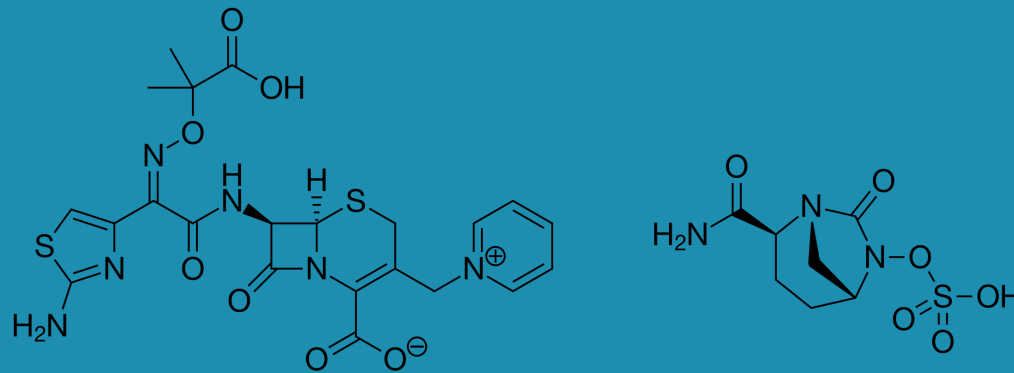


Waarde van TDM van beta-lactam antibiotica (met focus op ceftazidime-avibactam)

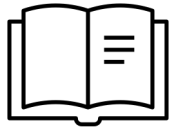


Structuurformule ceftazidime en avibactam

Magalie Van Vlierberghe - 1^e jaar assistent klinische biologie

Supervisoren: Apr. klin. biol. Stefanie Desmet - Apr. klin. biol. Nele Van den Eede

Overzicht



Inleiding & huidige
werkwijze



Vier
onderzoeksvragen



Conclusie en
aanbevelingen



Therapeutic drug monitoring (TDM)

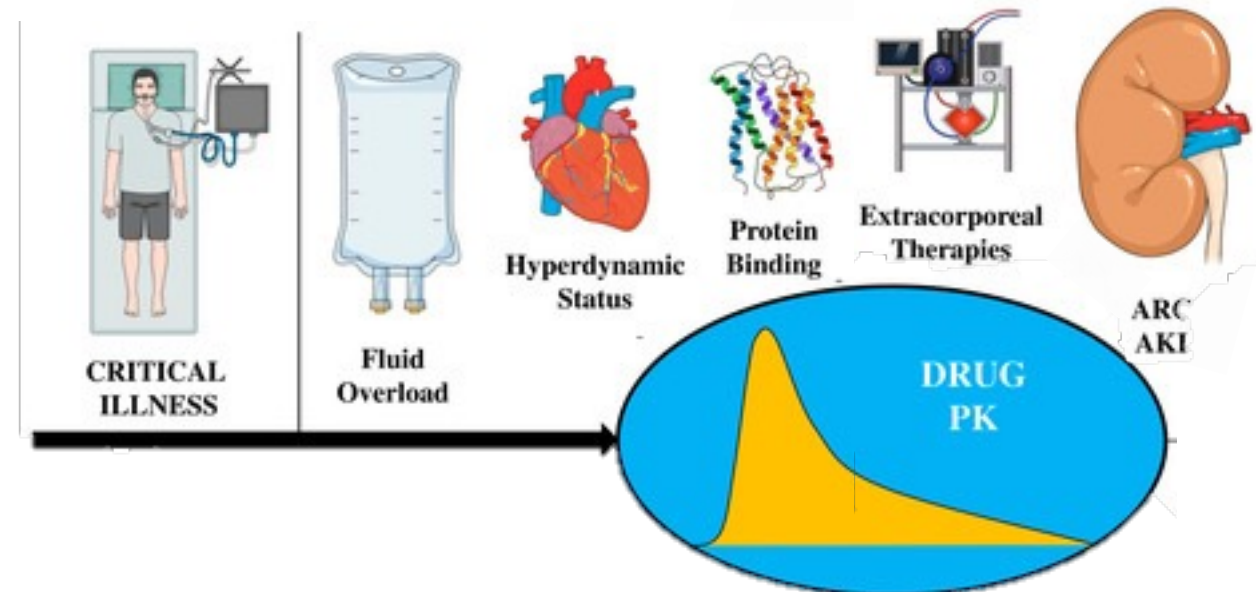
Toxiciteit

- Nauw therapeutisch-toxisch spectrum (aminoglycosiden, glycopeptiden)
- Complexe farmacokinetiek (azolderivaten)
- ~~Beta-lactam antibiotica~~

PK-PD variabiliteit

ICU-patiënten

- ↓ Blootstelling
- ↑ Blootstelling





Therapeutic drug monitoring (TDM)

Toxiciteit en PK-PD variabiliteit

- Nauw therapeutisch-toxisch spectrum (aminoglycosiden, glycopeptiden)
- Complexe farmacokinetiek (azolderivaten)
- Resistentie, mortaliteit, PK/PD (Beta-lactam antibiotica)

✓ *Richtlijnen: Surviving Sepsis Campaign, German Society for Infectious Diseases, French Society of Pharmacology en Therapeutics, ESCMID ...*



Therapeutic drug monitoring (TDM)

Toxiciteit en PK-PD variabiliteit

- Nauw therapeutisch-toxisch spectrum (aminoglycosiden, glycopeptiden) → LAG UZ Leuven
- Complexe farmacokinetiek (azolderivaten) → LAG UZ Leuven
- Beta-lactam antibiotica → Vijf Belgische laboratoria



Ceftazidime-avibactam

- Cefalosporine + beta-lactamase inhibitor
 ↗ A
 → C
 ↘ D
- Indicatie: gecompliceerde intra-abdominale infecties
 gecompliceerde urineweginfecties
 nosocomiale pneumonie
 aerobe gram-negatieve micro-organismen, gelimiteerde opties
- UZ Leuven: reserve antibioticum op ICU (paar tientallen patiënten/jaar)

ANTIBIOTICUM	EERSTE DOSIS/ OPLAADDOSIS	(GESCHATTE) GLOMERULAIRE FILTRATIESNELHEID						
		≥ 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)



Geen officiële **dosisaanbevelingen** voor patiënten met **CVVH**

Klinische farmacie in UZ Leuven: onderzoek naar blootstelling en farmacokinetiek van ceftazidime-avibactam bij ICU-patiënten met CVVH

Waarde van TDM van beta-lactam antibiotica (met focus op **ceftazidime-avibactam**)



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



1) Wat is de huidige evidentie voor routinematige **TDM voor beta-lactam antibiotica?**

TDM

- Tijdsafhankelijke werking: PK/PD index (%fT>MIC)
- ICU-patiënt met gewijzigde PK

- ✓ Begeleiding dosisaanpassing
- ✓ Doelwitconcentraties

Klinische prospectieve studies naar TDM-geleide therapie

TARGET-studie - 2019
DOLPHIN-studie - 2022
De Waele et al. 2014

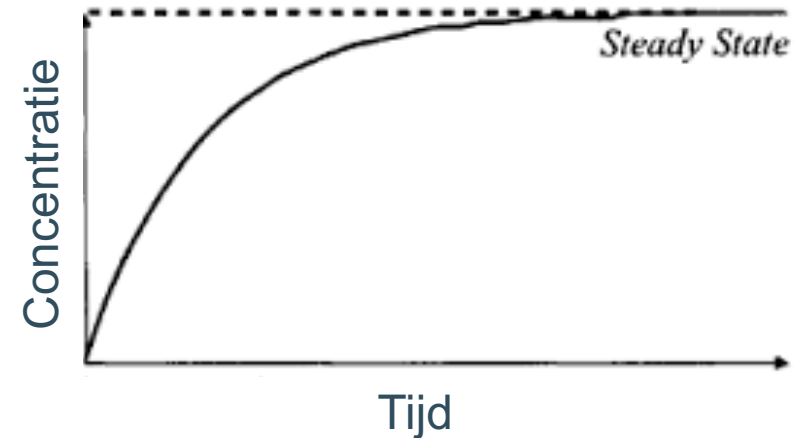
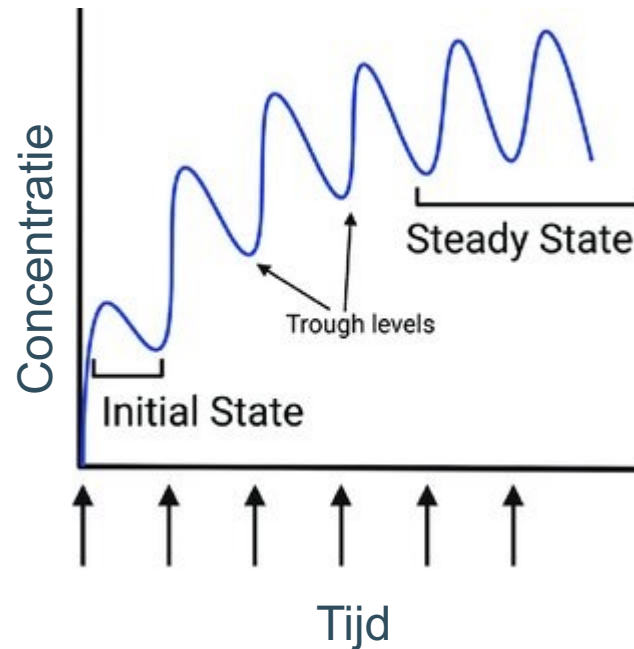
- ✓ *Surviving Sepsis Campaign*
- ✓ *German Society for Infectious Diseases*
- ✓ *French Society of Pharmacology en Therapeutics*
- ✓ *French Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine*
- ✓ Panelleden ESICM, ESCMID, IATDMCT



1) Wat is de huidige evidentie voor routinematige TDM voor beta-lactam antibiotica?

TDM: praktisch?

- PK *steady-state*
- *Intermittent*: C_{min}
- *Continu*: C_{ss}
- PK/PD target?





Molecule	Therapeutische target	Toxische grens	Bron	Studie type
ICU-patiënt				
β-lactam	C_{min} 100% fT > 1xMIC C_{ss} > 1xMIC	C_{min}/C_{ss} > 4xMIC	Richter et al. 2021	Expert opinie
	C_{min} 100% fT > 4-8xMIC C_{ss} 4-8xMIC	C_{min}/C_{ss} > 8xMIC	Guilhaumou et al. 2019	
	C_{min} 100% fT > 1-4xMIC C_{ss} > 1-4xMIC	C_{min} / C_{ss} > 10xMIC	Wong et al. 2018	
Penicilline	C_{min} 100% fT > 2-5xMIC C_{ss} > 2-5xMIC	C_{min} 361mg/L	Abdul-Aziz et al. 2020	Klinische studies
Cefalosporine		C_{min} 20mg/L		
Carbapenem		C_{min} 44,5mg/L		
Cefalosporine		C_{min} 22mg/L		
β-lactam	C_{min} 100% fT > 4xMIC C_{ss} > 4xMIC	C_{min}/C_{ss} > 8-10xMIC	Robosa et al. 2023 Abdulla et al. 2021 Pea et al. 2017 Robert et al. 2014 Wong et al. 2014 De Waele et al. 2014	



1) Wat is de huidige evidentie voor routinematige **TDM voor beta-lactam antibiotica**?

TDM

- X PK/PD target?
- X Toxiciteit?
- X Herdosering strategiën?
- X Tijdstip van staalname?
- X MIC-waarden?
- X Tijdig resultaat?
- X **Klinische uitkomst?**

Nationale cross-sectionele studies

ONTAI-studie Duitsland 2020
ANTIBIOPERF-studie Frankrijk 2016
Buyle et al. 2013 België

Klinische prospectieve studies

TARGET-studie - 2019
DOLPHIN-studie - 2022
De Waele et al. 2014



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



2) a. Wat is de evidentie voor routinematige **TDM van ceftazidime-avibactam?**

Eigenschappen

Tijdsafhankelijke PK/PD index

Ceftazidime: %fT > MIC

Avibactam: %fT > Ct (Ct = 1 mg/L)

Farmacokinetiek

Distributievolume

Proteïnebinding

Halfwaardetijd

Bijwerkingen: neurotoxiciteit

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

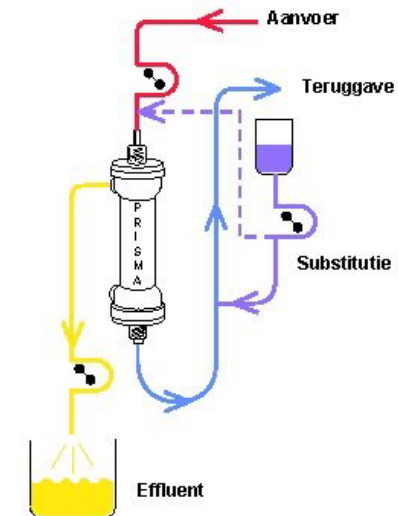


2) a. Wat is de evidentie voor routinematige **TDM van ceftazidime-avibactam**?

CVVH (continue veno-veneuze hemofiltratie)

Mate van de klaring

- Ultrafiltratiesnelheid
- Zeefcoëfficiënt
- Nierfunctievervangende therapie dosis
- ...



Ceftazidime-avibactam
Proteïnebinding (10% - 8%)
Hydrofiele
Renale eliminatie (80-95%)



2) a. Wat is de evidentie voor routinematige **TDM van ceftazidime-avibactam**?

TDM

- ✓ Begeleiding dosisaanpassing
- ✓ Doelwitconcentraties

Case reports

Fresan et al. 2023

Retrospectief observationeel design

25 patiënten (op ICU)

Klinische genezing: 69,2% behaalt PK/PD target

Geen klinische genezing: 40% behaalt PK/PD target

X PK (ceftazidime-)avibactam met CVVH?

X Toxiciteit?



2) b. Hoe wordt de TDM praktisch uitgevoerd in UZ Leuven?

TDM: praktisch?

Ideale analysemethode

- ✓ Eenvoudige staalvoorbereiding
- ✓ Korte doorlooptijd
- ✓ Grondige methodevalidatie
- ✓ Ongebonden concentratie
 - Ceftazidime-avibactam

Proteïnebinding (10% - 8%)



2) b. Hoe wordt de TDM praktisch uitgevoerd in UZ Leuven?

TDM: praktisch?

Pre-analytisch

✓ Instabiel → studies naar pre-(analytische) stabiliteit

Analytisch

✓ Methode-optimalisatie

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	Plasma		24u		12m
	flucloxacilline	Plasma		1w		12m
Martens-Lobenhoffer et al. 2022 (71)	Ceftazidime	Plasma	6u	3d	7d	
		Volbloed	6u	3d		
	Avibactam	DBS	24u	7d	7d	
		Plasma	24u	7d	7d	
		Volbloed	24u	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		
		Stockoplossing	24u			12m
	Meropenem	Plasma	24u			9m
		Volbloed	4u	8u		
	Piperacilline	Stockoplossing	24u			12m
		Plasma	4u			9m
		Volbloed	6u	8u		
	Flucloxacilline	Stockoplossing	8u			
		Plasma	12u			13m
Volbloed		8u	8			
	Stockoplossing	24u			12m	



Inleiding & werkwijze

2) b. Hoe v

TDM: prakt

Pre-analytis

✓ Instabiel

Analytisch

✓ Methode-



3) In **welke Belgische ziekenhuizen** is TDM voor beta-lactam antibiotica anno 2023 in de routine ter beschikking?

Labo	ZNA Middelheim	CHU Liège	LHUB-ULB	AZ Sint-Jan	UZ Gent (CAZ)
Staaltype	Serum tube	Bloed, droge buis zonder gel	Serum/plasma Met/zonder gel, CSV	Serum, droge buis	Heparine-plasma zonder gel
V		500 µL	500 µL	2,6 mL	
Afnametijdstip	Vanaf 48 uur		C _{min} en C _{ss}	Vanaf 24 uur na therapiestart of wijziging in dosis	C _{min} en C _{ss}
Conditie	Gekoeld naar labo. Afcentrifugeren.	Bij 4°C en < 2 u naar labo opsturen. Vanuit een ander labo: ingevroren bij -20°C vervoeren. Onmiddellijk afcentrifugeren en decanteren. Invriezen bij -20°C.	Snel ingevroren verzenden. Onmiddellijk afcentrifugeren. Invriezen bij -20°C.	Snel ingevroren verzenden. Onmiddellijk afcentrifugeren. Invriezen bij -80°C.	Snel ingevroren verzenden. Onmiddellijk afcentrifugeren. Invriezen bij -20°C.
Analysefrequentie	3x/w	3x/w	5x/w	2x/w	3x/w: maandag, woensdag, vrijdag. Staal moet om 8 uur aanwezig zijn in het labo.
Antwoordtijd	2-3 dagen	1-3 dagen	1-3 dagen	1-3 dagen	1 dag
Methode	L/L extractie	HPLC-DAD	UPLC-DAD	HPLC-DAD	LC/MS
Doelwitconcentratie	C _{min} 4-8xMIC	100% T>5xMIC. Interpretatie met infectioloog.	100% T>4xMIC voor ICU-patiënten 100% T>1xMIC voor niet-ICU-patiënten	Vrije steady-state concentratie: 100% fT>4-5xMIC. Geen MIC of pathogeen: worst case EUCAST klinisch breekpunt.	C _{ss} >4-10-xMIC en C _{min} 100% T>1-4xMIC. Geen MIC of pathogeen: worst case EUCAST klinisch breekpunt.



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



4) Implementatie van ceftazidime-avibactam TDM in UZ Leuven: invloed van **kostprijs** en nieuwe **IVDR**?

Kostprijs

- €48 / test
- ~ Isavuconazole
- Variabele: loonkost / MLT
- Vergoeding:
 - Nomenclatuurnummer: 548726
 - B350 ($350 \times \text{€}0,034636 \times 0,25 = \text{€}3,03$)
 - Zavicefta® €1056



4) Implementatie van ceftazidime-avibactam TDM in UZ Leuven: invloed van **kostprijs** en nieuwe **IVDR**?

IVDR (*In Vitro Diagnostics Regulation*)

- Verordening (EU) 2017/746
- 26/05/2022 → 26/05/2028
- Artikel 5.5:
 - Geen gelijkwaardig alternatief
 - Vergelijkbaar prestatieniveau



✓ RCTs → PK/PD doelwitconcentraties

✗ PK/PD doelwitconcentraties, toxiciteit, interpretatie, gunstige klinische uitkomsten

✓ Studies → PK/PD doelwitconcentraties bij ICU-patiëntpopulatie

✗ PK van (ceftazidime-)avibactam bij patiënten met CVVH, toxiciteit

✗ Lage RIZIV-vergoeding

✗ Nieuwe IVDR

Bedankt voor u aandacht!



Referenties

- 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
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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
- Nichols W W , Newell P , Critchley I A, Riccobene T , Das S. Avibactam pharmacokinetic/pharmacodynamic targets. Vol. 62, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology; 2018.
- Economou CJP , Wong G, McWhinney B, Ungerer JPJ, Lipman J, Roberts J A. 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.

Referenties

- 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.
- 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.
- 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>.
- Abdulla A, Van Den Broek P, Ewoldt TMJ, Muller AE, Endeman H, K och 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>
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Referenties

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- RIZIV. Nomenclatuur en pseudonomenclatuur van de geneeskundige verstrekingen. [Internet]. [cited 2023 Jul 25]. Available from: <https://webapps.riziv-inami.fgov.be/Nomen/nl/548715>. [Accessed 25/07/2023].
- 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].
- 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.

Referenties figuren

Figuur 1: structuurformule van ceftazidime en avibactam via <https://en.wikipedia.org/wiki/Ceftazidime/avibactam>

Figuur 2: Gorham J. et al. 2023 via <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/7/1099>

Figuur 3: Doseertabel via de antibioticagids UZ Leuven via <https://files.uzleuven.be/antibioticagids/2019/VII/index.html>

Figuur 4: PK steady-state bij intermitterend infuus via https://www.researchgate.net/figure/PK-of-multiple-dosing-of-the-mAb-If-mAbs-are-administered-at-fixed-doses-and-intervals_fig1_364825316

Figuur 5: PK steady-state bij continu infuus via <https://basicmedicalkey.com/pharmacokinetics-of-intravenous-infusion-in-a-one-compartment-model/>

Figuur 6: CVVH via <https://slidetodoc.com/renale-intensive-care-cvvh-met-de-prismaflex-als/>

Figuur 7: HPLC-MS/MS via https://en.wikipedia.org/wiki/Liquid_chromatography-mass_spectrometry#/media/File:Bruker_Amazon_Speed_ETD.jpg

Figuur 8: Vragen? via <https://cijfersencenten.nl/zeven-meest-gestelde-vragen-werkgevers/>