

CAT Critically Appraised Topic

Titel: Waarde van TDM van β -lactam antibiotica (met focus op ceftazidime-avibactam)

Author: Magalie Van Vlierberghe

Supervisor: apr. klin. biol. Stefanie Desmet, apr. klin. biol. Nele Van den Eede

Date: 01/09/2023

CLINICAL BOTTOM LINE

Het beperkt aantal antibiotica in ontwikkeling, de toename van resistentie en het hoog sterftecijfer gerelateerd aan infecties benadrukken het belang van het correcte gebruik van antibiotica om hun effectiviteit zo goed mogelijk te bewaren (1). Beta-lactam antibiotica zijn de eenvoudigste en meest gebruikte van de antibiotica omwille van hun breed therapeutisch-toxisch werkingsspectrum (2). Veranderingen in de farmacodynamiek (PD) en farmacokinetiek (PK) bij patiënten, bijvoorbeeld op intensieve zorgen afdelingen, maken het juiste gebruik van zelfs deze antibiotica echter moeilijk (3). Bij orgaan ondersteunende technologie zoals CVVH (continue veno-veneuze hemofiltratie) neemt deze farmacokinetische variabiliteit nog sterker toe (4). Het is moeilijk om in dergelijke situaties dosisaanbevelingen te bepalen. Verschillende richtlijnen raden daarom aan om in deze patiëntengroepen de dosering van β -lactam antibiotica individueel te begeleiden met behulp van TDM (*therapeutic drug monitoring*) (1,5–9). Toch is de implementatie van TDM voor β -lactam antibiotica momenteel beperkt (10–12). Enkele barrières liggen aan de basis hiervan: gebrek aan richtlijnen, onzekerheid over optimale PK/PD targets, onvoldoende informatie over toxiciteitsdrempels en onduidelijke regels omtrent interpretatie van TDM-resultaten (10–12). Ten slotte is er nog steeds geen evidentie dat het bereiken van PK/PD targets en toegenomen blootstelling met TDM een positief effect hebben op klinische uitkomsten (7,13,14).

Recent werden nieuwe antibiotica combinaties geïntroduceerd om het groeiend aantal MDR (multi-drug resistente) bacteriële infecties te bestrijden (15). Ceftazidime-avibactam is een voorbeeld van een zeer effectieve combinatie die werkzaam is tegen MDR aerobe gram-negatieve micro-organismen (16). Er zijn momenteel echter geen officiële doseringsaanbevelingen voor dit antibioticum bij patiënten met CVVH op de ICU (*intensive care unit*) (17). Deze CAT zal onderzoeken of TDM van ceftazidime-avibactam hierin tegemoetkomt en zal de evidentie voor het monitoren van ceftazidime-avibactam in kaart brengen.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

TDM van β -lactam antibiotica

TDM wordt sinds lange tijd toegepast om toxiciteit te reduceren bij antimicrobiële middelen met een nauw therapeutisch-toxisch spectrum (aminoglycosiden, glycopeptiden) of met een complexe farmacokinetiek (azoolderivaten) (1,2). Voor deze antibioticagroepen is er overtuigende evidentie dat het routinematig monitoren van de plasmaspiegels kosten-effectief is, waarbij er duidelijke targetwaarden zijn gerapporteerd (1,18). Dit leek lange tijd niet nodig voor β -lactam antibiotica die eenvoudig zijn in gebruik omwille van hun breed therapeutisch-toxisch werkingsspectrum (2).

Binnen de ICU patiëntengroep brengen enorme fysiologische veranderingen een grote farmacokinetische en farmacodynamische variabiliteit met zich mee (1–3,19). Een verhoogde renale klaring, hypoalbuminemie en een gewijzigd distributievolume (V_d) resulteren in gedaalde antibiotica plasmaconcentraties met als gevolg een suboptimale dosering. Dit kan mogelijk leiden tot klinisch falen van de antibioticatherapie, een verhoogd risico op resistentieontwikkeling en een verhoogde mortaliteit (1,5,19–22). *End-organ dysfunction* met verminderde klaring leidt tot toegenomen plasmaconcentraties met een verhoogd risico op toxiciteit (1,23). De DALI (*Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients*) studie ondervond in een prospectieve multicenter farmacokinetische puntprevalentie studie met 248 kritiek zieke patiënten een significante variabiliteit in β -lactam blootstelling (3). Invasieve procedures zoals het gebruik van niervervangende therapie (CRRT, *Continuous Renal Replacement Therapy*) op ICU vergroten de farmacokinetische variabiliteit (24).

Ondanks de kennis over deze gewijzigde PK en PD op ICU gebruiken ICU-clinici vaak de standaard doseringen bij het selecteren van antibioticaregimes voor hun patiëntengroep (24). Gebaseerd op resistentiegegevens en de kennis over variabiliteit in PK en PD is er echter groeiende evidentie voor de gunstige klinische impact van TDM van β -lactam antibiotica in de wetenschappelijke literatuur (8). Geïndividualiseerde antibioticatherapie bij de ICU-patiënt zou een oplossing bieden om sub- en suprathérapeutische spiegels als gevolg van standaard doseringen te vermijden (7,25,26). Meer en meer richtlijnen en studies neigen daarom naar het monitoren van ook antibiotica met een breed therapeutisch-toxisch venster (1,5–9).

Momenteel is routinematige TDM voor antimicrobiële middelen in UZ Leuven beschikbaar voor aminoglycosiden, glycopeptiden en antimycotica. Voor β -lactam antibiotica is deze analyse niet voorhanden omwille van de voorheen beperktere evidentie, een tekort aan richtlijnen en onduidelijke PK/PD targets (9,11,12,26). Er zijn op dit moment vijf Belgische laboratoria die analyses voor TDM van β -lactam antibiotica wel uitvoeren.

TDM van ceftazidime-avibactam

Op intensieve zorgen worden aan een hoge frequentie en lange therapieduur antibiotica voorgeschreven met als gevolg een toegenomen risico op infecties met MDR micro-organismen (27–29). Invasieve procedures en inadequate broncontrole dragen mee bij aan de prevalentie van deze infecties (29). De nieuwe combinatie ceftazidime-avibactam, een derde generatie cefalosporine met een nieuwe, niet- β -lactam β -lactamase inhibitor, is een zeer effectieve behandeling voor ernstige infecties met MDR aerobe gram-negatieve bacteriën (28,30). De β -lactamase-inhibitor is actief tegen Ambler klasse A en C enzymen (inclusief KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), ESBL (extended spectrum β -lactamase) en AmpC) en tegen enkele klasse D enzymen zoals de 'extended spectrum β -lactamasen' (31). Het commercieel product Zavicefta® (ceftazidime-avibactam) is goedgekeurd door EMA en FDA voor de behandeling van gecompliceerde intra-abdominale infecties, gecompliceerde urineweginfecties, nosocomiale pneumonie (inclusief ventilator-geassocieerde pneumonie) en infecties door aerobe gram-negatieve micro-organismen bij patiënten met gelimiteerde therapieopties (16). Het is belangrijk deze antibioticumcombinatie correct te gebruiken zodat zijn effectiviteit bewaard blijft (28,31).

In UZ Leuven wordt ceftazidime-avibactam gebruikt als een reserve antibioticum zodat op jaarbasis naar schatting bij een paar tientallen patiënten ceftazidime-avibactam wordt opgestart (17). De toediening gebeurt via een verlengd infuus van 100 - 250 mL NaCl 0,9% gedurende 2 uur (17). De standaard dagelijkse dosis is drie keer 2000/500 mg per dag (17). Deze dosis dient aangepast te worden op basis van de nierfunctie zoals weergegeven in figuur 1. Op dit moment ontbreken officiële dosisaanbevelingen voor patiënten die CRRT ondergaan (17). Nochtans zijn er naar schatting jaarlijks 237 patiënten op ICU in UZ Leuven waarbij CVVH gestart wordt. Door het restrictief gebruik van ceftazidime-avibactam wordt de associatie met CVVH geschat op slechts een drietal patiënten per jaar. Huidige aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op *case reports* en studies met een kleine steekproefgrootte die de farmacokinetiek van ceftazidime evalueren bij ICU-patiënten met CVVH die ceftazidime-avibactam kregen (15,32–35). Er wordt meer en meer onderzocht wat TDM kan bieden om individuele en, op die manier, mogelijks meer optimale doseringsstrategieën te bekomen (4).

	OPLAADDOSIS	≥ 50 ML/MIN	49 → 30 ML/MIN	29 → 15 ML/MIN	14 → 6 ML/MIN	ESRD	IHD onderhoudsdosis	CVVH
Ceftazidim- avibactam	2 g	2 g q8h	2g q12h	2g q12h	1g q12h	1g q12h	1g q12h	2g q8h – q12h

Vermelde waarden zijn van toepassing op ceftazidim component, onderhoudsdosis toe te dienen over 2u (verlengde infusie)

Figuur 1: dosering voor ceftazidime-avibactam uit de doseertabel van UZ Leuven, geraadpleegd via de antibioticagids (36)

Naar aanleiding hiervan zal de apotheek in UZ Leuven een onderzoek opstarten naar de blootstelling en farmacokinetiek van ceftazidime-avibactam bij ICU-patiënten die CVVH ondergaan. Deze CAT kadert binnen dit onderzoek en tracht na te gaan of er evidentie is voor routinematige TDM van β -lactam antibiotica, en meer specifiek van ceftazidime-avibactam. Een volgende stap zal zijn om de monitoring in de praktijk uit te rollen. Ter voorbereiding van deze implementatie werd reeds een methode-optimalisatie uitgevoerd.

QUESTION(S)

- 1) Wat is de huidige evidentie over routinematige monitoring van β -lactam antibiotica?
- 2) Wat is de evidentie van TDM van ceftazidime-avibactam en hoe wordt dit praktisch uitgevoerd?
- 3) In welke Belgische ziekenhuizen is TDM voor β -lactam antibiotica anno 2023 in de routine ter beschikking?
- 4) De implementatie van ceftazidime-avibactam TDM in UZ Leuven: wat is de invloed van de kostprijs en de nieuwe IVDR?

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: “ ”*
TDM, therapeutic drug monitoring, beta-lactam antibiotics, quantification, methods, pharmacokinetics, pharmacodynamics, critically ill patients, randomized controlled trial, pharmacokinetic trial, stability, beta-lactam, ceftazidime-avibactam, ceftazidime, avibactam, drug dose calculations, anti-bacterial agents, precision medicine
- 2) *International organizations: Surviving Sepsis Campaign, German Society for Infectious Diseases, French Society of Pharmacology and Therapeutics, European Society of Intensive Care Medicine, Pharmacokinetic/Pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*
- 3) *UpToDate Online*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

- 1) *Guidelines and Recommendations: (1,8,9,37)*
- 2) *Systematic Reviews and Meta-analyses: (3)*
- 3) *Randomised Controlled Trial: (7,13,14,38–40)*
- 4) *Posters, “grey literature”, presentations: (16,41–45)*

APPRAISAL**Vraag 1: Wat is de huidige evidentie over routinematige monitoring van β -lactam antibiotica?**Belang van β -lactam antibiotica

Infectiegerelateerde morbiditeit en mortaliteit vormen wereldwijd een gekend probleem (1). Er is slechts een beperkt aantal antibiotica in ontwikkeling, een toename in resistentie en een hoog sterftecijfer (1). De meest significante patiëntpopulatie ligt op intensieve zorgen (1). Vincent et al. 2009 (46) ondervond in een grote internationale prospectieve studie naar de prevalentie en klinische uitkomst van infecties op ICU dat 70% van de intensieve zorgen patiënten antibiotica krijgen. Deze antibiotica behoren meestal tot de klasse van de β -lactams vanwege hun breed werkingsspectrum en breed therapeutisch-toxisch venster (2). Het is belangrijk om de huidige antibiotica correct te gebruiken zodat hun effectiviteit zo goed mogelijk behouden blijft. Daarom worden hier enkele basisconcepten van het antibioticagebruik beschreven.

Farmacodynamica en farmacokinetica als voorspellers voor de effectiviteit van een antibioticum

De effectiviteit van een antibioticum hangt af van de relatie tussen de MIC van de ziekteverwekker en de blootstelling van die ziekteverwekker aan het antibioticum (47). MIC staat voor 'minimale inhiberende concentratie' (mg/L) en verwijst naar de laagste concentratie van een antimicrobieel agens dat onder strikt gecontroleerde *in vitro* omstandigheden de zichtbare groei van de stam van een organisme volledig inhibeert (48). De blootstelling wordt bepaald door de dosis en de farmacokinetische eigenschappen van het antibioticum in de patiënt (47). De effectiviteit van sommige antibiotica is gecorreleerd met de verhouding van oppervlakte onder de concentratie-tijd curve en de MIC (fAUC/MIC) (47). Voor andere antibiotica is de effectiviteit gecorreleerd met de tijd (% van het dosisinterval) dat de vrije concentratie boven de MIC blijft t.h.v. de infectieplaats (%fT>MIC) (47). De MIC-blootstelling relatie die gecorreleerd is met effectiviteit wordt de 'PK/PD index' van een antibioticum genoemd (47). De klinische uitkomst wordt beïnvloed door de driehoeksrelatie tussen de MIC, de blootstelling en de effectiviteit (47). In het beste geval komt de klinische uitkomst overeen met microbiologische en klinische genezing (47).

Wanneer de MIC-waarde niet gekend is wordt gebruik gemaakt van epidemiologische cut-off waarden (ECOFF), gerapporteerd door EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (49). Deze ECOFF beschrijft de hoogste MIC voor een bepaald species en antibioticum, waarbij geen fenotypisch detecteerbaar verworven resistentiemechanisme aanwezig is (50).

Beperkingen bij het gebruik van β -lactam antibiotica

Preklinische studies tonen aan dat β -lactam antibiotica een tijdsafhankelijke PK/PD index hebben (3). '%fT>MIC' is dus de bepalende factor die verband houdt met effectiviteit (5). De drempelwaarde die volgens klinische gegevens moet worden bereikt voor microbiologische en klinische genezing is 50-100% fT>1-4xMIC (6). Roberts J et al. 2014 (3) toont in een prospectieve, multinationale farmacokinetische puntprevalentiestudie aan dat slechts 60% van de ICU-patiënten voldoet aan de PK/PD targets van β -lactam antibiotica. Dit lage percentage is te wijten aan de enorme inter- en intra-individuele fysiologische variabiliteit bij deze patiëntpopulatie (3). Een gedaalde blootstelling is voornamelijk het gevolg van een verhoogde renale klaring (*augmented renal clearance*, ARC= CrCl \geq 130 mL/min (9)), hypoalbuminemie en een gewijzigd distributievolume (Vd) (1,5,19-21,51). Toegenomen plasmaconcentraties kunnen het gevolg zijn van *end-organ dysfunction* en verhogen het risico op toxiciteit (1,23). Hoewel β -lactam antibiotica een breed therapeutisch-toxisch venster hebben kunnen ze significante bijwerkingen veroorzaken (5). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn neurotoxiciteit, nefrotoxiciteit, hepatotoxiciteit en cytopenie (52). Een gevorderde leeftijd, verminderde fysiologische reserves, de ernst van en het aantal comorbiditeiten en polyfarmacie vormen bijkomende risicofactoren voor gewijzigde plasmaconcentraties bij ICU-patiënten (5). Ondanks deze gegevens wordt ook op ICU de 'one size fits all' strategie gebruikt op basis van productgegevens die zijn verkregen bij niet ICU-patiënten (5,53).

TDM komt tegemoet in PK en PD variabiliteit

Meerdere richtlijnen streven ernaar om PK/PD targets te behalen bij zo veel mogelijk patiënten door middel van routinematige TDM van β -lactam antibiotica (1,8,9,11). Meer specifiek wordt TDM aanbevolen bij kritiek zieke patiënten met verwachte PK-variabiliteit (b.v. patiënten met nierfunctievervangende therapie) en/of patiënten met klinische symptomen die op toxiciteit kunnen wijzen (8,9). De staalname om de concentratie van het antibioticum te bepalen gebeurt bij PK *steady-state* (8,9,21). De PK *steady-state* wordt gedefinieerd als de concentratie die bereikt wordt na vier tot vijf halfwaardetijden vanaf de opstart van de therapie, na dosisaanpassing of na een significante verandering in de klinische toestand van de patiënt (21). Voor β -lactam antibiotica wordt uitgegaan van een *steady-state* vanaf 24-48 uur (8). Wanneer het antibioticum via intermitterende infusie toegediend wordt, wordt de dalconcentratie (C_{min}) bepaald bij PK *steady-state* (8,21). De staalname gebeurt dus vlak voor de volgende toediening. Wanneer het antibioticum via continue infusie wordt toegediend, wordt de concentratie op eenderd welk moment bepaald van zodra de PK *steady-state* wordt bereikt (C_{ss}) (1,9).

De TDM wordt volgens expert opinie best elke 72 uur herhaald, of eerder in het geval van significante veranderingen in de klinische conditie van de patiënt (54).

Tabel I toont verschillende PK/PD targets die in de literatuur worden vooropgesteld. Deze zijn enerzijds gebaseerd op (pre-)klinische studies over geneesmiddel/micro-organisme blootstelling/respons relaties en anderzijds op expert opinies. In preklinische studies wordt als eindpunt meestal gekeken naar de reductie van CFU (*Colony Forming Units*), in klinische studies hanteert men als eindpunten mortaliteit en microbiologische en klinische genezing (9). De bovenlimiet wordt dikwijls arbitrair ingesteld op 100% fT>8-10xMIC, gebaseerd op het feit dat boven deze limiet de extra therapeutische waarde gelimiteerd zou zijn en enkel toxiciteit zou toenemen (6,8,21).

Tabel I: Overzicht van PK/PD targets voor β -lactam antibiotica in de literatuur

Molecule	Therapeutische target	Toxische grens	Bron	Studie type
Niet ICU-patiënt				
Penicilline	C_{min} 45-100% fT>MIC	C_{min} 360mg/L	(1) 2020 EU	Klinische studies
Cefalosporine	C_{ss} >MIC	C_{min} 20mg/L, C_{ss} 35mg/L	(8) 2019 FR	
Carbapenem		C_{min} 44,5-64mg/L		
β-lactam	C_{min} 50-70% fT>MIC C_{ss} >MIC	C_{min}/C_{ss} >8-10xMIC	(9) 2021 USA (8) 2019 FR (24) 2017 AU	Preklinische studies
ICU-patiënt				
β-lactam	C_{min} 100% fT>1xMIC C_{ss} >1xMIC	C_{min}/C_{ss} >4xMIC	(55) 2021 DE	Expert opinie
	C_{min} 100% fT>4-8xMIC C_{ss} 4-8xMIC	C_{min}/C_{ss} >8xMIC	(8) 2019 FR	
	C_{min} 100% fT>1-4xMIC C_{ss} >1-4xMIC	C_{min} / C_{ss} >10xMIC	(6) 2018 AU	
Penicilline	C_{min} 100% fT>2-5xMIC C_{ss} >2-5xMIC	C_{min} 361mg/L	(1) 2020 EU	Klinische studies
Cefalosporine		C_{min} 20mg/L		
Carbapenem		C_{min} 44,5mg/L		
Cefalosporine	C_{min} 100% fT >4xMIC C_{ss} >4xMIC	C_{min} 22mg/L	(9) 2021 USA	
β-lactam	C_{min} 100% fT>1-4xMIC C_{ss} >1-4xMIC	C_{min}/C_{ss} >8-10xMIC	(56) 2023 AU (26) 2021 NL (57) 2017 IT (3) 2014 AU (21) 2014 AU (58) 2014 BE	

Voor cefalosporines wordt in tabel I een toxische grens van 20mg/L gerapporteerd. Deze grenswaarde geldt enkel voor cefepime en is gebaseerd op meerdere klinische studies die de relatie tussen toxiciteit en concentratie onderzochten (8). Voor de andere cefalosporines is deze data niet beschikbaar en wordt een toxische grens van 8-10xMIC voorgesteld zodat bijvoorbeeld voor ceftazidime een C_{min} van 80mg/L als grenswaarde wordt weerhouden (56).

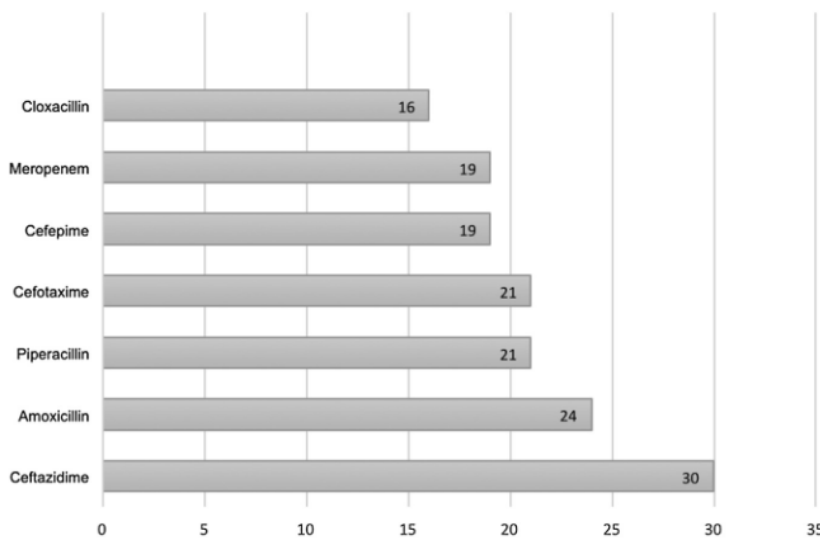
Om met behulp van TDM-resultaten de PK/PD target in patiënten te behalen worden dosisaanpassingen doorgevoerd (6,8,21,58). Meestal wordt de voorkeur gegeven aan een gegeneraliseerde dosisaanpassing op basis van een lineaire PK in plaats van een geïndividualiseerde aanpassing op basis van de individuele PK van de patiënt (9,21). De *French Society of Pharmacology and Therapeutics* en de *French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine* suggereren bijvoorbeeld een gegeneraliseerde dosisaanpassing (8). Ze gaan er vanuit dat de verandering in serum/plasmaconcentratie voorspelbaar is bij dosisaanpassingen op basis van een een vastgelegde parameter, de MIC-waarde. Hun aanbevelingen zijn als volgt:

Bij een lage plasmaconcentratie kan de dosis verhoogd worden met 25-50%, kan de toedieningsfrequentie verhoogd worden met behoud van de dosis of kan overgestapt worden naar een continue toediening met behoud van de dosis (8). Bij hoge plasmaconcentraties als gevolg van continue infusie wordt de dosis gereduceerd (8). Bij intermitterende toediening kan de dosis verlaagd worden met 25-50% (8). Bij extreem hoge concentraties en/of symptomen van toxiciteit door het antibioticum wordt de toediening gestopt en pas hervat na controle van een daling in de β -lactam concentratie (8).

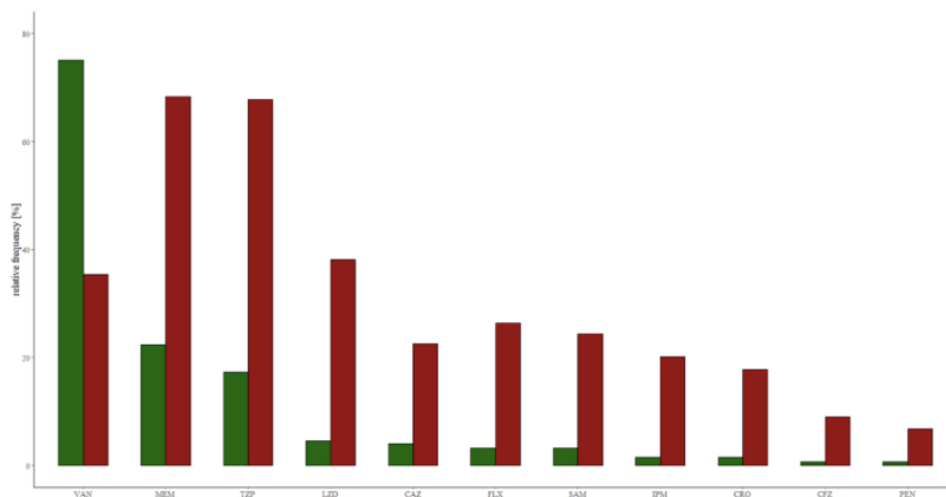
Anderzijds suggereert de Amerikaanse richtlijn van Fraton et al. 2020 (9) eerder een geïndividualiseerde aanpassing met populatie-PK-software en Bayesiaanse modellering om accurate PK profielen van individuele patiënten te bekomen (40).

Barrières voor TDM van β -lactam antibiotica

De ONTAl-studie in Duitsland (2020), de ANTIBIOPERF-studie in Frankrijk (2016) en het onderzoek van Buyle et al. 2013 in België deden via nationale cross-sectionele enquêtes onderzoek naar het gebruik van β -lactam antibiotica op ICU in hun land (10–12). Door middel van een vragenlijst voor artsen op de intensieve zorgen werd telkens nagegaan wat de huidige praktijk is rond antibioticatoediening en het gebruik van TDM van β -lactam antibiotica. De ANTIBIOPERF-studie in Frankrijk (2016) concludeerde dat gemiddeld 21% van de deelnemende artsen toegang had tot TDM van een β -lactam antibioticum, zie figuur 2. Voor ceftazidime was de beschikbaarheid het hoogst met 30% (12). In Duitsland resulteerde de ONTAl-studie (2020) in gelijkaardige resultaten (11). Meropenem en piperacilline waren de β -lactam antibiotica die het vaakst werden onderworpen aan monitoring, respectievelijk door 17% en 22% van de deelnemende artsen (11). Bij alle β -lactam antibiotica was de vraag naar TDM hoger dan de beschikbaarheid zoals grafisch weergegeven in figuur 3 (11). De studie van Buyle et al. 2013 (10) toonde aan dat in 2013 slechts één Belgisch ziekenhuis serumconcentraties voor meropenem bepaalde.



Figuur 2: De beschikbaarheid van TDM van β -lactam antibiotica op ICU in Frankrijk. De figuur werd overgenomen van Carillon et al. 2016 (12). Hij toont het percentage artsen (x-as) op een totaal van 490 deelnemende artsen waarvoor TDM voor het aangegeven antibioticum (y-as) beschikbaar was.



Figuur 3: De beschikbaarheid van TDM van β -lactam antibiotica op ICU in Duitsland. De figuur werd overgenomen van Liebchen et al. 2020 (11). Hij toont per antibioticum (x-as) het percentage artsen (y-as) op een totaal van 398 deelnemende artsen waarvoor TDM beschikbaar was (groen), en het percentage artsen (y-as) waarvoor TDM niet beschikbaar was maar wel wenselijk (rood). Afkortingen in volgorde: VAN vancomycine, MEM meropenem, TZP piperacilline-tazobactam, LZD linezolid, CAZ ceftazidime, FLX flucloxacilline, SAM ampicilline-sulbactam, IPM imipenem, CRO ceftriaxone, CFZ cefazoline, PEN penicilline

Zoals o.a. de drie bovenstaande studies beschrijven, is er nog onvoldoende kennis over verschillende aspecten van de implementatie van TDM van β -lactam antibiotica in de routine klinische praktijk (26). Er is onduidelijkheid over de optimale PK/PD targets en over toxiciteitsdrempels, er zijn betere en eenduidige herdosering-strategieën nodig, de methoden voor het meten van β -lactam antibiotica zijn over het algemeen beperkt voor klinisch gebruik (vooral in niet-westerse landen), het tijdstip vanaf wanneer staalname voor een *steady-state* concentratie uitgevoerd mag worden blijkt nog steeds twijfelachtig, MIC-waarden worden niet altijd gerapporteerd en de TDM-resultaten laten soms lang op zich wachten (6,26). Tot slot is er nog geen evidentie dat het bereiken van PK/PD targets en toegenomen blootstelling een positief effect hebben op klinische uitkomsten (7,14,26,58). Klinische uitkomsten worden gedefinieerd als klinische resolutie (verdwijnen van alle symptomen gerelateerd aan infectie) en verbetering (sterke of matige vermindering in de ernst van of het aantal symptomen van infectie) zoals gerapporteerd wordt door onafhankelijke klinici in de patiëntnota's (6).

Er zijn een beperkt aantal grote prospectieve studies opgestart die het effect op de klinische uitkomst nagaan (54). Een eerste is de TARGET studie, een klinische *trial* die bij 249 patiënten met sepsis de evidentie van TDM-geleide dosering onderzocht (14). Er bleek geen significant effect van TDM-geleide piperacilline-tazobactam therapie met betrekking tot de mortaliteit en microbiologische en klinische genezing in vergelijking met een vaste dosering (14). Wel bleek het bereiken van doelwitconcentraties significant beter bij patiënten die TDM-geleide therapie kregen. Een tweede is de DOLPHIN studie, een multi-center RCT die onderzoekt of TDM van β -lactam antibiotica bij kritiek zieke patiënten een toegevoegde waarde heeft (7). Er bleek geen significant verschil tussen TDM- en niet-TDM-geleide dosering van β -lactam antibiotica met betrekking tot mortaliteit, bijwerkingen en ICU LOS (*length of stay*) (7,59). Tot slot is er nog een derde studie van De Waele et al. 2014 (58). Deze prospectieve RCT concludeert dat het behalen van doelwitconcentraties voor meropenem en piperacilline-tazobactam bij ICU-patiënten significant beter is wanneer TDM-geleide dosisaanpassingen worden doorgevoerd. Of dit bijgevolg leidt tot verbeterde klinische uitkomsten blijft nog onbepaald. Dus hoewel TDM een gunstige impact heeft op het bereiken van PK/PD doelwitconcentraties, ontbreken grote RCTs die de impact op het bereiken van gunstige klinische uitkomsten evalueren (8,9).

Toch neigen al veel richtlijnen en studies naar het monitoren van ook antibiotica met een breed therapeutisch-toxisch venster. In 2021 adviseert de *Surviving Sepsis Campaign* 'precisie dosering' om doseringsstrategieën te verbeteren en individualiseren (7,59). Ook heel wat andere organisaties bevelen aan om strategieën toe te passen om incorrecte en suboptimale doseringen van β -lactam antibiotica te verbeteren door middel van individuele monitoring, zoals de *German Society for Infectious Diseases*, de *French Society of Pharmacology and Therapeutics*, de *French Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine* en panelleden die voorgedragen werden door de *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, *Pharmacokinetic/Pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*, *International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT)* en *International Society of Antimicrobial Chemotherapy* (1,9).

Vraag 2: Wat is de evidentie van TDM van ceftazidime-avibactam en hoe wordt dit praktisch uitgevoerd?Eigenschappen van ceftazidime-avibactam

De laatste jaren zijn zeer effectieve combinaties van β -lactam antibiotica met β -lactamase inhibitoren geïntroduceerd om het groeiend aantal MDR bacteriële infecties te bestrijden (15). Een van de combinaties is ceftazidime-avibactam. Ceftazidime heeft zoals de andere β -lactam antibiotica een tijdsafhankelijke werking, waarbij de activiteit wordt bepaald door het percentage van het doseerinterval dat de ongebonden concentratie boven de MIC-waarde ligt (% $fT > MIC$) (16). Avibactam heeft eveneens een tijdsafhankelijke werking, maar tegenover een drempelconcentratie i.p.v. de MIC-waarde (% $fT > Ct$) (16,60). De PK/PD index met een grote kans op succesvolle behandeling is voor ceftazidime 50% $fT > MIC$ en voor avibactam 50% $fT > Ct$ (28). Op basis van *in vivo* en *in vitro* experimenten met verschillende kiemen die verschillende β -lactamases produceren wordt een Ct -waarde van 1mg/L weerhouden (60). Bij deze drempelconcentratie worden alle β -lactamases binnen het spectrum van avibactam gehinibeerd (60). Bij ICU-patiënten verhoogt de doelwitconcentratie van ceftazidime naar 100% $fT > 4 \times MIC$ (61). Studies naar de PK en PD van ceftazidime-avibactam monitoren vaak enkel ceftazidime (2,15,61). Ceftazidime en avibactam hebben namelijk een gelijkaardige PK met een vergelijkbaar distributievolume, beide hebben een lage plasmaproteïnebinding en een korte halfwaardetijd, met hoofdzakelijk een renale eliminatie en een tijdsafhankelijke activiteit (61). De PD van ceftazidime-avibactam is dus gelijk aan die van ceftazidime wanneer volledige inhibitie van de β -lactamases plaatsvindt (60). Ook doseringsaanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op het ceftazidimedeeel (16). De doseringsaanbevelingen voor verschillende klinische en patiënt situaties worden in bijlage I weergegeven. De volgende bijwerkingen zijn gemeld met ceftazidim alleen en/of zijn geïdentificeerd tijdens klinische fase 2- en 3-studies met Zavicefta®. Zeer vaak (>10%): positieve directe Coombs-test; vaak (1-10%): gestegen leverenzymen, trombocytopenie, candidiase en algemene malaise; soms (0,1-1%): colitis door *C. difficile*, leukopenie, neutropenie en lymfocytose (62). In tabel 2 worden farmacokinetische en farmaceutische eigenschappen van ceftazidime en avibactam weergegeven.

Tabel 2: Farmacokinetische en farmaceutische eigenschappen van ceftazidime en avibactam

Eigenschap	Ceftazidime	Avibactam
Halfwaardetijd (16)	2 uur	2 uur
GM accumulatie (16)	Geen accumulatie bij toediening van meerdere dosissen	Geen accumulatie bij toediening van meerdere dosissen
Eiwitbinding (16)	10%	8%
Steady-state Vd (16)	17 L	22 L
Metabolisatie (16)	Niet gemetaboliseerd	Niet gemetaboliseerd
Excretie (16)	Via GF: 80-90% binnen 24 uur	Via GF en ATS: 95% binnen 12 uur met en zonder IV ceftazidim toediening
Oplosbaarheid	<i>Slightly soluble</i> in methanol (63), hydrofiel	<i>Slightly soluble</i> , verwarmd, gesoniceerd in methanol (64), hydrofiel

GM= geneesmiddel; Vd= *steady-state* distributie volume bij ceftazidime 2000mg / avibactam 500mg, IV over 2 uur; GF= glomerulaire filtratie; ATS= actieve tubulaire secretie

De halfwaardetijd van ceftazidime is gemiddeld 2 uur, maar bij kritiek zieke patiënten varieert deze tussen 1,7 en 4,8 uur en kan verlengd worden tot 25 uur bij nierinsufficiëntie (32). Bij patiënten die CVVH krijgen varieert de halfwaardetijd met gemiddelde tijden tussen 2,8 en 14,7 uur (32,65).

Beperkingen van ceftazidime-avibactam bij ICU-patiënten (met CVVH)

PK-parameters wijzigen sterk bij ICU-patiënten t.o.v. niet-ICU-patiënten met nog een sterkere toename bij orgaan ondersteunende therapie (3,4). Een voorbeeld is CVVH, gebruikt bij patiënten op ICU met een onstabiele acute of ernstige nierinsufficiëntie (66). Het is een techniek die heel efficiënt afvalstoffen en overtollig vocht uit het bloed verwijdert (4). Veel factoren spelen een rol in de mate van de klaring van geneesmiddelen door CVVH. De belangrijkste factor is de ultrafiltratiesnelheid: hoe groter en sterker de stroom, hoe meer klaring (65). De zeefcoëfficiënt van het geneesmiddel heeft ook een belangrijke invloed (65). Deze coëfficiënt is de mate waarin een geneesmiddel doorheen de membraanfilter kan passeren. Hij is sterk afhankelijk van de proteïnebinding enerzijds en de hydrofliciteit anderzijds (65). Hydrofiële moleculen worden door convectie beter geklaard dan lipofiele moleculen (65). De keuze tussen pre- of postdilutie kan ook een klaringsverschil tweebrengen. Bij predilutie wordt de vervangvloeistof vóór de filter toegevoegd zodat plasma verdund wordt en de klaring zou kunnen afnemen (65). Het type CRRT (CVVH, -HDF (hemodiafiltratie), -HD (hemodialyse)), de nierfunctievervangende therapie dosis, de stroomsnelheid van het bloed, het filtermateriaal en de oppervlakte van de filter bepalen mee de klaring (4). Aangezien ceftazidime en avibactam hydrofiële geneesmiddelen zijn die hoofdzakelijk renaal geklaard worden en een lage eiwitbinding hebben, zijn zij een belangrijk doelwit voor een gewijzigde PK bij CVVH (4).

De onvoorspelbaarheid in antibiotica-effectiviteit door PK-wijzigingen maakt het moeilijk om in de context van ICU-patiënten met CVVH algemene dosisrichtlijnen op te stellen (4). Een oplaaddosis wordt bepaald a.d.h.v. het distributievolume en een onderhoudsdosis a.d.h.v. van de klaring (65). Om dosisaanbevelingen te bepalen is dus kennis nodig over de PK van het antibioticum in de individuele patiënt (4,65).

Met behulp van TDM kunnen dosisregimes individueel aangepast worden wanneer inadequate PK/PD targets worden bereikt (4). TDM kan dus voordelig zijn voor de begeleiding van antibioticadosering bij kritiek zieke patiënten met CVVH (8,56). Er zijn enkele kleine onderzoeken onder de vorm van *case reports* of studies met kleine steekproefgrootte gepubliceerd die de PK van ceftazidime-avibactam bij ICU-patiënten (met CVVH) onderzoeken m.b.v. TDM. Open, prospectieve studies, retrospectieve monocentrische studies en retrospectieve reviews: allen concluderen dat ceftazidimeconcentraties tijdens CRRT inadequate PK/PD targets behalen (9,32,35,67). De doelwitconcentratie was gemiddeld 70-100% $fT > 4 \times MIC$. De studie van Fresan et al. 2023 (15) is op dit moment het grootste onderzoek naar TDM en het bereiken van PK/PD doelwitconcentraties in patiënten met MDR gram-negatieve infecties. Op basis van een retrospectief observationeel design met 31 patiënten (100%), waarvan 25 patiënten op ICU lagen, blijkt uit de eerste TDM-resultaten dat 83,9% de PK/PD doelwitconcentratie van 100% $fT > 4 \times MIC$ behaalde (15). In de patiëntengroep die klinische genezing behaalde (67,7%) was de groep die ook de PK/PD target haalde (69,2%) groter dan de groep die de target behaalde zonder klinische genezing (40%) (15). Toch blijft de evidentie voor TDM van de nieuwe antibiotica combinaties zoals ceftazidime-avibactam nog gelimiteerd (15). Er is geen gepubliceerde data over de PK van avibactam in patiënten met CVVH (33). Er is ook onvoldoende data ter beschikking over plasmaconcentraties van ceftazidime-avibactam die geassocieerd zijn met toxiciteit (15). De huidige kennis is gebaseerd op *case reports* en *case series* (56). Hierdoor kent het therapeutisch venster geen duidelijke bovengrens (15). Nochtans is ceftazidime-geïnduceerde neurotoxiciteit wel een beschreven bijwerking, met name bij patiënten met nierinsufficiëntie, verminderde creatinine klaring en overmatige antibioticadosage (56). Meestal wordt arbitrair en op basis van beperkte klinische ervaring 100% $fT > 8-10 \times MIC$ als potentiële toxiciteitsgrens weerhouden (15,56).

Om dosisaanbevelingen te kunnen doen voor ceftazidime-avibactam bij ICU-patiënten (met CVVH) zijn grotere studies nodig die onderzoek doen naar de PK en PD van ceftazidime-avibactam in deze patiëntpopulatie en naar de impact van TDM op de klinische resultaten (15,56).

Implementatie van routinematige TDM van ceftazidime-avibactam in UZ Leuven

Een ideale analysemethode maakt gebruik van een eenvoudige staalvoorbereiding, een korte doorlooptijd, een grondige methodevalidatie en tot slot een realistische kostprijs per test (2,68). Er wordt gestreefd naar een snelle, performante en robuuste methode zodat doseringen tijdig en correct aangepast kunnen worden (69). Idealiter valt het kalibratiebereik van elk β -lactam antibioticum binnen zijn LLOQ en ULOQ (2,9). Een te hoge LLOQ leidt namelijk tot ondetecteerbare concentraties met mogelijks onnodige dosisaanpassingen (2,9). Bij een lage ULOQ wordt de doorlooptijd sterk vertraagd door de nood aan een nieuwe meting na verdunning (2,9). Gezien de hoge variabiliteit in vrije plasmaconcentraties bij kritiek zieke patiënten is het aangeraden om ongebonden concentraties te bepalen bij β -lactam antibiotica met een hoge proteïnebinding (21). Ceftazidime-avibactam valt hierbuiten met een proteïnebinding van 10% voor ceftazidime en 8% voor avibactam (1,16).

Pre-analytisch

Op kamertemperatuur zijn β -lactam antibiotica instabiel. Tabel 3 geeft een overzicht weer van vier studies die onderzoek doen naar de (pre-)analytische stabiliteit van β -lactam antibiotica, gemeten met LC-MS/MS. Bij $-80^\circ C$ wordt de stabiliteit consequent als stabiel gerapporteerd in de literatuur (70). In de studies wordt een antibioticum als stabiel gerapporteerd als de gemiddelde *recovery* tussen 85% en 117% ligt. Monsters moeten dus onmiddellijk na afname op ijs of ingevroren verzonden en bewaard worden tot de verwerking voor analyse (9). Het gebruik van DBS (*dried blood spots*) zou hierbij niet significant praktischer zijn aangezien de stalen nog steeds tot $6^\circ C$ moeten gekoeld worden voor transport (71).

Tabel 3: Literatuuroverzicht van de (pre-)analytische stabiliteit van β -lactam antibiotica

Studie	Molecule	Matrix	KT	2-8°C	-20°C	-80°C
Bahmany et al. 2023 (72)	Cefuroxime	Plasma	24u	3d		12m
	Ceftriaxone	Plasma	24u	1w		12m
	Cefotaxime	Plasma		3d		12m
	Ceftazidime	Plasma		3d		12m
	Meropenem	Plasma	24u	3d		12m
	Piperacilline	Plasma		24u		6m
	Amoxicilline flucloxacilline	Plasma Plasma		24u 1w		12m 12m
Martens-Lobenhoffer et al. 2022 (71)	Ceftazidime	Plasma	6u	3d	7d	
		Volbloed	6u	3d		
		DBS	24u	7d	7d	
	Avibactam	Plasma	24u	7d	7d	
		Volbloed	24u	7d		
		DBS	24u	7d	7d	
Mortensen et al. 2019 (70)	Ceftazidime	Plasma	6u	3d	~3d	>3d
		Volbloed	6u	3d	~3d	>3d
	Meropenem	Plasma	6u	3d	~3d	>3d
		Volbloed	6u	3d	~3d	>3d
	Piperacilline	Plasma	6u	3d	~3d	>3d
		Volbloed	6u	3d	~3d	>3d
Pinder et al. 2017 (73)	Ceftazidime	Plasma	12u			13m
		Volbloed	8u	8u		
	Meropenem	Stockoplossing	24u			12m
		Plasma	24u			9m
	Piperacilline	Volbloed	4u	8u		
		Stockoplossing	24u			12m
	Flucloxacilline	Plasma	4u			9m
		Volbloed	6u	8u		
		Stockoplossing	8u			
		Plasma	12u			13m
		Volbloed	8u	8		
		Stockoplossing	24u			12m

KT= kamertemperatuur, m=maand, w= week, d= dag, stockoplossing is een waterige oplossing

Analytisch: methode optimalisatie van een commerciële antibiotica kit 'ClinMass® TDM Kit System'

Er werd een antibiotica kit besteld bij RECIPE, een van 's werelds toonaangevende bedrijven voor klinische diagnostiek met HPLC- en LC-MS/MS-systemen. De kit bevat echter niet de ceftazidime en avibactam componenten. Momenteel lijkt slechts één firma een vollediger antibiotica kit aan te bieden, met ceftazidime en avibactam, op basis van LC-MS/MS: CoQua Lab. Dit is een relatief nieuw Italiaans bedrijf. Aangezien het laboratorium in UZ Leuven hier weinig ervaring mee heeft en de nieuwe IVDR (*In Vitro Diagnostics Regulation*) voor onzekerheid zorgt over welke firma's CE-IVD (*Conformité Européenne – In Vitro Diagnostics*) zullen blijven aanbieden, werd gekozen voor de kit van RECIPE. Ceftazidime, avibactam en hun interne standaard werden toegevoegd aan de kalibratoren, controles, interne standaard en optimalisatie mix van deze kit zodat verder gewerkt werd met een aangepaste commerciële kit.

I. Chemicaliën en reagentia

De ClinMass® Add-on Set werd besteld bij RECIPE (München, Duitsland). Deze set bevat meerdere componenten: Mobile Phase A; Mobile Phase B; Precipitant P; Internal Standard IS; Optimisation Mix; Plasma Calibrator Set, Level 0-3 en Plasma Control, Level I-II. Ceftazidime pentahydraat, $^2\text{H}_6$ -Ceftazidime natrium, Avibactam natrium en $^{13}\text{C}_5$ -Avibactam natrium werden aangekocht via Alsachim (Illkirch-Graffenstaden, Frankrijk). Methanol LCMS grade, Biosolve nr. 13687801 werd gebruikt als oplosmiddel. Voor de mobiele fases werd gebruik gemaakt van acetonitrile LCMS grade, Biosolve nr. 01207802; mierenzuur LCMS grade 88-91%, Fluka 94318; ammoniumformaat LC/MS grade, MW 63, Fisher chemical A115-50 (Casnr 540-69-2); ammoniumacetaat, MW 77.08, Fluka 09689 en SR water, gefilterd met Milli-Q advantage A10 Purificatie Systeem.

2. Apparatuur

Het UPLC-systeem bestond uit een Acquity UPLC I-Class PLUS System toestel gekoppeld aan Waters® Xevo TQ-XS Triple Quadrupole Mass Spectrometry (Waters Corp., Milford, MA). Scheiding vond plaats op de Acquity UPLC HSS T3 1,8µm 2,1x50mm kolom (Waters Corp., Milford, MA). De *multiple reaction monitoring* (MRM) detectie van de analieten werd gemeten in de elektrospayionisatie (ESI) positieve en negatieve modus. De data werden verzameld via Masslynx en verwerkt via QuanLynx.

3. Methode optimalisatie

Compatibilisering voor UZ Leuven

Initieel werden de instructies van RECIPE gebruikt samen met hun mobiele fase A en B, interne standaard, kolom en prefilter. Om de methode meer compatibel te maken met andere routine-analyses in UZ Leuven werd hij geoptimaliseerd op een eigen kolom.

Staalvoorbereiding

De werkoplossingen voor de interne standaard, de optimalisatie mix, de kalibratoren en de controles bleven onveranderd ten opzichte van de productgegevens van RECIPE. Voor Cefotaxime pentahydraat, ²H₆-Cefotaxime natrium, Avibactam natrium en ¹³C₅-Avibactam natrium werd telkens gewerkt vanuit een stockoplossing: Cefotaxime pentahydraat 5mg/mL, ²H₆-Cefotaxime natrium 5mg/mL, Avibactam natrium 1mg/mL en ¹³C₅-Avibactam natrium 1mg/mL, telkens opgelost in methanol. Tijdens de staalvoorbereiding werd aan 50µL staaloplossing (kalibrator of controle) 100µL interne standaardoplossing toegevoegd. Dit geheel werd 30 seconden gevortexed en 5 minuten bij 10000 x g gecentrifugeerd. Van het resulterende supernatans werd 50µL verdund met 950µL gedeïoniseerd SR water en deze oplossing werd gevortexed. Aan de staalvoorbereiding werden geen wijzigingen aangebracht t.o.v. de voorgestelde procedure van RECIPE, behalve het toevoegen van de cefotaxime en avibactam componenten.

Methode optimalisatie

Om de MRM-parameters en massa transitie van alle moleculen te bepalen werd *getuned* met de optimalisatie oplossing en interne standaardoplossing van RECIPE. Voor cefotaxime werd een concentratie gebruikt van 100ng/mL en voor avibactam 1000ng/mL zoals aangegeven door de handleiding van Waters™. In bijlage 2 wordt weergegeven wat de gekozen MRM-parameters waren. De infusiesnelheid bedroeg 5µL/min.

De LC-gradiënt werd geoptimaliseerd op het eigen systeem met behulp van enkele test *runs* met kalibrator level II waar 10µL cefotaxime stockoplossing en 10µL avibactam stockoplossing aan werden toegevoegd. De RECIPE kolom werd vervangen door de kolom die reeds gebruikt wordt voor TDM van antimycotica en anti-epileptica (Acquity UPLC HSS T3 1,8µm 2,1x50mm) om de methode op de huidige routine aan te sluiten. Er werd met beide kolommen een gelijkaardige scheiding van de antibiotica bekomen, echter met een significante tijdsreductie voor de Acquity UPLC HSS T3 kolom. In de hoop de retentie van avibactam te vergroten werd ook een derde kolom uitgetest: Acquity UPLC HSS PFP 1,8µm 2,1x100mm. Deze kolom gaf geen verbeterde retentie voor avibactam. Daarom werd besloten de kolom van de huidige TDM te gebruiken. Op dezelfde manier werd tewerk gegaan voor de mobiele fase. Eerst werd de mobiele fase van de huidige routine uitgetest: 10 mM ammoniumacetaat (NH₄AC) of 10 mM ammoniumformaat (NH₄FA) met en zonder 0,1% v/v mierenzuur in water (mobiele fase A) en in methanol of acetonitrile (mobiele fase B). De ionisatie efficiëntie in negatieve modus voor deze zelfgemaakte mobiele fases was beduidend minder t.o.v. de RECIPE mobiele fase. Er werd besloten om verder te werken met de RECIPE mobiele fase, waarvan de samenstelling ongekend is. In bijlage 2 figuur 1 en 2 worden de chromatogrammen van cefotaxime en avibactam bij enkele uitgeteste mobiele fases weergegeven.

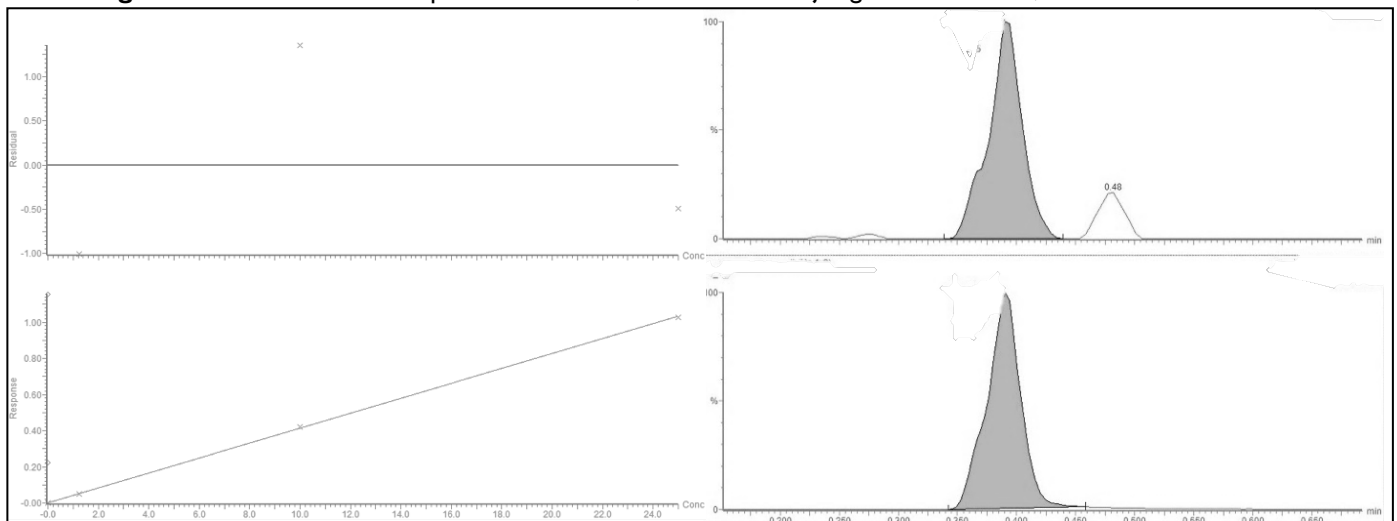
Alle analieten werden gemeten in de elektrospay positieve modus (ESI⁺), behalve cefuroxime, chlooramfenicol, sulbactam, tazobactam en avibactam die een beter signaal gaven in de elektrospay negatieve modus (ESI⁻). Het programma dat uiteindelijk werd geselecteerd, wordt weergegeven in tabel 4. Opvallend bij de bekomen methode is de korte retentietijd voor avibactam en zijn interne standaard.

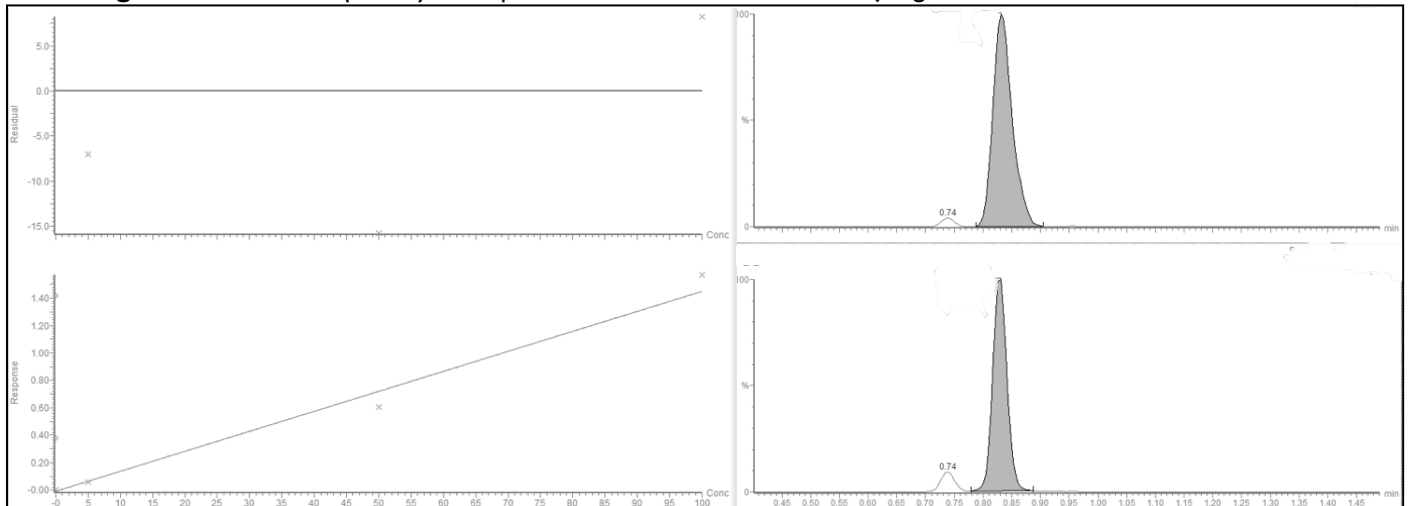
Tabel 4: De acquisitieparameters in de geoptimaliseerde HPLC-MS/MS methode

Capillary voltage	2,00 kV (+) en 0,5 kV (-)	Totale looptijd	5 min
Cone voltage	Zie bijlage 2, tabel I	Cone gas	150L/u
Brontemperatuur	150°C	Kolom temperatuur	30°C
Desolvatie gas	Stikstof, op 600°C met een flow van 1200L/u	Autosampler lade temperatuur	8°C
Injectievolume	2µL	Flow	0,5mL/min
Mobiele fase gradiënt			
Tijd	% mobiele fase A	% mobiele fase B	
0,50	100,0	0,0	
1,00	90,0	10,0	
1,40	87,5	12,5	
1,50	80,0	20,0	
2,30	73,0	27,0	
3,10	50,0	50,0	
3,50	50,0	50,0	
3,51	100,0	0,0	
5,00	100,0	0,0	

Kalibratie

De kalibratie van het analytisch systeem werd gecontroleerd met de ClinCal® Plasma Calibrators, welke een reeks van vier levels omvat. Zowel in de aanwezigheid als in de afwezigheid van Cefazidime pentahydraat, ²H₆-Ceftazidime natrium, Avibactam natrium en ¹³C₅-Avibactam natrium bleek de kalibratiecurve voor de RECIPE-antibiotica stabiel. De kalibratie voor Cefazidime pentahydraat werd gecontroleerd bij 5 mg/L, 50 mg/L en 100 mg/L. De kalibratie voor Avibactam natrium werd gecontroleerd bij 1,25 mg/L, 10 mg/L en 25 mg/L. Voor beide componenten werd eveneens een stabiele ijklijn bekomen. Figuur 4 toont dat r^2 voor Avibactam natrium 0,999 bedroeg met een afwijking t.o.v. de verwachte waarde van maximaal 1,4%. Figuur 5 toont voor Cefazidime pentahydraat een r^2 van 0,995 met een maximale afwijking van 10,4%.

Figuur 4: Avibactam natrium quantifier met $r^2 = 0,999$ en een afwijking van maximaal 1,4%

Figuur 5: Ceftazidime pentahydraat quantifier met $r^2=0,995$ en een afwijking van maximaal 10,4%

Vraag 3: In welke Belgische ziekenhuizen is TDM voor β -lactam antibiotica anno 2023 in de routine ter beschikking?

In juni 2023 werden de laboratoriumgidsen van alle klinische laboratoria in Belgische ziekenhuizen geraadpleegd om na te gaan welke ziekenhuizen TDM voor β -lactam antibiotica routinematig beschikbaar stellen. Hieruit blijkt dat vijf klinische laboratoria deze dienst aanbieden voor één of meerdere β -lactam antibiotica. Een samenvatting van de informatie uit de laboratoriumgidsen wordt weergegeven in tabel 5. Voor UZ Gent wordt de monitoring specifiek voor ceftazidime weergegeven aangezien de gids verschilde per β -lactam antibioticum. Ontbrekende informatie werd telefonisch of via e-mail aangevuld.

Uit het onderzoek blijkt dat de ziekenhuizen geneesmiddelconcentraties meten in serum of plasma bij *steady-state* dalconcentraties voor intermitterende toediening (C_{\min}) en *steady-state* concentraties voor continue toediening (C_{ss}), vanaf 24 tot 48 uur na therapie opstart. De staalcondities zijn gelijkaardig in elk ziekenhuis waarbij gevraagd wordt naar een snelle verzending van een ingevroren of op ijs afgenomen staal dat onmiddellijk afgecentrifugeerd wordt en ingevroren wordt bij -20 tot -80°C . De gebruikte methode verschilt van ziekenhuis tot ziekenhuis. De voorziene resultaten worden besproken in aanwezigheid van een infectioloog, apotheker, behandelend arts en/of microbioloog. Voor geen van de analyses is accreditatie voorzien. In UZ Gent wordt de monitoring uitgevoerd voor amoxicilline, ampicilline, cefazoline, cefepime, ceftazidime, cefuroxime, flucloxacilline, meropenem en piperacilline (44); in AZ Sint-Jan voor ceftazidime, ceftriaxone, flucloxacilline, meropenem en piperacilline (43); in het laboratorium van UZ Brussel (LHUB—ULB) voor amoxicilline, cefuroxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, flucloxacilline, meropenem en piperacilline (74); in CHU Luik voor cefazoline, ceftazidime, cefuroxime, cefepime, meropenem en piperacilline (75) en in ZNA Middelheim voor cefuroxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefotaxime, cefepime, meropenem en piperacilline (42).

Tabel 5: Overzicht van de TDM analyses van β -lactam antibiotica in Belgische ziekenhuizen, bekomen via de labogidsen, telefonisch contact en mailverkeer.

Labo	Staal-type	V	Afnametijdstip	Conditie	Analyse-frequentie	Antwoord-tijd	Methode	Doelwitconcentratie
UZ Gent (CAZ) (44)	Heparine-plasma zonder gel		Dalconcentratie bij intermitterende toediening (C_{min}) of <i>steady-state</i> concentratie bij continue toediening (C_{ss}).	Snel ingevroren verzenden. Onmiddellijk afcentrifugeren. Invriezen bij -20°C.	3x/w Smaal moet om 8 uur aanwezig zijn in het labo.	1 dag	LC/MS	C_{ss} >4-10xMIC en C_{min} 100% T>1-4xMIC. Indien geen MIC of pathogeen: <i>worst case</i> EUCAST klinisch breekpunt. Interpretatie door intensivist.
AZ Sint-Jan (43)	Serum, droge buis	2,6 ml	Op elk moment vanaf 24 uur na therapiestart of wijziging in dosis bij continu infuus (C_{ss}).	Snel ingevroren verzenden. Onmiddellijk afcentrifugeren. Invriezen bij -80°C.	2x/w	1-3 dagen	HPLC-DAD	Vrije <i>steady-state</i> concentratie 100% T>4-5xMIC. Indien geen MIC of pathogeen: <i>worst case</i> EUCAST klinisch breekpunt. Interpretatie gebeurt multidisciplinair.
LHUB-ULB (74)	Serum/plasma met/ zonder gel, CSV	500 μ L	Dalconcentratie bij intermitterende toediening (C_{min}) of <i>steady-state</i> concentratie bij continue toediening (C_{ss}).	Snel ingevroren verzenden. Onmiddellijk afcentrifugeren. Invriezen bij -20°C.	5x/w	1-3 dagen	UPLC-DAD	100% T>4xMIC voor ICU patiënten. 100% T>1xMIC voor niet ICU-patiënten. Interpretatie door infectioloog.
CHU Liège (75)	Bloed, droge buis zonder gel	500 μ L		Bij 4°C en binnen 2 uur opsturen. Indien vanuit een ander labo: ingevroren bij -20°C vervoeren. Onmiddellijk afcentrifugeren en decanteren. Invriezen bij -20°C.	3x/w	1-3 dagen	HPLC-DAD	100% FT>5xMIC. Interpretatie door behandelend arts (eventueel met infectioloog).
ZNA Middelheim (42)	Serum tube		Tijdens <i>steady-state</i> concentratie vanaf 48 uur (dag 3 voor de volgende toediening).	Gekoeld naar labo verzenden. Onmiddellijk afcentrifugeren.	3x/w	2-3 dagen	L/L extractie	C_{min} 4-8xMIC. Interpretatie tijdens infectieronde.

W=week, V= volume

Vraag 4: De implementatie van ceftazidime-avibactam TDM in UZ Leuven: wat is de invloed van de kostprijs en de nieuwe IVDR?De kostprijs van routinematige monitoring van ceftazidime-avibactam

De kostprijs voor de routinematige monitoring van ceftazidime-avibactam wordt geschat op €48,86 per test. Dit is de kostprijs per test voor isavuconazole in UZ Leuven op basis van data van 2022 (in totaal 31 analyses). De keuze om zich te baseren op de kostprijs van isavuconazole komt voort uit het restrictief gebruik van deze molecule in het ziekenhuis. Daarnaast wordt isavuconazole gemonitord op dezelfde werkpost en op hetzelfde toestel als waar ceftazidime-avibactam gemonitord zal worden. Om tot deze prijs te komen werden verschillende kosten in rekening gebracht. Enkel de loonkost van de MLT (medisch laboratorium technoloog) per test is sterk variabel voor verschillende analyses en zal dus bepalend zijn in de afwijking van de geschatte kostprijs t.o.v. van de werkelijke kostprijs voor ceftazidime-avibactam monitoring. Hieronder valt namelijk de tijd die de laborant nodig heeft voor het uitvoeren van de analyse, het aantal producten en het aantal runs.

De TDM van ceftazidime-avibactam zou kunnen aangerekend worden aan het RIZIV volgens nomenclatuurnummer 548726: doseren van een antibioticum in gehospitaliseerde setting, gepubliceerd in artikel 24 (01/03/2023) (76). De B-waarde voor deze verstrekking bedraagt B350 (41). Momenteel komt dit overeen met een bedrag van €12,12 (350 x €0,034636). Dit bedrag is zeer laag om kostendekkend te zijn aangezien voor gehospitaliseerde patiënten naast het forfait slechts 25% van de B-waarde mag aangerekend worden (€3,03). Daartegenover is de kostprijs van Zavicefta® momenteel €1056 per verpakking van 10 injectieflacons (45). De kostprijs van de therapie neemt toe als de behandeling niet aanslaat. In tabel 6 wordt de forfaitaire kost per opnamedag berekend voor de gehospitaliseerde setting.

Tabel 6: Forfait per opnamedag - klassieke hospitalisatie

Codes		Met voorkeur	Zonder voorkeur
B-waarde	350	€3,03	€3,03
Coëfficiënt	0,034636		
Cumul/diagnose/max	Cumulregel 75, Diagnoseregul 46, Maximum 2		
Forfait per opname	591603 (F 10 + Q 10) 591080 (F 15)	€39,58 €61,40	€32,14 €61,40
Remgeld	1x remgeld / opname 591603	€0,00	€7,44
Forfait/verpleegdag (x*d)	x*€38,09	x*€38,09	x*€38,09

Cumulregel 75: De verstrekkingen 548715 - 548726, 548273 - 548284, en 548435 - 548446 mogen onderling niet worden gecumuleerd. Diagnoseregul 46: de verstrekking is enkel aanrekenbaar aan het RIZIV in geval van therapeutische monitoring; hierbij gelden dezelfde voorschriftregels als in het geval van diagnoseregels. Maximum 2: maximum twee per afname.

IVD en MD (Medical Device) wetgeving

Metingen en ontwikkelingen voor interne methodes in medische laboratoria worden gecompliceerd door de nieuwe Europese MD- en IVD-richtlijnen (77). Het doel van de nieuwe richtlijnen is een robuuster en transparanter conformiteitsbeoordelingssysteem bekomen om de kwaliteit, veiligheid en performantie van hulpmiddelen die op de EU-markt worden gebracht te waarborgen (78). De gewijzigde verordening (EU) 2017/746 omtrent medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek, of IVDR, geldt vanaf 26 mei 2022 (77). De overgangperiode varieert naargelang het risico van de in-vitrodiagnostiek en duurt tot 26 mei 2025 voor hoog risico IVD, tot 26 mei 2027 voor laag risico IVD en tot 26 mei 2028 voor bepaalde hulpmiddelen die in gezondheidsinstellingen worden vervaardigd en gebruikt (78). De (EU) 2017/745 (MDR, *Medical Device Regulation*) is van kracht vanaf 26 mei 2021 met een transitieperiode tot 26 mei 2024 (78). De overgangperiode gaat gepaard met een verlenging van de geldigheid van certificaten van hulpmiddelen afgegeven onder de vorige Richtlijn 90/385/EEG (78,79). Dit voorkomt dat fabrikanten hun medische hulpmiddelen (CE-IVD-testen) niet langer op de EU-markt brengen door het verlies van een CE-label (78). De verlenging duurt tot 31 december 2027 voor hoog risico en tot 31 december 2028 voor middelmatig en laag risico IVD (78).

Artikel 5.5 in de gewijzigde verordening (EU) 2017/746 beschrijft de belangrijkste wijziging van de IVDR die van toepassing is op medische laboratoria: er mag geen gelijkwaardige methode of hulpmiddel voor specifieke behoeften van patiëntengroepen op de markt zijn met een vergelijkbaar prestatieniveau als een intern gebruikte methode of hulpmiddel (77). Als zo'n alternatief toch beschikbaar is of wordt, moet er kunnen aangetoond worden waarom dit niet voldoet aan de specifieke behoeften van de patiënt en waarom de interne methode dat wel doet (77). Voor routinematige chemische en hematologische laboratoriumtests worden er in laboratoria bijna uitsluitend CE-IVD-testen gebruikt (41,8% van de testen in het laboratorium) (80).

Echter, 47,1% van de testen in een laboratorium zijn intern ontwikkelde testen en deze zijn hoofdzakelijk van belang in tertiaire zorgomgevingen en in de ontwikkeling van technologie (80). Ze worden o.a. gebruikt voor het monitoren van een breed scala aan diagnostisch waardevolle metabolieten, geneesmiddelen en andere xenobiotica. Deze intern ontwikkelde testen worden vaak niet gedekt door commerciële CE-IVD of FDA-goedgekeurde assays (80).

De interne methode voor de TDM van ceftazidime-avibactam die in deze CAT wordt beschreven zou tot 26 mei 2028 kunnen gebruikt worden op basis van een correct validatiedossier. Nadien moet bijkomend aangetoond worden dat commerciële methodes op de markt geen gelijkwaardig prestatieniveau bieden als de interne methode. Commerciële kits die voor ceftazidime en/of avibactam op de markt bestaan, zijn de HPLC kit van Chromsystems voor ceftazidime, de LC-MS/MS kit van CoQua Lab voor ceftazidime en avibactam, de bioassay kit van ARUP Laboratories voor ceftazidime en de HPLC kit van eureka Lab Division sentinel diagnostics voor ceftazidim. Voordelen van LC-MS/MS voor patiënten die aangetoond kunnen worden zijn: een breed lineair dynamisch bereik, een lage detectielimiet, een hoge nauwkeurigheid en precisie dankzij de mogelijkheid om interne standaarden, kalibratoren en kwaliteitscontroles te gebruiken, een zeer korte doorlooptijd en de mogelijkheid tot multiplexing waardoor tijdverlies door methodewisseling tussen analieten uit blijft (81). Zo kan de behandelende arts tijdig patiëntdoseringen aanpassen met een grotere kans op het behalen van doelwitconcentraties.

Conclusie

Een beperkt aantal grote prospectieve studies toont aan dat routinematige monitoring van β -lactam antibiotica een gunstige impact heeft op het bereiken van PK/PD targets. Voor een correcte implementatie is echter nog meer kennis nodig over verschillende aspecten: optimale PK/PD targets, toxiciteitsdrempels en regels omtrent interpretatie van TDM-resultaten. Daarenboven ontbreken grote RCTs die de impact op het bereiken van gunstige klinische uitkomsten evalueren. Voor ceftazidime-avibactam zijn geen officiële dosisaanbevelingen voor patiënten met continue niervervangende behandeling. TDM kan voordelig zijn in de begeleiding van de antibioticadosering bij deze patiëntpopulatie. De evidentie is momenteel echter beperkt door het gebrek aan kennis over de PK van avibactam bij patiënten met CVVH en het gebrek aan data over toxiciteit. Tot slot vormen de lage RIZIV-vergoeding en de nieuwe IVDR omtrent intern ontwikkelde methoden een uitdaging voor de monitoring van ceftazidime-avibactam.

To do/ACTIONS

- 1) TDM van ceftazidime-avibactam in de routine van UZ Leuven introduceren: validatieplan opstellen en uitwerken, aantonen waarom deze methode beter is dan commerciële beschikbare kits.
- 2) Clinicus informeren over de evidentie en implementatie van TDM van β -lactam antibiotica in UZ Leuven.
- 3) Literatuur opvolgen: *updates* opvolgen over PK/PD targets, dosisaanpassingen en evidentie voor betere klinische uitkomsten bij het bereiken van therapeutische targets.

Bibliografie

1. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med.* 2020 Jun 1;46(6):1127–53.
2. Carlier M, Stove V, Wallis SC, De Waele JJ, Verstraete AG, Lipman J, et al. Assays for therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics: A structured review. Vol. 46, *International Journal of Antimicrobial Agents.* Elsevier B.V.; 2015. p. 367–75.
3. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clinical Infectious Diseases.* 2014 Apr 15;58(8):1072–83.
4. Jamal JA, Economou CJP, Lipman J, Roberts JA. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: Burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. Vol. 18, *Current Opinion in Critical Care.* 2012. p. 460–71.
5. Barreto EF, Webb AJ, Pais GM, Rule AD, Jannetto PJ, Scheetz MH. Setting the Beta-Lactam Therapeutic Range for Critically Ill Patients: Is There a Floor or Even a Ceiling? *Crit Care Explor.* 2021 Jun 11;3(6):e0446.
6. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: Direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2018 Nov 1;73(11):3087–94.
7. Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, Muller AE, de Winter BCM, Hunfeld NGM, et al. Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2022 Dec 1;48(12):1760–71.
8. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients - Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique - SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation - SFAR). Vol. 23, *Critical Care.* BioMed Central Ltd.; 2019.
9. Fratoni AJ, Nicolau DP, Kuti JL. A guide to therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics. Vol. 41, *Pharmacotherapy.* Pharmacotherapy Publications Inc.; 2021. p. 220–33.
10. Buyle FM, Decruyenaere J, De Waele J, Tulkens PM, Van Audenrode T, Depuydt P, et al. A survey of beta-lactam antibiotics and vancomycin dosing strategies in intensive care units and general wards in Belgian hospitals. Vol. 32, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2013. p. 763–8.
11. Liebchen U, Paal M, Scharf C, Schroeder I, Grabein B, Zander J, et al. The ONTAI study – a survey on antimicrobial dosing and the practice of therapeutic drug monitoring in German intensive care units. *J Crit Care.* 2020 Dec 1;60:260–6.
12. Charmillon A, Novy E, Agrinier N, Leone M, Kimmoun A, Levy B, et al. The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for β -lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France. *Clinical Microbiology and Infection.* 2016 Jul 1;22(7):625–31.
13. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: A randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014 Mar 1;40(3):380–7.
14. Hagel S, Bach F, Brenner T, Bracht H, Brinkmann A, Annecke T, et al. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2022 Mar 1;48(3):311–21.
15. Fresan D, Luque S, Benítez-Cano A, Sorlí L, Milagro Montero M, De-Antonio M, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics and therapeutic drug monitoring of ceftazidime/avibactam administered by continuous infusion in patients with MDR Gram-negative bacterial infections. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Mar 1;78(3):678–83.
16. Zavicefta (ceftazidime-avibactam) [Samenvatting van de productkenmerken]. Italië: ACS Dobfar S.p.A.; 2016. [Accessed 20/06/2023].
17. UZ Leuven. Positionering van ceftazidime-avibactam (Zavicefta) in UZ Leuven. [Internet]. [cited 2023 Jun 20]. Available from: <https://wiki.uz.kuleuven.ac.be/display/public/muzlidoc/Nieuwsbrief+ABTBG++Ceftazidim-Avibactam>. [Accessed 20/06/2023].
18. Fournier A, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, Decosterd LA, Marchetti O, et al. Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients. *Burns.* 2015 Aug 1;41(5):956–68.
19. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. Vol. 30, *Intensive Care Medicine.* 2004. p. 2145–56.
20. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, et al. Augmented renal clearance in the ICU: Results of a Multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma Creatinine concentrations. *Crit Care Med.* 2014 Mar;42(3):520–7.

21. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, Helali N El, et al. An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(5):1416–23.
22. Camargo MS, Mistro S, Oliveira MG, Passos LCS. Association between increased mortality rate and antibiotic dose adjustment in intensive care unit patients with renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Jan 18;75(1):119–26.
23. Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. Vol. 139, *Chest*. American College of Chest Physicians; 2011. p. 1210–20.
24. Economou CJP, Wong G, McWhinney B, Ungerer JPJ, Lipman J, Roberts JA. Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 May 1;49(5):589–94.
25. UpToDate. Prolonged infusions of beta-lactam antibiotics. [Internet]. [cited 2023 Mar 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prolonged-infusions-of-beta-lactam-antibiotics?search=TDM%20beta-lactam&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
26. Abdulla A, Van Den Broek P, Ewoldt TMJ, Muller AE, Endeman H, Koch BCP. Barriers and Facilitators in the Clinical Implementation of Beta-Lactam Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Critical Review [Internet]. 2021. Available from: <http://links.lww.com/TDM/A533>
27. Wu C, Lu J, Ruan L, Yao J. Tracking Epidemiological Characteristics and Risk Factors of Multi-Drug Resistant Bacteria in Intensive Care Units. *Infect Drug Resist*. 2023 Mar;Volume 16:1499–509.
28. Li J, Lovren M, Green ML, Chiu J, Zhou D, Comisar C, et al. Ceftazidime-Avibactam Population Pharmacokinetic Modeling and Pharmacodynamic Target Attainment Across Adult Indications and Patient Subgroups. *Clin Transl Sci*. 2019 Mar 1;12(2):151–63.
29. Hanberger H, Arman D, Gill H, Jindrák V, Kalenic S, Kurcz A, et al. Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: A first report from the Care-ICU programme for improved infection control. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):91–100.
30. Jalali V al, Matzneller P, Pham AD, van Os W, Wöfl-Duchek M, Sanz-Codina M, et al. Plasma and intraperitoneal pharmacokinetics of ceftazidime/avibactam in peritoneal dialysis patients. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2023 Jun; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X2300277X>
31. Sharma R, Eun Park T, Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. Vol. 38, *Clinical Therapeutics*. Excerpta Medica Inc.; 2016. p. 431–44.
32. Traunmüller F. Clearance of ceftazidime during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.* (2002) 49, 129–134.
33. Wenzler E, Bunnell KL, Bleasdale SC, Benken S, Danziger LH, Rodvold KA. Pharmacokinetics and dialytic clearance of ceftazidime-avibactam in a critically ill patient on continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Jul 1;61(7).
34. Pingue V, Penati R, Nardone A, Franciotta D. Ceftazidime/avibactam neurotoxicity in an adult patient with normal renal function. Vol. 27, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2021. p. 795–6.
35. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Dec 15;63(12):1615–8.
36. UZ Leuven. UZ Leuven Antibioticagids (editie 2019). [Internet]. [cited 2023 Jun 20]. Available from: <https://files.uzleuven.be/antibioticagids/2019/read.html>. [Accessed 20/06/2023].
37. Mouton J. 'Therapeutic drug monitoring' van antimicrobiële middelen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158: A7520.
38. Abdulla A, Ewoldt TMJ, Hunfeld NGM, Muller AE, Rietdijk WJR, Polinder S, et al. The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: The DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2020 Jan 17;20(1).
39. Hagel S, Fiedler S, Hohn A, Brinkmann A, Frey OR, Hoyer H, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin/tazobactam to improve outcome in patients with sepsis (TARGET): A prospective, multi-centre, randomised controlled trial. *Trials*. 2019 Jun 6;20(1).
40. Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, et al. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015 Aug 1;70(8):2369–75.
41. RIZIV. Nomenclatuur: Nomenclatuur en pseudonomenclatuur van de geneeskundige verstrekkings. [Internet]. [cited 2023 Jul 25]. Available from: <https://webapps.riziv-inami.fgov.be/Nomen/nl/548715>. [Accessed 25/07/2023].
42. ZNA. Labgids. [Internet]. [cited 2023 Jul 23]. Available from: <https://labgids.zna.be/>. [Accessed 23/07/2023].
43. AZ Sint-Jan. Labogids. [Internet]. [cited 2023 Jul 23]. Available from: <https://www.azsintjan.be/nl/labogids>. [Accessed 23/07/2023].
44. UZ Gent. Labgids. [Internet]. [cited 2023 Jul 23]. Available from: <https://labgids.uzgent.be/>. [Accessed 23/07/2023].

45. BCFI. Antibacteriële middelen. [Internet]. [cited 2023 Jun 15]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=9431>. [Accessed 23/07/2023].
46. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
47. Mouton JW, Brown DF, Apfalter P, Cantón R, Giske CG, Ivanova M, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: The EUCAST approach. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3).
48. Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. The minimum inhibitory concentration of antibiotics: Methods, interpretation, clinical relevance. Vol. 10, *Pathogens*. MDPI AG; 2021. p. 1–21.
49. Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. Vol. 9, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 961–79.
50. Kahlmeter G. How to: ECOFFs—the why, the how, and the don'ts of EUCAST epidemiological cutoff values. *JULY 2022*. Vol.28, Is7, P952-954. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.024>.
51. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: Association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest*. 2012;142(1):30–9.
52. Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to β -lactam antibiotics. Vol. 17, *Expert Opinion on Drug Safety*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 499–508.
53. Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, Pai MP. Renal dosing of antibiotics: Are we jumping the gun? *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Apr 24;68(9):1596–602.
54. Gorham J, Taccone FS, Hites M. Ensuring target concentrations of antibiotics in critically ill patients through dose adjustment. Vol. 18, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 177–87.
55. Richter DC, Heining A, Chiriac U, Frey OR, Rau H, Fuchs T, et al. Antibiotic Stewardship and Therapeutic Drug Monitoring of β -Lactam Antibiotics: Is There a Link? An Opinion Paper. 2021.
56. Robosa RS, Lau C, Stojanova J, Wern Chin C, E Marriott DJ. Ceftazidime Plasma Concentrations and Neurotoxicity: The Importance of Therapeutic Drug Monitoring in Patients Undergoing Different Modalities of Renal Replacement Therapy. A Grand Round [Internet]. 2023. Available from: <http://journals.lww.com/drug-monitoring>.
57. Pea F, Della Siega P, Cojutti P, Sartor A, Crapis M, Scarparo C, et al. Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*? *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Feb 1;49(2):255–8.
58. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: A randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2014 Mar 1;40(3):380–7.
59. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov 1;47(11):1181–247.
60. Nichols WW, Newell P, Critchley IA, Riccobene T, Das S. Avibactam pharmacokinetic/pharmacodynamic targets. Vol. 62, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology; 2018.
61. Goncette V, Layios N, Descy J, Fripiat F. Continuous infusion, therapeutic drug monitoring and outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftazidime/avibactam: a retrospective cohort study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Sep 1;26:15–9.
62. Farmacotherapeutisch Kompas. Ceftazidim/avibactam [Internet]. [cited 2023 Jun 16]. Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/ceftazidim_avibactam. [Accessed 25/02/2023].
63. Thermo Scientific Chemicals | Fisher Scientific. Ceftazidime pentahydrate, 98. [Internet]. [cited 2023 Jul 25]. Available from: <https://www.fishersci.dk/shop/products/ceftazidime-pentahydrate-98-thermo-scientific/15780909>. [Accessed 25/02/2023].
64. Toronto Research Chemicals. 1192491-61-4 | Avibactam Sodium Salt | Sulfuric Acid Mono[(1R,2S,5R)-2-(aminocarbonyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-6-yl] Ester Sodium Salt; NXL 104; | C₇H₁₀N₃NaO₆S |. [Internet]. [cited 2023 Jul 25]. Available from: <https://www.trc-canada.com/product-detail/?A794850>. [Accessed 25/02/2023].
65. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. Vol. 37, *Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 2268–82.
66. IC Connect. Continue Venovenueze Hemofiltratie (CVVH). [Internet]. [cited 2023 Jul 29]. Available from: <https://icconnect.nl/op-de-ic/behandelingen/continue-veno-veneuze-hemofiltratie-cvvh/>. [Accessed 23/07/2023].

67. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2011 Jun 6;15(3).
68. Ferrari D, Ripa M, Premaschi S, Banfi G, Castagna A, Locatelli M. LC-MS/MS method for simultaneous determination of linezolid, meropenem, piperacillin and teicoplanin in human plasma samples. *J Pharm Biomed Anal*. 2019 May 30;169:11–8.
69. Ensom MHH, Davis GA, Cropp CD, Ensom RJ. Clinical Pharmacokinetics in the 21st Century Does the Evidence Support Definitive Outcomes?
70. Mortensen JS, Jensen BP, Zhang M, Doogue M. Preanalytical Stability of Piperacillin, Tazobactam, Meropenem, and Ceftazidime in Plasma and Whole Blood Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. 2019.
71. Martens-Lobenhoffer J, Angermair S, Bode-Böger SM. Quantification of ceftazidime/avibactam in human plasma and dried blood spots: Implications on stability and sample transport. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2022 Mar 15;1193.
72. Bahmany S, Ewoldt TMJ, Abdulla A, Koch BCP. Stability of 10 Beta-Lactam Antibiotics in Human Plasma at Different Storage Conditions [Internet]. 2023. Available from: www.drug-monitoring.
73. Pinder N, Brenner T, Swoboda S, Weigand MA, Hoppe-Tichy T. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics – Influence of sample stability on the analysis of piperacillin, meropenem, ceftazidime and flucloxacillin by HPLC-UV. *J Pharm Biomed Anal*. 2017 Sep 5;143:86–93.
74. LHUB-ULB. Suivi thérapeutique pharmacologique (TDM). [Internet]. Available from: <https://www.lhub-ulg.be/sites/default/files/2022-04/Prescription%20Médicaments.pdf>. [Accessed 23/07/2023].
75. CHU de Liège. Analyses - Liste filtrée des analyses. [Internet]. [cited 2023 Jul 23]. Available from: https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_353640/analyses-liste-filtree-des-analyses. [Accessed 23/07/2023].
76. K.B. 26.10.2011. Artikel 24; KLINISCHE BIOLOGIE. [Internet]. [cited 2023 Jul 23]. https://www.vbs-gbs.org/fileadmin/NL_content/nomenclatuur/art24_N_2012-01-01.pdf. [Accessed 25/07/2023].
77. Europese Commissie. Verordening (EU) 2017/746 van het europees parlement en de raad. [Internet]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>. [Accessed 04/08/2023].
78. Europese Commissie. Regulation of the european parliament and of the council: amending Regulations (EU) 2017/745 and (EU) 2017/746 as regards the transitional provisions for certain medical devices and in vitro diagnostic medical devices. [Internet]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A52023PC0010>. [Accessed 16/08/2023].
79. Overgangstermijnen voor de MDR en IVDR | Medische technologie | Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd [Internet]. [cited 2023 Aug 31]. Available from: <https://www.igj.nl/zorgsectoren/medische-technologie/nieuwe-europese-verordeningen-mdr-en-ivdr/langere-termijn-voor-certificeren-hulpmiddelen-onder-de-mdr#:~:text=Overgangstermijnen%20MDR&text=Afhankelijk%20van%20de%20risicoklasse%20van,geldig%20dan%2026%20mei%202024>. [Accessed 20/08/2023].
80. Vermeersch P, Van Aelst T, Dequeker EMC. The new IVD Regulation 2017/746: A case study at a large university hospital laboratory in Belgium demonstrates the need for clarification on the degrees of freedom laboratories have to use lab-developed tests to improve patient care. *Clin Chem Lab Med*. 2020;59(1):101–6.
81. Shipkova M, Svinarov D. LC–MS/MS as a tool for TDM services: Where are we? *Clin Biochem*. 2016 Sep 1;49(13–14):1009–23.

ATTACHMENTS

Bijlage 1: Doseringstabellen voor Zavicefta®

Tabel 1: Aanbevolen dosering voor volwassenen met een geschatte CrCL >50 ml/min ¹				
Infectietype	Dosis ceftazidim/avibactam	Frequentie	Infusietijd	Behandelingsduur
cIAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	Elke 8 uur	2 uur	5-14 dagen
cUTI, waaronder pyelonefritis ³	2 g/0,5 g	Elke 8 uur	2 uur	5-10 dagen ⁴
HAP/VAP ³	2 g/0,5 g	Elke 8 uur	2 uur	7-14 dagen
Bacteriëmie die gepaard gaat, of waarvan wordt vermoed dat die gepaard gaat, met een van de hierboven genoemde infecties	2 g/0,5 g	Elke 8 uur	2 uur	De behandelingsduur dient in overeenstemming te zijn met de plaats van de infectie.
Infecties als gevolg van aerobe, Gram-negatieve organismen bij patiënten met beperkte behandelingsopties ^{2,3}	2 g/0,5 g	Elke 8 uur	2 uur	Op basis van de ernst van de infectie, de pathogenen en de klinische en bacteriologische voortgang van de patiënt ⁵

¹ CrCL is geschat aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule.

² Dient te worden gebruikt in combinatie met metronidazol wanneer anaerobe pathogenen bekend zijn of worden verdacht bij te dragen aan het infectieproces.

³ Dient te worden gebruikt in combinatie met een antibacterieel middel actief tegen Gram-positieve pathogenen wanneer deze bekend zijn of worden verdacht bij te dragen aan het infectieproces.

⁴ De getoonde totale duur kan bestaan uit intraveneus toegediende Zavicefta gevolgd door een geschikte orale therapie.

⁵ Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van Zavicefta gedurende meer dan 14 dagen.

Deze tabel werd letterlijk overgenomen uit de productfiche (16).

Tabel 2: Aanbevolen dosering voor kinderen met een geschatte CrCL¹ >50 ml/min/1,73 m²

Infectietype	Leeftijdsgroep	Dosis ceftazidim/avibactam ⁷	Frequentie	Infusietijd	Behandelingsduur
cIAI ^{2,3} OF cUTI waaronder pyelonefritis ³ OF HAP/VAP ³ OF Infecties als gevolg van aerobe, Gram- negatieve organismen bij patiënten met beperkte behandelingsoptie s (LTO) ^{2,3}	6 maanden tot <18 jaar	50 mg/kg/12,5 mg/kg tot maximaal 2 g/0,5 g	Elke 8 uur	2 uur	cIAI: 5-14 dagen cUTI ⁴ : 5-14 dagen HAP/VAP: 7-14 dagen LTO: op basis van de ernst van de infectie, de pathogenen en de klinische en bacteriologische voortgang van de patiënt ⁵
			Elke 8 uur	2 uur	
	3 maanden tot <6 maanden ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Elke 8 uur	2 uur	

¹ CrCL is geschat aan de hand van de 'bedside'-formule van Schwartz.
² Dient te worden gebruikt in combinatie met metronidazol wanneer bekend is of vermoed wordt dat anaerobe pathogenen bijdragen aan het infectieproces.
³ Dient te worden gebruikt in combinatie met een antibacterieel middel actief tegen Gram-positieve pathogenen wanneer bekend is of vermoed wordt dat deze bijdragen aan het infectieproces.
⁴ De getoonde totale behandelingsduur kan bestaan uit intraveneus toegediende Zavicefta gevolgd door een geschikte orale therapie.
⁵ Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van Zavicefta gedurende meer dan 14 dagen.
⁶ Er is beperkte ervaring met het gebruik van Zavicefta bij kinderen van 3 maanden tot <6 maanden (zie rubriek 5.2).
⁷ Ceftazidim/avibactam is een combinatiegeneesmiddel in een vaste verhouding van 4:1 en doseringsaanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op het ceftazidimdeel (zie rubriek 6.6).

Deze tabel werd letterlijk overgenomen uit de productfiche (16).

Tabel 3: Aanbevolen dosering voor volwassenen met een geschatte CrCL¹ ≤ 50 ml/min

Leeftijdsgroep	Geschatte CrCL (ml/min)	Dosis ceftazidim/avibactam ^{2,4}	Frequentie	Infusietijd
Volwassenen	31-50	1 g/0,25 g	Elke 8 uur	2 uur
	16-30		Elke 12 uur	
	6-15		Elke 24 uur	
	Eindstadium nierziekte, waaronder met hemodialyse ³	0,75 g/0,1875 g	Elke 48 uur	

¹ CrCL is geschat aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule.
² De dosisaanbevelingen zijn gebaseerd op farmacokinetische modellen (zie rubriek 5.2).
³ Ceftazidim en avibactam worden via hemodialyse verwijderd (zie rubrieken 4.9 en 5.2). Toediening van Zavicefta moet op dagen van hemodialyse plaatsvinden ná voltooiing van de hemodialyse.
⁴ Ceftazidim/avibactam is een combinatiegeneesmiddel in een vaste verhouding van 4:1 en doseringsaanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op het ceftazidimdeel (zie rubriek 6.6).

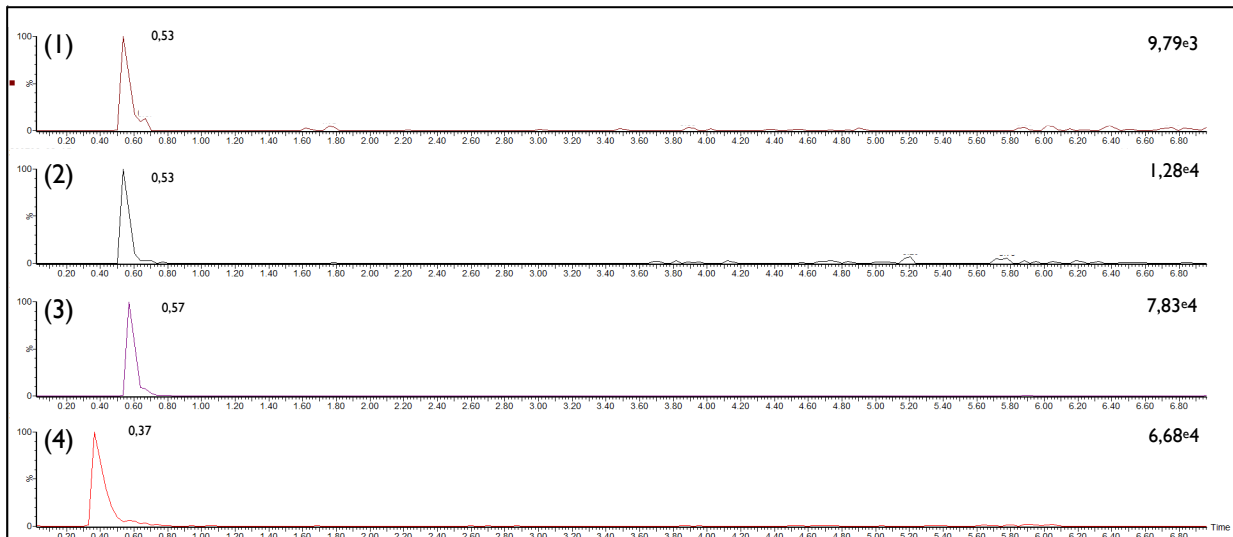
Deze tabel werd letterlijk overgenomen uit de productfiche (16)

Bijlage 2: Gegevens uit de eigen methode-optimalisatie

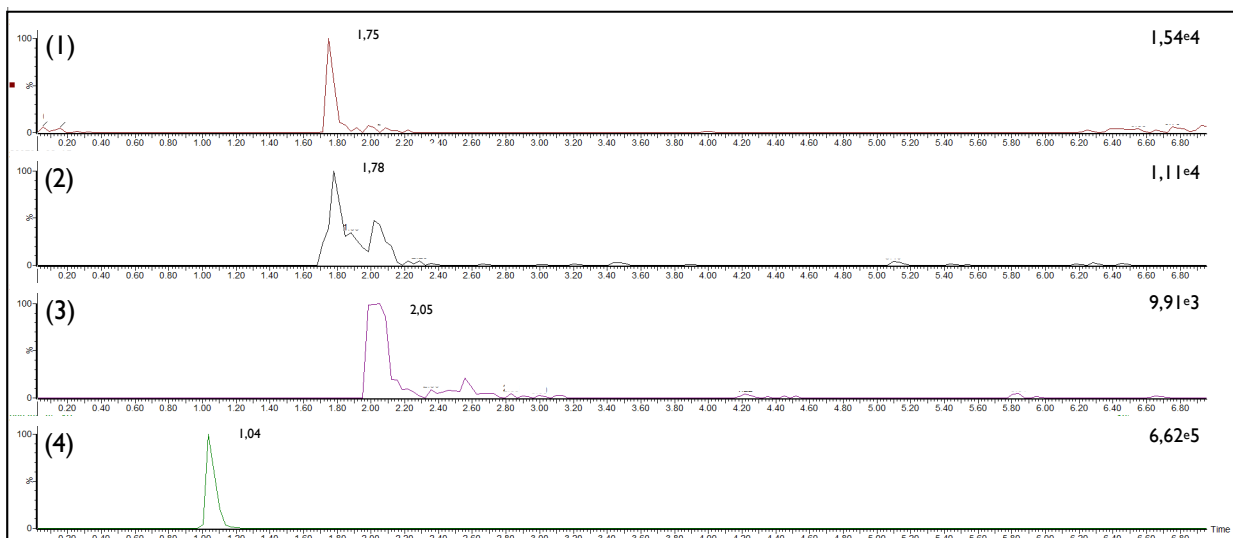
Tabel I: Overzicht van de MRM-parameters in de geoptimaliseerde methode

Component	Precursor ion (m/z)	Product ionen (m/z)	Dwell time	Cone voltage	Collisie energie	ESI mode	Retentietijd
Linezolid Q	338.4	296.1	0.031	30	20	+	2,33
Linezolid q	338.4	235.1	0.031	30	20	+	
Linezolid d3	341.4	297.35	0.031	20	18	+	2,33
Ampicilline Q	350.4	160.1	0.031	25	10	+	1,61
Ampicilline q	350.4	114.05	0.031	25	28	+	
Ampicilline d5	355.4	111.15	0.031	20	15	+	1,58
Meropenem Q	384.5	141.1	0.031	25	14	+	1,39
Meropenem q	384.5	114.1	0.031	25	25	+	
Meropenem d6	390.45	147.2	0.031	25	14	+	1,39
Clindamycine Q	427.6	126.2	0.031	20	25	+	3,50
Clindamycine q	427.6	377.2	0.031	20	20	+	
Clindamycine d3	430.5	129.2	0.031	20	25	+	3,47
Flucloxacilline Q	454.5	196.05	0.031	25	40	+	2,78
Flucloxacilline q	454.5	238.1	0.031	25	20	+	
Cefazoline Q	455.5	156.2	0.031	25	15	+	1,64
Cefazoline q	455.5	323.3	0.031	25	15	+	
Cefotaxime Q	456.4	125.0	0.031	30	50	+	1,60
Cefotaxime q	456.4	396.0	0.031	30	10	+	
Cefepime Q	481.5	86.3	0.031	20	12	+	1,28
Cefepime q	481.5	396.3	0.031	20	15	+	
Cefepime d3	484.45	89.2	0.031	20	12	+	1,28
Piperacilline Q	518.5	143.2	0.031	30	20	+	2,16
Piperacilline q	518.5	115.3	0.031	30	50	+	
Piperacilline d5	523.45	148.2	0.031	30	20	+	2,14
Ceftazidime Q	547.3	468.2	0.031	25	12	+	0,83
Ceftazidime q	547.3	167.3	0.031	25	26		
Ceftazidime d6	553.4	474.3	0.031	25	12	+	0,83
Vancomycine Q	725.1	144.1	0.031	25	15	+	1,49
Vancomycine q	725.1	100.15	0.031	25	35	+	
Daptomycine Q	811.3	159.2	0.031	30	45	+	2,90
Daptomycine q	811.3	341.4	0.031	30	20	+	
Sulbactam Q	232.2	140.0	0.031	10	15	-	0,62
Sulbactam q	232.2	188.0	0.031	10	15	-	
Sulbactam d5	237.2	145.25	0.031	20	12	-	0,60
Avibactam Q	264.3	96.3	0.031	20	25	-	0,39
Avibactam q	264.3	80.3	0.031	20	25		
Avibactam I3C5	269.3	96.3	0.031	20	25	-	0,39
Tazobactam Q	299.3	255.1	0.031	15	10	-	0,79
Tazobactam q	299.3	207.1	0.031	15	10		
Tazobactam I5N3	302.2	258.2	0.031	20	8	-	0,78
Chlooramfenicol Q	323.4	152.15	0.031	40	18	-	2,63
Chlooramfenicol q	323.4	257.0	0.031	40	10	-	
Chlooramfenicol d5	328.2	156.15	0.031	40	18	-	2,62
Cefuroxime Q	423.3	207.1	0.031	15	10	-	1,71
Cefuroxime q	423.3	318.1	0.031	15	5	-	

Q= quantifier en q= qualifier



Figuur 1: Chromatogrammen van 10 mg/L avibactam bij verschillende mobiele fases. Het signaal wordt telkens rechts boven het chromatogram weergegeven en de retentietijd rechts boven de piek. (1) is met 10mM ammoniumacetaat in water (mobiele fase A) en in 90% acetonitril (mobiele fase B). (2) is met 10mM ammoniumformaat in water (mobiele fase A) en in 90% acetonitril (mobiele fase B). (3) is met 10mM ammoniumformaat en 0,1% mierenzuur in water (mobiele fase A) en in 90% acetonitril (mobiele fase B). (4) is met de mobiele fase A en B van RECIPE met omgekeerde samenstelling.



Figuur 2: Chromatogrammen van 50 mg/L ceftazidime bij verschillende mobiele fases. Het signaal wordt telkens rechts boven het chromatogram weergegeven en de retentietijd rechtsboven de piek. (1) is met 10mM ammoniumacetaat in water (mobiele fase A) en in 90% acetonitril (mobiele fase B). (2) is met 10mM ammoniumformaat in water (mobiele fase A) en in 90% acetonitril (mobiele fase B). (3) is met 10mM ammoniumformaat en 0,1% mierenzuur in water (mobiele fase A) en in 90% acetonitril (mobiele fase B). (4) is met de mobiele fase A en B van RECIPE met omgekeerde samenstelling.