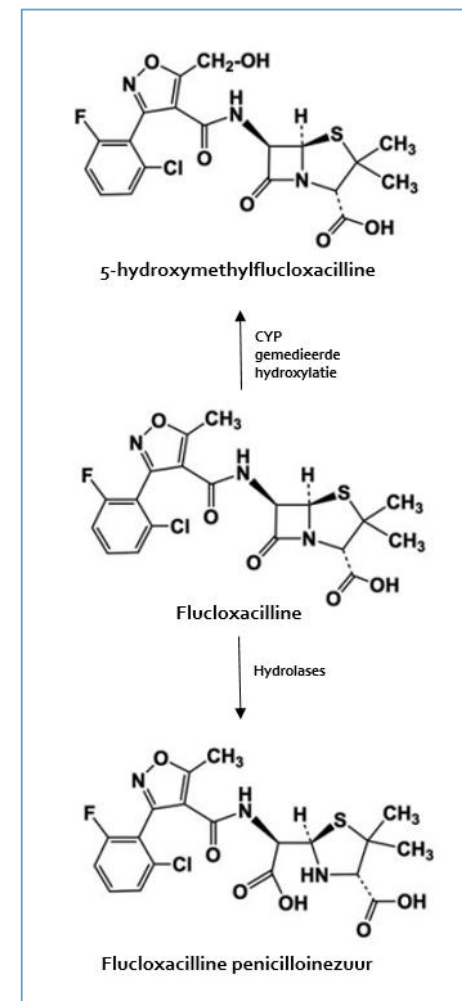
- Tijdsafhankelijk antibioticum: $fT > MIC$
- Breed therapeutisch venster
- Ernstige infecties met methicilline-gevoelige *Staphylococcus aureus*
 - Bv. endocarditis, osteomyelitis, sepsis, huid- en weke delen infecties
- Dosering afhankelijk van indicatie en nierfunctie van de patiënt
- Neurotoxiciteit en hepatotoxiciteit bij overdosering



FLUCLOXACILLINE

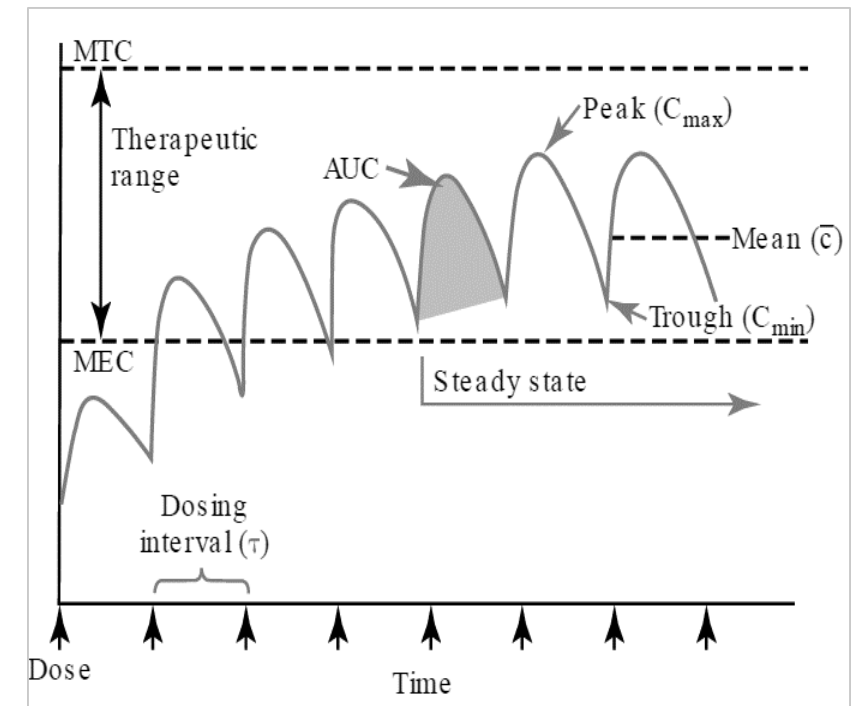
Inleiding

Moleculair gewicht (MW)	453.87
pKa	2.7
Resorptie (oraal)	50-70% bij nuchtere inname Snelle intestinale absorptie
Plasmahalfwaardetijd ($T_{1/2}$)	Ongeveer 1 uur bij normale nierfunctie Ongeveer 3 uur bij verstoorde nierfunctie
Tijdsduur tot maximale bloedspiegel na toediening (T_{max})	Intramusculair: 30 min Oraal: 1 uur
Verdelingsvolume (V_d)	Volwassenen: 0.24 l/kg Neonaten: 0.45 l/kg
Eiwitbinding	93 - 95%
Metabolisme	10% tot actieve metaboliet 5-hydroxymethylflucloxacilline 5 - 10% tot inactieve metaboliet penicilloïnezuurderivaat
Eliminatie	Renale klaring: 88 – 155 mL/min (via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie) Extrarenale klaring via de gal: 35 – 50 mL/min 55 - 76 % wordt onveranderd geëxcreteerd



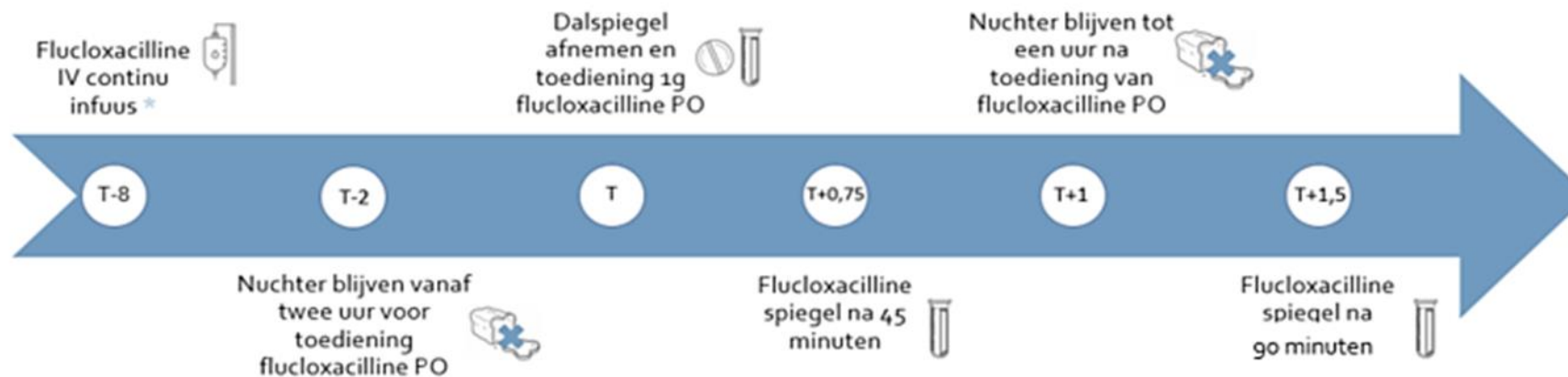
1) HOE GEBEURT TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

- Staalafname
 - Continu infuus → steady state
 - Intermittente toediening → dalspiegel
 - Orale therapie → Orale flucloxacilline absorptietest (OAT) vóór start



1) HOE GEBEURT TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

- Orale flucloxacilline absorptietest (OAT)
 - **Rationale:** $\pm 10\%$ van de patiënten kent onvoldoende PO absorptie om therapeutische levels (verwachte toename van ≥ 10 mg/L t.o.v. baseline)
 - **Principe:**



Quid toxiciteit door OAT?

Geen evidentie → breed therapeutisch venster

Quid fouten bij afname?

Verwaarloosbare verschillen

* Klassieke OAT: stopzetting flucloxacilline infuus 8 uur op voorhand
Vereenvoudigde OAT: doorlopen flucloxacilline infuus

1) HOE GEBEURT TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

■ TDM analyse van flucloxacilline

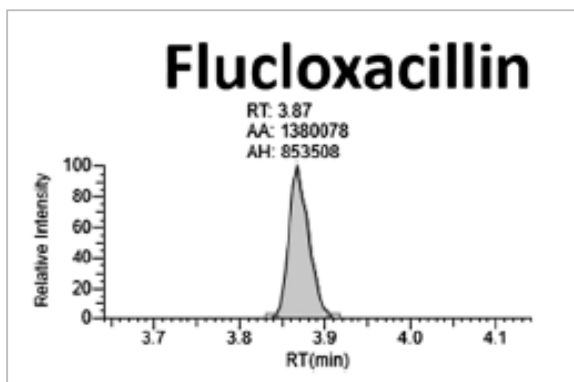
■ Historisch: Agar diffusie technieken

■ Recent: HPLC-UV

LC-MS/MS

Retentietijd en interne standaard afhankelijk van methode

Geen detectie van actieve metaboliet 5-hydroxyflucloxacilline



Analytische methoden voor de bepaling van flucloxacilline in serum. Naar Nunes de Menezes *et al.* (2019) met eigen aanvullingen. (9,12,17,24,29,30,41-58)

Artikel	Methode	Conditie	Detectie/analyse	LOD/LOQ
Boddy <i>et al.</i> (1972) (41)	Agar diffusie	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P. Gevonden concentraties: na 240 mg: 5.7 µg/mL na 500 mg: 11.4 µg/mL	-	-
Tippen <i>et al.</i> (1980) (43)	HPLC	Kolom: LiChrosorb RP-8, 250 x 4.6 mm, 5 µm, ODS (500 x 2.5 mm) Mobile fase: 0.02 M ammonium acetaat (pH 6.6) : Acetonitril (500:50) C ₁₈ (4.5 mm), 5 µm Mobile fase: methanol : fosfaatbuffer oplossing 0.05 M, pH 7.0 (45:55)	UV absorptie - 220 nm	LOD: 0.4 µg/mL
Bergan <i>et al.</i> (1988) (44)	HPLC	Kolom: Spherisorb C ₁₈ 150 mm, 5 µm met prekolom Spherisorb C ₁₈ 15 mm, 5 µm Mobile fase: methanol : fosfaatbuffer oplossing 0.05 M, pH 7.0 (45:55)	UV absorptie - 220 nm	LOD: 0.3 µg/mL
Hung <i>et al.</i> (1988) (45)	HPLC	Kolom: Hypersil ODS 200 x 2 mm, 5 µm Mobile fase: Acetonitril : water (20:80) met fosfaatbuffer oplossing 0.05 M, pH 7.0	UV absorptie - 220 nm	LOD: 0.5 µg/mL
Charles <i>et al.</i> (1992) (46)	HPLC	Kolom: Brownlee RP ₄ VelloSep 400 x 3.0 mm, 3.0 µm Mobile fase: Acetonitril : Fosfaatbuffer oplossing 0.05 M, pH 7.0 (18:82)	UV absorptie - 220 nm	LOD: 0.05 mg/L LOQ: 0.1 mg/L
Guth <i>et al.</i> (1993) (47)	HPLC	(geen extra info)	-	-
Leder <i>et al.</i> (1999) (48)	HPLC	(geen extra info)	UV absorptie - 230 nm	-
	Agar diffusie	<i>S. aureus</i> ATCC 25923 Gevonden concentraties: na 12 g/dag: 27 mg actieve concentratie	-	-
Pullen <i>et al.</i> (2006) (49)	HPLC	Kolom: C ₁₈ , 250 x 4.6 mm, 5 µm Mobile fase: Natrium perchloraat 0.02 M : Acetonitril (25:75)	UV absorptie - 240 nm	-
Zhou <i>et al.</i> (2007) (50)	HPLC	Kolom: Alltima ODS C ₁₈ , 250 x 4.6 mm, 5 µm, ODS C ₁₈ 300 x 4 mm Mobile fase: Acetonitril : fosfaatbuffer oplossing 20 mM (54:45:1:5)	UV absorptie - 220 nm	-
Landsdorfer <i>et al.</i> (2007) (51)	HPLC	Kolom: C ₁₈ (geen extra info) Mobile fase: Fosfaatbufferoplossing pH 6.2 : Acetonitril (verhouding niet aangegeven)	UV absorptie - 220 nm	-
McWhinney <i>et al.</i> (2010) (52)	HPLC	Kolom: Waters X-Bridge C ₁₈ , 300 x 4 mm, 2.5 µm Mobile fase: Acetonitril : fosfaatbuffer oplossing 200 mM pH 3.0 (25:75)	UV absorptie - 220 nm	-
Ufieri-Molina <i>et al.</i> (2010) (53)	HPLC	Kolom: Waters X-Bridge C ₁₈ , 300 x 4.6 mm, 2.5 µm Mobile fase: Acetonitril : fosfaatbuffer oplossing pH 3.0 (25:75)	UV absorptie - 220 nm	LOD ongebonden: 0.5 mg/L LOQ totaal: 0.5 mg/L
Calles <i>et al.</i> (2013) (54)	LC-MS/MS	Kolom: UPLC BEH C ₁₈ , 50 x 2.1 mm, 1.7 µm Mobile fase: 0.1% mierenzuur : Acetonitril (20:80)	ESI - (MRM)	-
Sime <i>et al.</i> (2014) (55)	LC-MS/MS	Kolom: Phenomenex, 50 x 2.1 mm, 2.5 µm Mobile fase: Water : Acetonitril	ESI + (MRM)	LOQ: 0.25 µg/mL
Larmen-Beld <i>et al.</i> (2014) (56)	LC-MS/MS	Kolom: UPLC BEH C ₁₈ , 50 x 2.1 mm, 1.7 µm Mobile fase: (geen extra info)	ESI + (MRM)	LOQ: 1 mg/L
Jakob-Rodriguez <i>et al.</i> (2014) (57)	LC-MS/MS	Kolom: Biorad C ₁₈ , 50 x 4.6 mm, 5 µm Mobile fase: Acetonitril : 1 mM Ammoniumacetaat in water pH 3.0 (15:85)	ESI - (MRM)	LOQ: 0.05 µg/mL
Chaboun <i>et al.</i> (2015) (58)	UPLC-MS/MS	Kolom: Phenomenex Syngery Fusion RP ₁₈ , 50 x 4.6 mm, 2.5 µm Mobile fase: Eluëquivalent a. Water met 0.1% mierenzuur b. Methanol met 0.1% mierenzuur	ESI + (SRM)	LOQ: 0.38 mg/L
Abdalla <i>et al.</i> (2017) (59)	HILIC UPLC-MS/MS	Kolom: Waters Acquity UPLC BEH Amide, 100 x 2.1 mm, 1.7 µm Mobile fase: Acetonitril : 200 mM ammonium format (20:80, pH 6.4)	ESI + (SRM)	LOQ: 0.75 µg/mL
El-Najjar <i>et al.</i> (2018) (60)	UPLC-MS/MS	Kolom: Kinetex F5 met TMS-endscaping, 50 x 2.1 mm, 2.5 µm Mobile fase: Eluëquivalent a. Water met 1 mM ammoniumacetaat en 0.1% mierenzuur b. Methanol	ESI + (MRM)	LOQ: 0.5 mg/L
Rehm <i>et al.</i> (2020) (61)	2D HPLC-MS/MS	Kolom: Accucore HPLC C ₁₈ , 50 x 4.6 mm, 4 µm Mobile fase: Eluëquivalent (Biorad) a. 10 mM ammoniumacetaat in water pH 8.0 met azijnzuur b. 10 mM ammoniumacetaat in 0.1% mierenzuur in water:acetonitril (1:1) c. Acetonitril:isopropanol:aceton (1:1:1)	-	-
Descond <i>et al.</i> (2020) (62)	HPLC-MS/MS (multiplex)	Kolom: Acquity UPLC HSS T3 50 x 2.1 mm, 1.8 µm Mobile fase: Eluëquivalent a. 10 mM ammoniumformaat in ultrazuur water + 0.1% mierenzuur b. Acetonitril	ESI + (SRM)	LOQ: 0.5 µg/mL
Van Vossen <i>et al.</i> (2021) (63)	UHPLC-HRMS	Kolom: Accucore picrolyl hexyl 200 x 2.1 mm, 2.5 µm Mobile fase: Lineaire gradiënt a. Ultrazuur water met 0.01% mierenzuur b. Methanol	Heated ESI - (waxie 2.3 mm) Heated ESI + (gradient)	LOQ: 0.5 mg/L

ESI= electron spray ionization, LOD= limit of detection, LOQ= limit of quantification, HPLC= hoge druk vloeistofchromatografie, MS/MS= multiple reaction monitoring, MS/MS= tandem mass spectrometry, SRM= selected reaction monitoring, UPLC-HRMS= ultra-high pressure liquid chromatography high-resolution mass spectrometry

1) HOE GEBEURT TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

- Standaardisatie en interferenties
 - Standaardisatie van de methode over alle laboratoria moeilijk
 - Bv. door gebruik van home-made kalibratoren, andere interne standaarden,...
 - eQC-ronde voor flucloxacilline bij Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (NL)
 - Binnenkort ook voor vrije fracties
 - Geen interferentie door geteste (endogene) componenten in plasmamatrix/ door staalvoorbereiding

1) HOE GEBEURT TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

- Stabiliteit en pre-analytische aandachtspunten

- Van den Ancker (2006):

	3 Days	7 Days	30 Days
Room temperature (light)	90.8%	80.8%	15.5%
Room temperature (dark)	92.3%	95.4%	2.7%
4°C	100.4%	104.0%	82.6%
-20°C	101.3%	122.3%	100.0%
-70°C	104.0%	101.2%	105.0%

- UZ Gent methode:

- 12 uur stabiel op KT / 24 uur op 4°C / 7 dagen op -20°C / 1 maand op -80°C

- pH van plasma ~ 7,0-7,5 → belangrijk voor stabiliteit

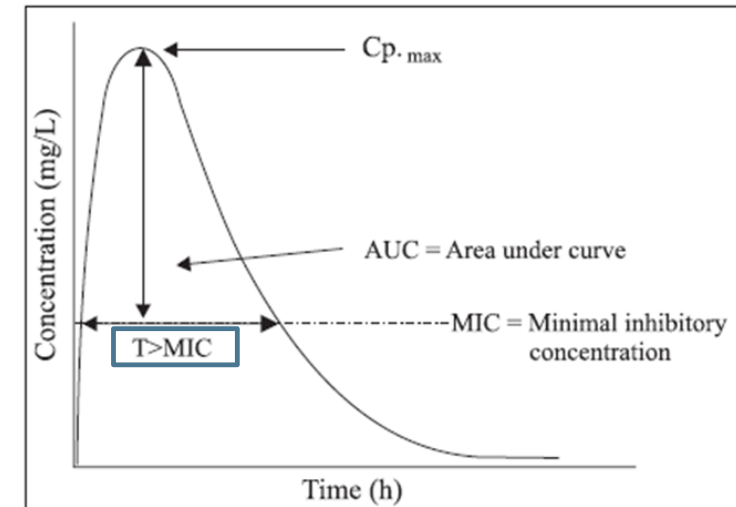
- pH ↑ → snellere hydrolyse van flucloxacilline → ↓ [flucloxacilline]

1) HOE GEBEURT TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

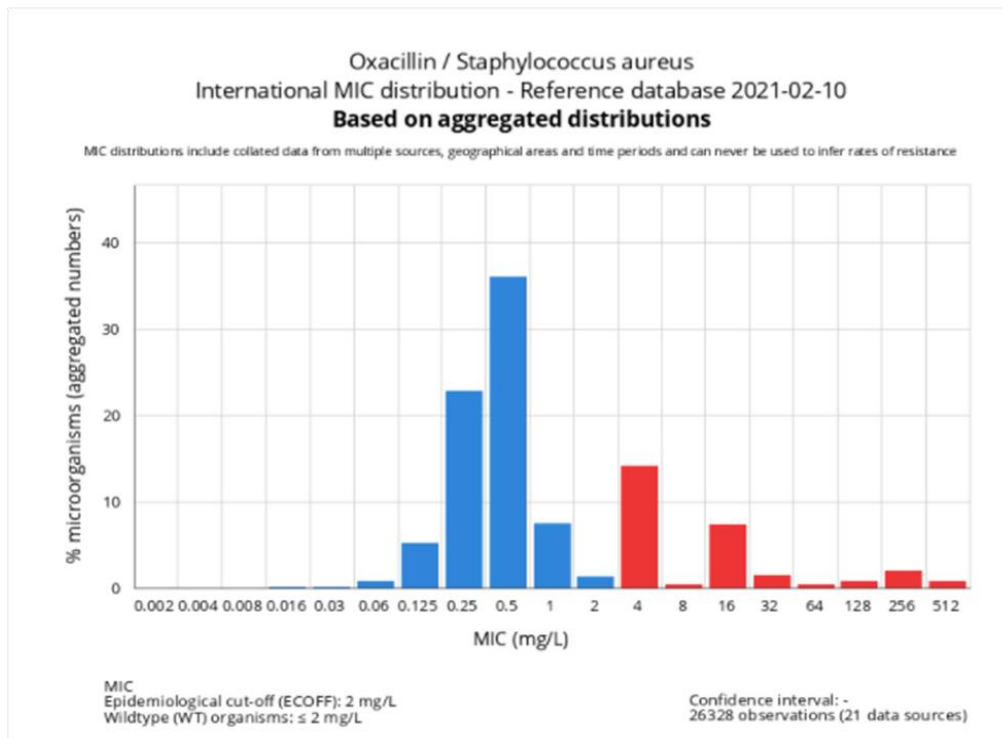
- Farmacokinetiek en interpretatie van resultaten
 - Maximale effectiviteit van beta-lactam antibiotica:
 $[\text{antibioticum}] = 3 - 5 \times \text{MIC}$
 - MAAR... duur van blootstelling is belangrijker dan serumconcentraties (tijdsafhankelijk antibioticum)

Algemeen voor beta-lactams: 40 - 60% T>MIC

DALI-studie (2014): 50 of 100% fT>MIC *



1) HOE GEBEURT TDM VAN FLUCLOXACILLINE?



- Farmacokinetiek en interpretatie van resultaten

- Bepaling van doelwaarden:

MIC Flucloxacilline voor MSSA (meestal) $\leq 0,5$ mg/L *

Optimale $[\text{flucloxacilline}]_{\text{vrij}} = 3 - 5 \times \text{MIC} = 1,5 - 2,5$ mg/L

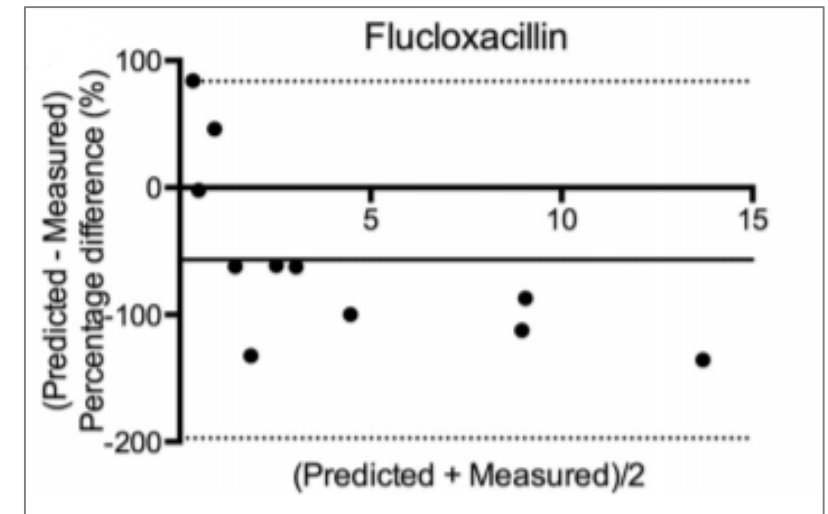
$[\text{flucloxacilline}]_{\text{totaal}} = 100\% / 5\% * [\text{flucloxacilline}]_{\text{vrij}} = 30 - 50$ mg/L

1) HOE GEBEURT TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

■ Farmacokinetiek en interpretatie van resultaten

■ Doelwaarden:

- Nederlandse richtlijnen: 30 – 50 mg/L (continu en intermittent)
- UZ Gent: 50 – 100 mg/L (continu infuus – MIC $\leq$ 1 mg/L)
> 125 mg/L (toxische spiegel)



■ Flucloxacilline → hoge eiwitbinding (~95%) → Correcties voor eiwitbinding mogelijk MAAR...

- Correctiefactoren bepaald op non-ICU patiënten (> populatie voor TDM van flucloxacilline)
- Non-lineaire eiwitbinding bij hoge [flucloxacilline] *

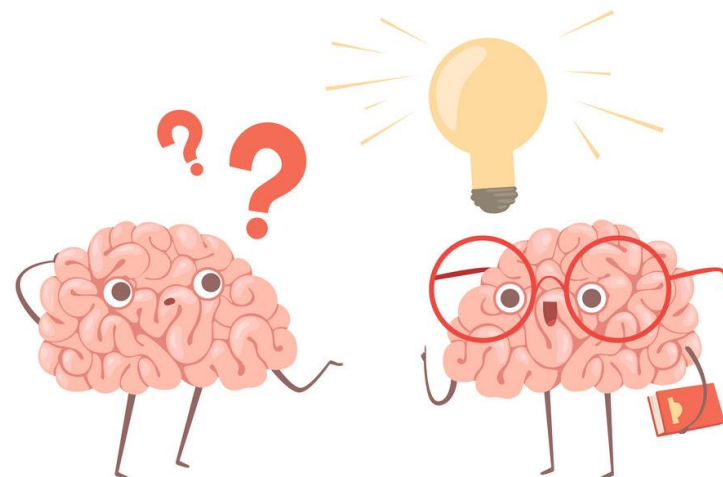
2) WAT IS KLINISCH DE MEERWAARDE VAN TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

Mogelijk probleem 1

Variabele PO absorptie van flucloxacilline

Mogelijk probleem 2

Veranderingen in PK/PD (o.a. ICU) → veranderingen in [flucloxacilline]

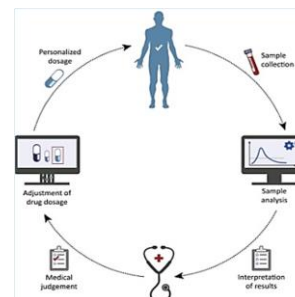


2) WAT IS KLINISCH DE MEERWAARDE VAN TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

Mogelijk probleem 1

Variabele PO absorptie van flucloxacilline

- Inadequate orale Floxapen-absorptie bij 13% van populatie (n=196) *
- Genetische variatie in transportenzymen (Pgp) of 1st pass metabolisme enzymen (CYP)
- Inductie van hepatische enzymen bevorderd door eerdere IV Floxapen therapie



Mogelijke oplossing 1

Uitvoeren van de OAT

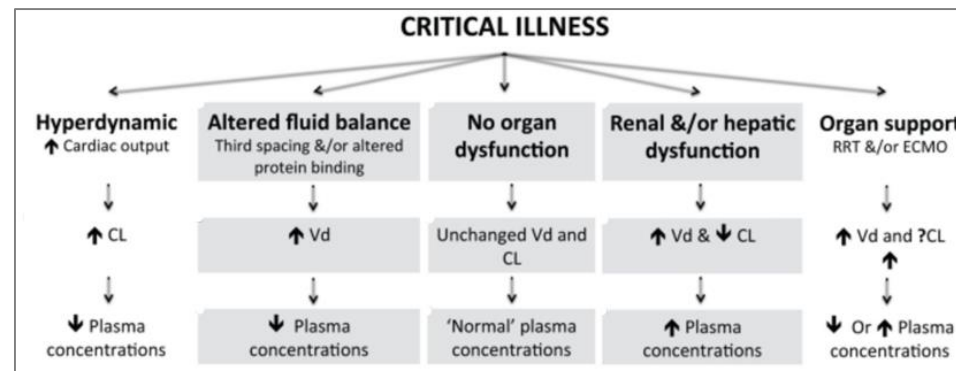
Op basis van resultaten dosisaanpassingen doen /
veranderen van antibiotica / OPAT opstarten i.p.v.
PO therapie

2) WAT IS KLINISCH DE MEERWAARDE VAN TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

Mogelijk probleem 2

Veranderingen in PK/PD → veranderingen in [flucloxacilline]

- Welke populaties?
 - Kritisch zieken (ICU)
 - Patiënten met obesitas ($\uparrow V_d$ - $\uparrow CL$)
 - Ouderen ($\downarrow$ eiwitbinding - interindividuele variabiliteit)
 - Mucoviscidosepatiënten ($\uparrow CL_{\text{renaal}}$)
- Welk infecties?
 - Levensbedreigende infecties
 - Moeilijke broncontrole (bv. endocarditis)
 - Variabele geneesmiddelenpenetratie t.h.v. de infectiesite
 - Infecties die long-term behandeling vragen



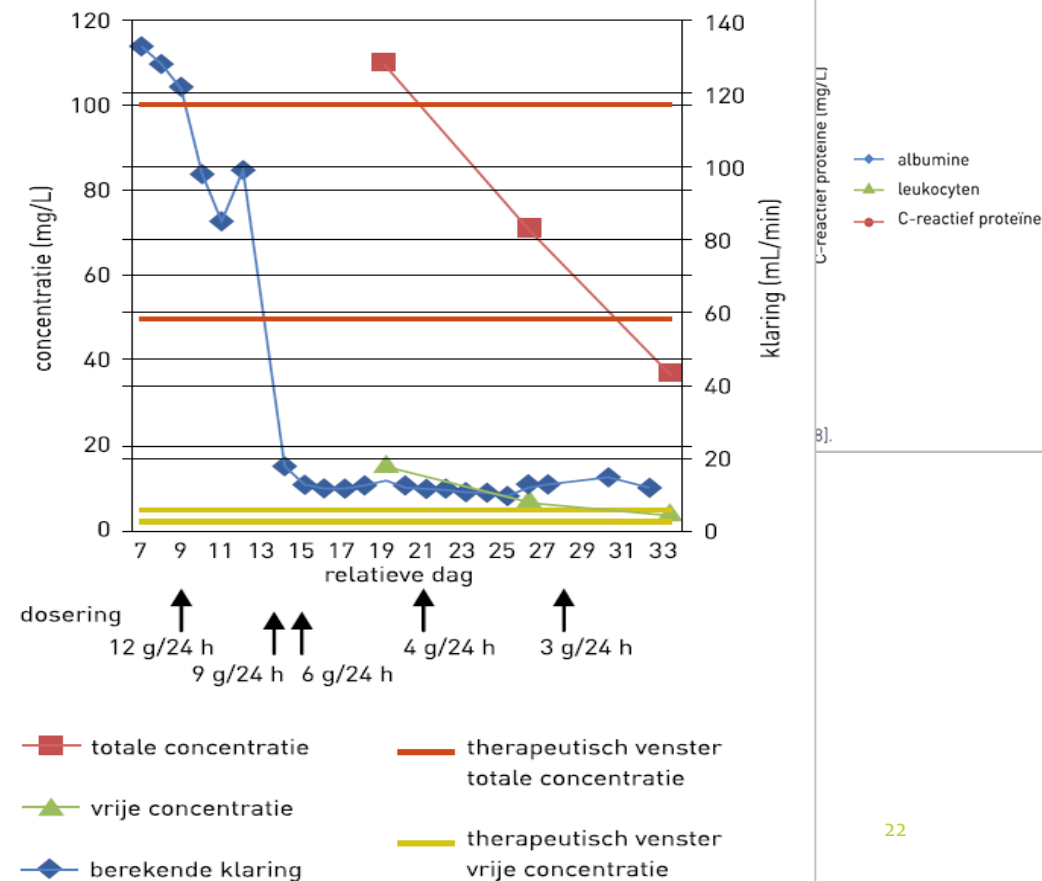
2) WAT IS KLINISCH DE MEERWAARDE VAN TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

■ ILLUSTRATIE: Case report I

- ♂, opgenomen met brandwonden. R/ o.a. flucloxacilline
- Hypoalbuminemie + nierinsufficiëntie
→ $[\text{flucloxacilline}]_{\text{vrij}} \times 3$
- Nut van gelijktijdige albuminebepaling → rapporteren van $[\text{flucloxacilline}]_{\text{vrij}}$
(Cave: niet-lineaire eiwitbinding bij hogere concentraties)

Flucloxacilline	12 g / 24 uur	9	14
	9 g / 24 uur	14	15
	6 g / 24 uur	15	21
	4 g / 24 uur	21	28
	3 g / 24 uur	28	46

Figuur 2 Berekende klaring en gemeten totale en vrije concentratie van flucloxacilline



2) WAT IS KLINISCH DE MEERWAARDE VAN TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

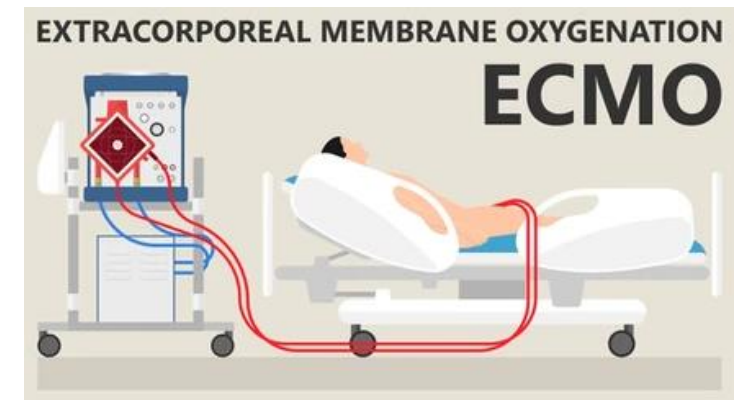
■ ILLUSTRATIE: Case report II

- 11j, ♂, aan ECMO na cardiogene shock secundair aan enterovirale cardiomyopathie
- MSSA bacteriëmie, bilaterale pneumonie, arteriële klonter

→ intravasculaire infectie tijdens ECMO

R/Flucloxacilline (50 mg/kg iedere 4h)

- ECMO geassocieerd met veranderende plasmaspiegels van geneesmiddelen



2) WAT IS KLINISCH DE MEERWAARDE VAN TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

- Mogelijke neveneffecten door overdosering flucloxacilline
- Neurotoxiciteit:
 - Retrospectieve studie: correlatie tussen dalspiegels van beta-lactam antibiotica en toxische bijwerkingen

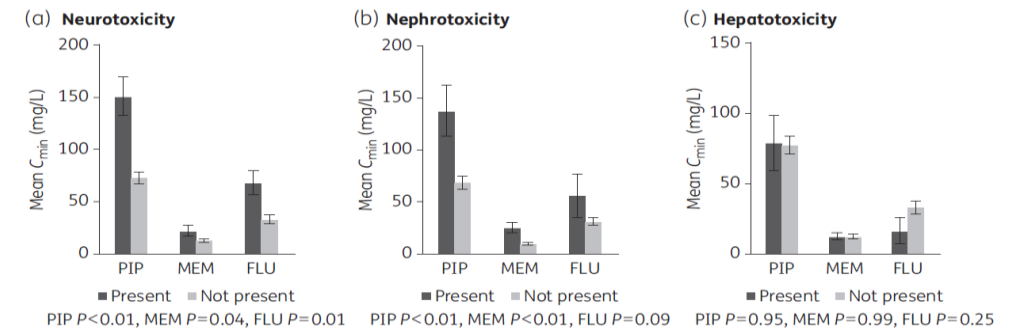
- Dalspiegel flucloxacilline > 125 mg/L: ↑ kans op neurotoxiciteit met 50%
- $[SOFA_{TDM} - SOFA_{baseline}] \geq 1$ bij 6/57 patiënten (R/Flucloxacilline) → significant verschillend
- Verklaring: flucloxacilline interfereert met binding van GABA aan GABA_A-receptor

■ Flucloxacilline-induced liver disease (DILI)

- Gekende associatie met HLA-B*5701

■ High anion gap metabole acidose bij combinatie flucloxacilline en paracetamol

- Opstapeling oxoproline (case report oxoprolinurie)

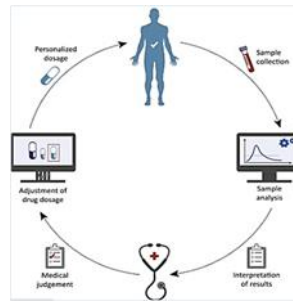


2) WAT IS KLINISCH DE MEERWAARDE VAN TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

Mogelijk probleem 2

Veranderingen in PK/PD (o.a. ICU)

→ neveneffecten



Mogelijke oplossing 2

TDM analyse uitvoeren (dalspiegel/steady state)
Op basis van resultaten dosisaanpassingen doen /
veranderen van antibiotica

■ Kritiek Van Daele (2019)

- Quid benefit in patiënt outcome dankzij TDM?
- Tot voorkort geen studies hierover

2) WAT IS KLINISCH DE MEERWAARDE VAN TDM VAN FLUCLOXACILLINE?

DOLPHIN

Dose individualization of Antibiotics in ICU patients:
to TDM or not to TDM and the effects on outcome

- **DOLPHIN trial**

- Multicenter randomised controlled trial, gestart in 2018 in Nederland
- Inclusiecriteria: kritisch zieken op ICU behandeld met beta-lactam antibiotica gemonitord met TDM
- Primaire outcome: length of stay op ICU

Secundaire outcome: overleving, ernst van de ziekte, kwaliteit van leven na ICU-ontslag, veiligheid, kosteneffectiviteit

TDM - FLUCLOXACILLINE

- Variabele farmacokinetiek
- Effect niet louter klinisch of via andere markers (snel) in te schatten
- Doelwaarden (link tussen effect/toxiciteit en spiegel)
- Nauw therapeutisch venster
- Betrouwbare, snelle assay ter beschikking

3) PRO'S EN CONTRA'S VOOR EIGEN TDM-METHODE VOOR FLUCLOXACILLINE IN JESSA ZIEKENHUIS?

Onderzoeks-
vragen

+

↓ TAT

↓ kosten

Snellere dosisaanpassingen door clinicus

-

Weinig aanvragen (7 in Jessa Ziekenhuis in 2020)

Klinische impact?

Rationale doelwaarden?

Moeilijker implementeerbaar in 24/7-routine

Quid actieve metaboliet 5-hydroxyflucloxacilline?

Geen standaardisatie binnen methoden wereldwijd

IVDR

CONCLUSIE

- Voorlopig onvoldoende argumenten en meerdere onzekerheden voor implementatie TDM (doelwaarden, actieve metaboliet, vrije fracties, standaardisatie, IVDR)
 - Gemoedsrust bij IV → PO switch
 - Mogelijk nuttig bij bepaalde patiëntpopulaties/infectiebronnen maar...
 - Alleen expert opinies en case reports
 - DOLPHIN trial??
- Beperkte aanvragen – kostprijs en organisatorische impact relatief hoog

→ (Voorlopig) geen in-house methode

TO DO'S

To Do's

- Clinici inlichten over de huidige evidentie omtrent TDM van flucloxacilline
- Opvolgen van resultaten van de DOLPHIN-trial en deze bespreken in nieuwe vergaderingen



BEDANKT VOOR UW AANDACHT!

Vragen?

