



Studying Antibiotic Tissue Distribution Using Microdialysis

From piglets to critically ill children

Eline Hermans

Proefschrift voorgelegd tot het bekomen van de graad
'Doctor in de Gezondheidswetenschappen en in de
Diergeneeskunde'

Academiejaar 2023 - 2024

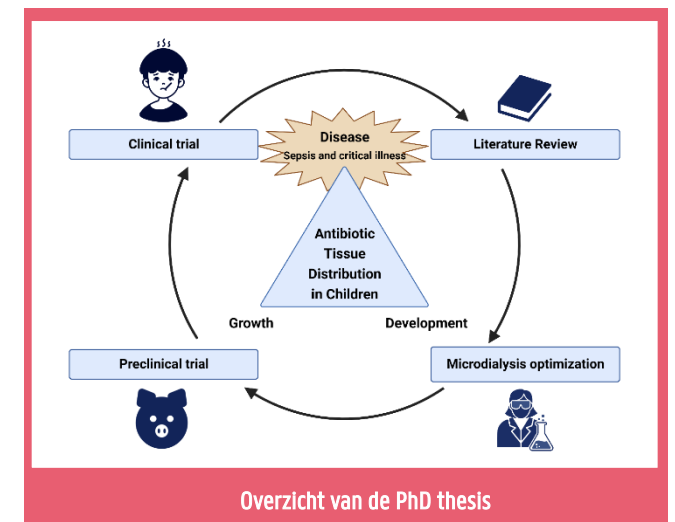
Groei, ontwikkeling en ziekte-gerelateerde factoren hebben een invloed op de verdeling van antibiotica in het lichaam. Vooral kritiek zieke kinderen lopen mogelijks het risico dat antibiotica niet goed vanuit het plasma in de weefsels kan penetreren. Zij zouden daardoor niet optimaal behandeld worden als de dosering alleen zou worden gebaseerd op de geneesmiddelconcentraties in plasma. Zeker gezien het weefsel meestal de actieplaats is van antibiotica en niet het plasma. Onderzoek naar geneesmiddelenconcentraties in weefsel is echter praktisch en ethisch uitdagender dan onderzoek in plasma. Microdialyse wordt momenteel beschouwd als de gouden standaard voor het bestuderen van geneesmiddelenconcentraties in weefsel. Een geschikt diermodel kan helpen om de praktische en ethische uitdagingen van onderzoek naar geneesmiddelenconcentraties in weefsel bij kinderen te omzeilen. De big werd in de afgelopen jaren gepropageerd als veelbelovend diermodel voor het bestuderen van de blootstelling aan geneesmiddelen bij kinderen.

Het doel van dit onderzoeksproject was om de invloed van kritieke ziekte en sepsis op de weefselverdeling van antibiotica bij kinderen in kaart te brengen. Piperacilline-tazobactam, een breed spectrum- β -lactamantibioticum met betalactamaseremmer, werd hiervoor als modelgeneesmiddel gebruikt. Eerst werden de momenteel beschikbare gegevens over de weefselverdeling van geneesmiddelen bij kinderen samengevat op basis van eerdere onderzoeken bij kinderen. Hieruit bleek vooral het gebrek aan (microdialyse)studies bij kinderen. Het ontbreken van experimentele protocollen aangepast aan kinderen en de nog niet bestudeerde veiligheids- en haalbaarheidsaspecten zouden dit kunnen verklaren. Vervolgens werd een experimenteel protocol geoptimaliseerd om piperacilline en tazobactam in spierweefsel te meten met behulp van in vitro en in vivo experimenten bij septische en gezonde biggen en kritiek zieke kinderen op de afdeling Intensieve Zorgen Pediatrie. Microdialyse werd met succes toegepast in beide onderzoekspopulaties, zonder ernstige bijwerkingen. De onderzoeksresultaten toonden ook de noodzaak van een goede methodevalidatie in de doelonderzoekspopulatie aan.

Zowel bij septische biggen als bij kritiek zieke kinderen, werd een lagere weefselpenetratie van piperacilline waargenomen in

vergelijking met gezonde omstandigheden. Interessant is dat tazobactam zich gemakkelijker in het weefsel verdeelde dan piperacilline, zowel bij biggen als bij kinderen. Dit staat haaks op de overtuiging dat β -lactamantibiotica en hun bijbehorende β -lactamaseremmers zich vergelijkbaar gedragen in het lichaam. Een belangrijke bevinding is dat de onderzoeksresultaten in biggen en kinderen verschilden afhankelijk van de toegepaste microdialysemethode.

Dit onderzoeksproject is het eerste dat de weefselverdeling van β -lactamantibiotica bij kritiek zieke kinderen heeft onderzocht. Hoewel microdialyse veilig bleek te zijn bij kritiek zieke kinderen, blijft de techniek methodologisch uitdagend en blijven er verschillende onzekerheden bestaan omtrent de methodologie. Zowel het biggen- als het pediatrie onderzoek toonden een verminderde weefselpenetratie van antibiotica bij zieke individuen aan. Artsen moeten zich daarom bewust zijn van de beperkingen van de meting van geneesmiddelconcentraties in plasma als surrogaat voor weefselconcentraties bij kritiek zieke kinderen. Dit onderzoeksproject kan meer grootschalige studies naar weefselpenetratie van belangrijke antibiotica in deze kwetsbare populatie aanmoedigen. Deze studies kunnen dan identificeren welke factoren precies de weefselpenetratie van antibiotica verminderen en dus welke patiënten risico lopen om inefficiënt behandeld te worden.



Belangrijkste publicaties

Hermans E, Devreese M, Zeitlinger M, Dhont E, Verougstraete N, Colman R, et al. Microdialysis as a safe and feasible method to study target-site piperacillin-tazobactam disposition in septic piglets and children. INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS. 2023;62(5).

Hermans E, Meersschaut J, Van Herterycck I, Devreese M, Vande Walle J, De Paepe P, et al. Have We Neglected to Study Target-Site Drug Exposure in Children? A Systematic Review of the Literature. CLINICAL PHARMACOKINETICS. 2024 Mar 29. Epub ahead of print.

Promotoren

Prof. dr. Pieter De Cock
Universiteit Gent
Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen

Prof. dr. Mathias Devreese
Universiteit Gent
Faculteit Diergeneeskunde
Vakgroep Pathobiologie, Farmacologie en Bijzondere Dieren

Prof. dr. Peter De Paepe
Universiteit Gent
Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen

Begeleidingscommissie

Prof. dr. em. Johan Vande Walle
Universiteit Gent
Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie

Examencommissie

Prof. dr. Eric Hoste (voorzitter)
Universiteit Gent
Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie

Prof. dr. Petra Schelstraete (secretaris)
Universiteit Gent
Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie

Prof. dr. Ann Raes
Universiteit Gent
Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie

Prof. dr. Stijn Schauvliege
Universiteit Gent
Faculteit Diergeneeskunde
Vakgroep Heelkunde, Anesthesie en Orthopedie van de Grote Huisdieren

Prof. dr. An Vermeulen
Universiteit Gent
Faculteit Farmaceutische Wetenschappen
Vakgroep Bioanalyse

Prof. dr. Karel Allegaert
Katholieke Universiteit Leuven
Departement Ontwikkeling en Regeneratie
Departement Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen

Prof. dr. Markus Zeitlinger
Medical University Vienna
Department of Clinical Pharmacology



Meer lezen ?

PhD manuscript na de verdediging online beschikbaar via biblio.ugent.be of mail naar eline.hermans@ugent.be

Overige gegevens

Financiering: FWO SB aspirant (1S38420N)
Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen
Vakgroep Pathobiologie, Farmacologie en Bijzondere Dieren

Curriculum Vitae

2012 – 2018	Ba/Ma in de Geneeskunde UGent
2018 – heden	MaNaMa Specialistische Geneeskunde Pediatrie UGent
2019 – 2024	Interdisciplinair Doctoraat UGent