

## VU Research Portal

### **Infectious complications in critically ill patients: focus on clinical, pharmacological and economic aspects**

van Zanten, A.R.H.

2008

#### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

#### **citation for published version (APA)**

van Zanten, A. R. H. (2008). *Infectious complications in critically ill patients: focus on clinical, pharmacological and economic aspects*.

#### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

#### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Samenvatting, algemene conclusies en toekomst

(Synopsis in Dutch)

### HOOFDSTUK 1

Bij intensive care patiënten komen infecties vaak voor. Een snelle diagnose en vroeg begin met de juiste behandeling is essentieel om het best mogelijke resultaat voor de patiënt te bereiken.

Het doel van dit proefschrift was om een aantal aspecten van infectieuze complicaties bij intensive care patiënten te onderzoeken. Allereerst werd een aantal klinische aspecten van infecties onderzocht. Daarnaast werd farmacologisch onderzoek gedaan en tenslotte werd ook een studie naar de economische aspecten van het toedienen van antibiotica voor infectieuze complicaties bij intensive care patiënten verricht.

### HOOFDSTUK 2

Ciprofloxacin, een breed-spectrum antibioticum van de groep fluoroquinolonen, wordt gebruikt bij een breed scala aan infecties bij intensive care patiënten. Wij ontwikkelden een nieuwe methode om de totale ciprofloxacin spiegels (eiwitgebonden en ongebonden fractie) in menselijk serum kwantitatief te kunnen bepalen, gebaseerd op een snelle vloeistof-vloeistof extractie techniek, gevolgd door een omgekeerde fase vloeistof chromatografie methode met UV detectie bij 280 nm. De gemiddelde nauwkeurigheid en precisie bleven binnen vereiste specificaties. Er werd slechts minimale interferentie gezien van metabolieten en van medicamenten die tegelijkertijd werden toegediend. Om routine bepalingen van ciprofloxacin spiegels voor *therapeutic drug monitoring* (op spiegels gebaseerde dosering) mogelijk te maken werd ook gekeken naar de stabiliteit van bloedmonsters, die bewaard werden gedurende verschillende perioden (48 uur tot 6 maanden) en bij verschillende temperaturen (-80°C tot +4°C). Er werd voldoende stabiliteit van de monsters onder deze condities gevonden.

### HOOFDSTUK 3

Bij de fluorochinolonen wordt de capaciteit om bacteriën te kunnen doden bepaald door de oppervlakte onder de curve ("area-under-the-curve" ; AUC), die kan worden bepaald door mathematische integratie van de serum antibioticaspiegels in de tijd (oppervlakte) en de piek concentratie ( $C_{max}$ ). De verhouding tussen de AUC en de MIC van het oorzakelijke micro-organisme (AUC/MIC) is een goede voorspeller van de effectiviteit van de behandeling. Uit studies met ciprofloxacin is gebleken dat een AUC/MIC-ratio van 125 gehaald moet worden om een optimaal klinisch effect te bereiken. Er is echter weinig informatie beschikbaar over het gebruik van fluorochinolonen bij intensive care patiënten. Daarom verrichtten wij een prospectieve studie naar de farmacokinetiek van ciprofloxacin bij 32 intensive care patiënten (leeftijd:  $68.7 \pm 17.4$  jaar; SOFA-scores:  $7.3 \pm 3.4$  punten). De gevonden antibioticaspiegels werden gerelateerd aan de MIC-waarden van bacteriën die vaak bij onze intensive care patiënten worden gevonden. De ciprofloxacin farmacokinetiek werd bestudeerd na toediening van 2 maal daags 400 mg intraveneus. Deze dosering leidt bij veel patiënten tot inadequate AUC/MIC en  $C_{max}/MIC$ -ratio's. Effectieve bactericide concentraties konden alleen worden bereikt als de pathogeen een  $MIC < 0.25$  mg/l heeft. Een hogere AUC werd gezien bij vrouwen, toepassing van CVVH en patiënten met meer renale punten in de SOFA-score (verminderde nierfunctie). Een hogere AUC wordt het best voorspeld door de cumulatieve SOFA-score.

### HOOFDSTUK 4

In tegenstelling tot andere antibioticaklassen zoals de chinolonen en de aminoglycosiden, hebben beta-lactam antibiotica geen relevant post-antibiotisch effect. Gebaseerd op de kennis van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van beta-lactam antibiotica en de te verwachten betere effectiviteit, wordt daarom vaak continue infusie van deze antibiotica aanbevolen. Er bestaat een sterke correlatie tussen de effectiviteit van de behandeling en de tijd dat de serum antibiotica spiegels boven de MIC van het oorzakelijke micro-organisme blijven. Volgens de literatuur wordt het vermogen om bacteriën effectief te doden voornamelijk bepaald door het percentage tijd van het doseringsinterval – minimaal 60-70% van dat interval – dat de spiegels hoger dan 4-5xMIC zijn, terwijl de ontwikkeling van resistentie is gecorreleerd met de tijd dat de spiegels lager dan de MIC zijn.

Er zijn maar weinig vergelijkende studies bij intensive care patiënten verricht waarbij wordt gekeken naar de farmacokinetiek van continue infusie of intermitterende toediening van cefalosporinen. Bij deze categorie patiënten kunnen vele factoren alleen of gezamenlijk de farmacokinetiek beïnvloeden, waaronder een verminderde nier- of leverfunctie, een veranderd verdelingsvolume en gelijktijdige toediening van co-medi-

catie, etc. De effectiviteit van de antibiotische behandeling en het voorkomen van resistentie voor antibiotica is in de intensive care situatie echter misschien nog wel belangrijker, waardoor toediening van effectieve doseringen van een uitermate grote importantie is.

Daarom verrichten wij een prospectief gerandomiseerd onderzoek bij 44 opeenvolgende IC-patiënten met luchtweginfecties om de farmacokinetiek tijdens continue infusie of intermitterende toediening te bestuderen. Wij vergeleken de toediening van cefotaxim 2 gram/24 uur continue infusie na een oplaaddosis van 1 gram intraveneus (24 patiënten) met cefotaxim 3 maal daags 1 gram als bolus toediening (20 patiënten). De groepen waren goed vergelijkbaar.

Wij vonden, dat hoewel de  $C_{max}$ ,  $C_{mean}$  en AUC hoger waren tijdens intermitterende toediening door de hogere dagdosis, de  $C_{min}$  significant lager was. Met name aan het eind van het doseringsinterval werden de lagere spiegels gezien bij intermitterende toediening, waardoor het bactericide effect lager kan zijn. Toch waren de relevante periodes dat de concentraties boven de 1,0 mg/l en 5,0 mg/l voor beide groepen gelijk en bij beiden boven de belangrijke afkapwaarde van 60-70% van het doseringsinterval. Er werden grote (18-voudige) individuele verschillen in cefotaximconcentraties gezien.

## HOOFDSTUK 5

In een prospectief gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek bij 93 opeenvolgende patiënten die werden opgenomen voor een acute exacerbatie van COPD en die antibiotica nodig hadden werden antibioticaspiegels bepaald, de gevoeligheid van bacteriën voor en na therapie bekeken en de klinische uitkomst onderzocht. Wij vergeleken de toediening van cefotaxim 2 gram/24 uur continue infusie na een oplaaddosis van 1 gram intraveneus (47 patiënten) met cefotaxim 3 maal daags 1 gram als bolus toediening (26 patiënten).

De pathogenen verschilden niet tussen de groepen, het meest voorkomend waren: *H. influenzae*, *S. pneumoniae* en *M. catharralis*. De gemiddelde MIC waarden waren gelijk in beide groepen zowel voor als na behandeling. Genezing werd bereikt in 93% van de patiënten in beide groepen. Bij die patiënten waarbij een microbiologische evaluatie mogelijk was, bleken in de continue toediening-groep criteria als antibioticaspiegels meer dan 70% van het doseringsinterval  $\geq$  MIC en/of  $\geq$  5xMIC vaker te worden gehaald. Suboptimale antibioticaspiegels werden niet gevonden tijdens continue toediening, maar wel in 65% van de patiënten tijdens intermitterende toediening. Continue toediening van cefotaxim is tenminste even effectief qua farmacodynamiek en microbiologische effecten, is waarschijnlijk meer kosteneffectief en leidt tot dezelfde genezing, hoewel er een 1 gram lagere dagdosis werd gebruikt.

## HOOFDSTUK 6

Kosten zijn een van de factoren die een arts kunnen beïnvloeden bij het maken van een keuze voor een medicament in een specifieke situatie. Vaak worden dan alleen de kosten voor de medicatie zelf overwogen, waarbij andere factoren zoals het gebruik van *disposable* materialen, de tijd die de bereiding kost en de werklust die dit veroorzaakt, onvoldoende worden meegenomen. Daarom wilden wij de werkelijke en totale kosten van intraveneuze antibiotica toediening vaststellen door een methode te gebruiken waarbij aan activiteiten kosten worden gekoppeld (*activity-based costing*).

Om de kosten te bepalen die samenhangen met de medicatiebereiding en toediening verrichtten wij een observationele *time and motion* studie in twee IC afdelingen. Ter vergelijking werd deze analyse ook op een afdeling interne geneeskunde uitgevoerd.

In totaal werden 103 routine intraveneuze antibiotica bereidings- en toedieningsprocedures bestudeerd. Bij een *time and motion* studie worden medewerkers die specifieke taken uitvoeren geobserveerd, door middel van directe observatie door onderzoekers en onderzoeksverpleegkundigen, waarbij die specifieke taken in deelprocessen en componenten zijn onderverdeeld.

Vier verschillende methoden van medicatietoediening werden bestudeerd: toediening m.b.v. een volumetrische pomp, toediening m.b.v. een spuitpomp, toediening d.m.v. een infuuszak, toediening d.m.v. directe intraveneuze bolusinjectie.

De gemiddelde tijd die nodig was voor elk van deze procedures, inclusief de bereiding en toediening van de antibiotica was  $4:49 \pm 2:37$ ,  $4:56 \pm 2:03$ ,  $5:51 \pm 3:33$  and  $9:21 \pm 2:16$  minuten. Wanneer de kosten worden berekend voor tijdsbesteding van medewerkers (zonder medicatiekosten) bedragen deze gemiddeld voor de toediening van een enkele dosis antibiotica € 5.65, € 7.28, € 5.36 en € 3.83. Deze kosten representeren tussen de 11% en 53% van de totale dagelijkse kosten van de antibiotische therapie. Vergelijken met de kosten van de medicatie zelf, variëren deze additionele kosten van 13% tot 113%. Niet inbegrepen is de tijd, die nodig is voor het inbrengen van een intraveneuze catheter (venflon). Deze tijd bedraagt  $10:15 \pm 6:31$  minuten met een gemiddelde kostprijs van € 9.17.

Het gebruik van intraveneuze antibiotica gaat gepaard met een aanzienlijke werklust en bijkomende kosten, die de kosten voor het medicament kunnen overtreffen. We kunnen concluderen dat de totale kosten voor intraveneuze toediening van antibiotica niet alleen bestaan uit de medicatiekosten, maar voor een substantieel deel ook uit de tijd die de medische en verpleegkundige staf er aan moet besteden, naast kosten voor *disposable* materialen en algemene kosten (*overhead*).

### HOOFDSTUK 7

Sinusitis is een bekende complicatie bij intensive care patiënten. Het komt voor bij zowel nasotracheale als orotracheale intubatie. Wij bestudeerden de incidentie van sinusitis in 351 patiënten met koorts van onbekende oorsprong op de intensive care met als doel een protocol te ontwikkelen, dat goed toepasbaar is in de dagelijkse praktijk. Daarom werden bij 198 patiënten met koorts, waarbij na beperkt screeningsonderzoek (lichamelijk onderzoek, kweken en een thoraxfoto) geen duidelijke oorzaak kon worden vastgesteld sinusfoto's (SXR's) gemaakt. Bij alle patiënten met een abnormale of onduidelijke (niet volledig normale) SXR werd een strikt protocol gevolgd, waarbij het antrum werd gedraineerd. Bij 129 patiënten werden abnormale of onduidelijke resultaten gevonden. Bij 84 patiënten werd bij sinus drainage ook daadwerkelijk purulent materiaal gevonden en positieve kweken (voornamelijk *Pseudomonas* en *Klebsiella* soorten).

Sinusitis werd als uiteindelijke diagnose en als enige oorzaak van de koorts vastgesteld bij 57 patiënten van de 351 patiënten (16,2%) en als bijkomende oorzaak bij 48 patiënten (13,8%). Deze conclusies werden gebaseerd op de röntgenfoto's, microbiologische kweekresultaten en de klinische respons na drainage. Deze cijfers onderschatten waarschijnlijk de werkelijke incidentie, omdat de SXR en drainage niet bij alle patiënten werden verricht.

### HOOFDSTUK 8

De keuze voor een antibioticum dient zorgvuldig te worden afgestemd op de aangevoerde of vermeende verwekker(s), waarbij gebruik wordt gemaakt van de kennis van de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van het toegepaste antibioticum om de effectiviteit te vergroten en het risico op resistentieontwikkeling te verkleinen. Verder dienen in tijden van beperkte budgetten en hoge werkdruk, ook economische aspecten van medicamenteuze therapie te worden meegewogen. Bij intensive care patiënten spelen ook gastheer afweerfactoren een rol, want IC-patiënten hebben vaak (tijdelijk) verminderde immuunfuncties, doordat ernstige infecties daarop een *down*-regulerend effect hebben, medicamenten als corticosteroiden worden toegediend, er sprake is van bijkomende ziekten of aandoeningen en normale lokale afweermechanismen worden verstoord door bijvoorbeeld endotracheale intubatie en beademing.

In dit overzichtsartikel werd in de eerste plaats bepaald of het bij intensive care patiënten uitmaakt of er adequate antibiotica zijn toegepast. In de literatuur werd bewijs gevonden dat toepassing van de juiste antibiotische therapie tegen infecties bij IC-patiënten, zowel bij infecties ontstaan buiten het ziekenhuis als bij nosocomiale infecties, een belangrijke rol speelt voor de uitkomst. Maar in geval de juiste behandeling is toegepast, blijkt dat ook nog andere factoren het behandelresultaat kan

beïnvloeden zoals de soort pathogeen, en bijvoorbeeld de ernst van ziekte. Vervolgens werd de *timing* van antibiotica toediening bekeken. De beschikbare gegevens suggereren dat niet alleen de juistheid van de ingestelde antibiotische therapie, maar ook de snelheid waarmee dit gebeurt een grote rol speelt in het behandelingsresultaat van de intensive care patiënt. Vroegtijdig beginnen verbetert de uitkomst significant en omgekeerd kan een vertraging leiden tot een veel slechtere uitkomst.

Om het risico op een onjuiste keuze voor een antibioticum te verminderen kunnen een aantal zaken worden overwogen: het gebruik van antibiotica richtlijnen (formulier), het consulteren van een infectioloog of microbioloog, en het toepassen van snellere microbiologische identificatie technieken. Verder dienen intensivisten te weten welke pathogenen er bij IC-patiënten in hun eigen intensive care meestal worden gevonden, zowel voor wat betreft infecties ontstaan buiten het ziekenhuis als bij nosocomiale infecties. Indien (empirische) antibiotische behandeling op deze informatie wordt gebaseerd en ook individuele eigenschappen van de patiënt worden meegewogen, neemt de kans op het initiëren van de juiste behandeling toe.

Vaak is het noodzakelijk behandeling met een breed-spectrum antibioticum te starten, en na het bekend worden van de kweekresultaten kan de behandeling dan worden aangepast.

Bij de behandeling van patiënten met antibiotica dienen ook farmacokinetische en farmacodynamische aspecten te worden meegewogen. Vanuit het perspectief van de farmacokinetiek kan het nodig zijn doseringen aan te passen bij verminderd of versneld metabolisme van het geneesmiddel.

De farmacodynamische interactie tussen het antibioticum en de pathogeen is per antibioticumklasse anders. De bactericide activiteit van verschillende antibioticaklassen is tijd of concentratieafhankelijk of beide. Indien tijdsafhankelijke doding van bacteriën de belangrijkste determinant is van de microbiologische eradicatie, dan valt frequenter doseren of continue toediening te overwegen (bijvoorbeeld continue infusie van beta-lactam antibiotica). Bij concentratie-afhankelijke doding van bacteriën is eenmaaldaagse toediening uitstekend om de effectiviteit te vergroten en de toxiciteit te verminderen (bijvoorbeeld bij toediening van aminoglycosiden). Wanneer beide mechanismen een rol spelen, zoals bij dosisafhankelijke doding van bacteriën, kan het nodig zijn de dosering te verhogen om de AUC/MIC-ratio te verbeteren (bijvoorbeeld bij toediening van ciprofloxacin).

Vanwege de grote variatie in medicatiespiegels die bij IC-patiënten kunnen worden gezien na toediening van dezelfde dosering, zou *therapeutic drug monitoring* vaker moeten worden gebruikt om de effectiviteit te bepalen en, niet zoals nu vaak gebeurt, alleen vanwege het voorkomen van toxiciteit.

Met betrekking tot kosten dienen de totale kosten te worden overwogen en niet alleen de medicatiekosten. De totale toedieningskosten kunnen sterk variëren tussen

verschillende antibiotica. Continue infusie is een methode die zowel de werkdruk voor de staf als de kosten kan reduceren. Een te hoge werkdruk is in verband gebracht met mindere goede behandelingsresultaten bij IC-patiënten, meer complicaties, langere behandelduur en zelfs met een hogere mortaliteit.

Concluderend kan worden opgemerkt dat een individuele benadering, waarbij eigenschappen van de IC-patiënt, de gevoeligheid van de bacterie voor antibiotica, kennis van de farmacokinetiek/farmacodynamiek en *therapeutic drug monitoring* tijdens antibiotische therapie, kan bevorderen dat betere microbiologische eradicatie en klinisch resultaat kan worden behaald, terwijl de kans op resistentieontwikkeling voor het antibioticum wordt verkleind. Als daarbij ook de toedieningskosten worden meegenomen ontstaat rationeel gebruik van antibiotica op de IC, dat waarschijnlijk tot het beste effect voor de laagste kosten leidt.

#### HOOFDSTUK 9

Om contextuele informatie te verstrekken over intensive care geneeskunde en de plaatsen waar veel IC patiënten worden behandeld voor infectieuze complicaties is een kort overzicht gemaakt van de intensive care organisatie in Nederland.

#### ALGEMENE CONCLUSIES

Artsen die IC-patiënten behandelen dienen zich bewust te zijn van het grote risico op sinusitis en daartoe preventieve maatregelen te nemen, zoals het verwijderen van naso-gastrische sondes bij langdurig beademde patiënten. Bij het routine onderzoek bij koorts met onbekend focus kan een CT-scan, röntgenfoto of echografie van de sinussen worden gemaakt en zonodig dient het antrum te worden gedraineerd.

Ciprofloxacin wordt vaak gebruikt op de intensive care. Het is aanbevelingswaardig om hogere doseringen van ciprofloxacin te gebruiken (1200 mg per dag) om er meer zeker van te zijn dat er optimale bacteriële doding wordt bereikt en antibiotische resistentie wordt voorkomen, omdat bacteriën bij IC-patiënten vaak hogere MICs hebben dan 0,25 mg/l en de antibioticaspiegels bij gebruik van 800 mg per dag onvoldoende zijn om effectief te zijn bij pathogenen met hogere MICs dan deze waarde. Een nieuwe en snelle methode om ciprofloxacinespiegels te meten is beschikbaar.

Zowel bij COPD- als IC-patiënten kunnen met continue infusie adequate spiegels worden bereikt en voor meer dan 60-70% van het doseringsinterval, vergelijkbaar met intermitterende toediening, hoewel bij continue infusie een lager dagdosage kan worden gebruikt. Verder werd bij de COPD-patiënten aangetoond dat de klinische en microbiologische resultaten en ook de resistentiepatronen gelijk waren als tijdens intermitterende toediening, waardoor het aannemelijk is dat er geen negatieve effecten mogen worden verwacht van continue toediening op resistentieontwikkeling. Daarnaast reduceert het de kosten en de werkdruk. Het vermindert de tijd dat spiegels



onder MIC komen en maakt *therapeutic drug monitoring* gemakkelijker. Op basis van deze bevindingen adviseren wij continue infusie van cefotaxim als methode van eerste keuze zowel bij COPD-patiënten als bij IC-patiënten. We zijn er vrij zeker van dat deze resultaten ook bij andere patiëntengroepen en met andere antibiotica met een tijdsafhankelijk dodingsmechanisme zoals de beta-lactam antibiotica, kunnen worden bereikt. De totale kwaliteit van zorg, het behandelingsresultaat en de tevredenheid onder patiënten en familie op de intensive care worden beïnvloed door de werkdruk en de personele formatie. Budgettaire beperkingen kunnen een belangrijke rol spelen bij de organisatie van een intensive care, en het reduceren van kosten is een belangrijk onderwerp in de hedendaagse intensive care geneeskunde, omdat de kosten kunnen oplopen tot 10% van het ziekenhuisbudget. Antibiotica behoren tot meest frequent gebruikte geneesmiddelen bij intensive care patiënten, en hebben daarom een belangrijk aandeel in de totale geneesmiddelenkosten van de IC-afdeling. Wanneer er farmaco-economische evaluaties worden verricht van de intensive care kosten, is het gebruikelijk om alleen de directe aankoopkosten van de geneesmiddelen mee te nemen. Om de werkelijke totale kosten van intraveneuze medicatie in beeld te brengen is het noodzakelijk om de werklust van de verpleegkundige en medische staf mee te nemen, en die van andere betrokken ziekenhuismedewerkers, en ook de kosten die kunnen worden toegerekend aan de bereiding, toediening en monitoring van intraveneuze antibiotische therapie toe te voegen. Wanneer inzicht wordt verkregen in alle factoren die bijdragen aan de totale kosten van de medicamenteuze therapie wordt het mogelijk om de actuele kosten van de ziekenhuiszorg te bepalen en ontstaan er kansen voor het vinden van potentiële besparingen.

#### TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Elk proefschrift levert antwoorden op, maar waarschijnlijk zullen er tegelijkertijd nog meer vragen ontstaan. Vanuit het oogpunt van infectieuze complicaties is het belangrijk ons af te vragen of we het optreden van infectieuze complicaties effectief zouden kunnen voorkomen. Met betrekking tot beademing geassocieerde pneumonie, de meest voorkomende infectieuze complicatie bij beademde patiënten, kunnen diverse preventieve maatregelen worden overwogen. Tot deze preventieve strategieën kunnen o.a. gerekend worden: de halfzittende positie tijdens beademing, subglottische afzuiging van secreties, kinetische therapie en selectieve decontaminatie van de tractus digestivus.

Aangaande de gastheerfactoren, zijn er geen zeer belangrijke en effectieve therapieën bekend geworden die de immuunfunctie en lokale afweermechanismen verbeteren bij intensive care patiënten. Naarmate er meer kennis ontstaat over de ontstekingsrespons bij intensive care patiënten, zullen de nadelige effecten op het

immuunsysteem en de afweermechanismen steeds duidelijker worden, waardoor mogelijk in de toekomst effectieve therapeutische interventies mogelijk worden.

In het geval van antibiotica kan, tenminste voor een deel, het falen van de behandeling (klinische en microbiologische respons) en het ontstaan van resistentie, worden teruggevoerd op inadequaat gebruik van antibiotica, inadequate doseringen en toediening en onverwachte variaties in de antibioticaspiegels bij gebruik van een standaard dosering.

Met name IC-patiënten lopen hierop een groot risico door complexe farmacokinetische invloeden en geneesmiddeleninteracties, en het vaker voorkomen van resistent pathogenen en verstoorde gastheerfactoren. Daarom zou er meer onderzoek naar PK/PD van antibiotica bij intensive care patiënten kunnen worden verricht. We kunnen er niet zondermeer vanuit gaan dat extrapolatie van farmacokinetische en farmacodynamische gegevens van minder zieke patiënten kunnen worden gebruikt voor het bepalen van de behandeling bij IC-patiënten. Een meer geïndividualiseerde strategie zal de noodzaak van *therapeutic drug monitoring* doen toenemen. Snellere en betrouwbare methoden om antibioticaspiegels van een aantal veel gebruikte antibiotica bij intensive care patiënten te kunnen bepalen moeten worden ontwikkeld. We weten dat adequate antibiotica, die tijdig en optimaal gedoseerd worden toegediend van belang zijn voor het beste behandelingsresultaat bij onze patiënten. Verder weten we dat ons arsenaal aan antibiotica niet snel zal groeien, omdat het aantal nieuwe antibiotica dat op de markt zal komen beperkt is en pathogenen steeds resistenter zullen worden. Daarom dienen we onze antibioticastrategie te optimaliseren en meer onderzoek te gaan doen op dit gebied. Dit zal kunnen voorkomen dat we in de situatie komen dat we elk orgaansysteem kunnen ondersteunen en monitoren met spectaculaire apparatuur en niet in staat zijn om de onderliggende infectieuze complicaties op effectieve wijze te behandelen.

Het uitdagende aan dit onderzoeksgebied is het kunnen combineren van kennis van experts vanuit verschillende aandachtsgebieden, zoals microbiologie, farmacie, infectieziekten en intensive care geneeskunde. Intensivisten zijn gewend om patiënten in een multidisciplinaire omgeving te behandelen en moeten in staat worden geacht anderen te infecteren met enthousiasme voor dit belangrijke onderzoeksgebied van intensive care geneeskunde.

Hoewel het behandelen van patiënten met antibiotica voor infectieuze complicaties een lange geschiedenis kent, staat de specifieke kennis over effectieve en veilige antibiotische therapie bij de meest ernstige zieke patiënten pas in de kinderschoenen.

