

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: ceftazidim

8371

AUC = Area Under the concentration-time Curve, AUC₀₋₂₄ = AUC in de eerste 24 uur, 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval, BMI = Body Mass Index, CrCl = creatinineklaring, C_{max} = maximumplasmaconcentratie, % fT>MIC = het percentage van de tijd dat de vrije geneesmiddelconcentratie hoger is dan de MIC, GFR = glomerular filtration rate, IC = intensive care, MIC = minimale inhiberende concentratie, nvt = niet van toepassing, PD = farmacodynamiek, PK = farmacokinetiek, POPPK = populatiefarmacokinetiek, PTA = Probability of Target Attainment, TBW= Total Body Weight, ss = steady state, Vd = verdelingsvolume

CONCLUSIE

De werkgroep concludeert dat voor ceftazidim/avibactam geen aanpassing van de dosering nodig is bij obesitas, BMI ≥ 40 kg/m², terwijl de literatuur voor ceftazidim wijst op een verhoogd risico op subtherapeutische concentraties in obese patiënten. Om deze reden wordt aangeraden om voor ceftazidim maximaal te doseren.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Voor ceftazidim vond een review een lage PTA (25-33%) bij obese patiënten (BMI > 30 kg/m²) (Fanton D'Andon et al. 2022) en een studie bij 45 obese patiënten een 1,5 maal zo lagere ceftazidimplasmaconcentratie dan bij 53 niet-obese patiënten, resulterend in subtherapeutische concentraties in 47% van de obese patiënten (Cor-reia et al. 2023). Zowel in de studies in de review als de studie bij 45 obese patiënten waren er grote verschillen in de nierfunctie tussen patiënten, variërend van patiënten die niervervangende therapie nodig hadden tot patiënten met een verhoogde renale klaring. De studie vond een lagere dosisgecorrigeerde concentratie voor obese patiënten tot een GFR van 136 ml/min per 1,73 m².

Voor ceftazidim/avibactam vond een PK/PD-modellingstudie een voorspelde PTA van 100% of ongeveer 100%, onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van obesitas en de mate van obesitas (ook modelling voor obesitas, BMI ≥ 40 kg/m²) (Li et al. 2019).

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Fanton D'Andon C et al. Ceftazidime dosing in obese patients: is it time for more? Expert Opin Drug Metab Toxicol 2022;18:277-284. Review/expert opinion	3	obese groep: BMI >30 kg/m ² niet-obese groep: BMI <30 kg/m ²	10 artikelen waarin minimaal 1 obese patiënt werd behandeld met ceftazidim, werden gevonden in de literatuur. Slechts een hiervan was specifiek opgezet om het verschil tussen obese en niet-obese patiënten te onderzoeken (Hites et al. 2013). Deze en een tweede studie van dezelfde auteurs kijkt echter naar concentraties van ceftazidim en cefepim zonder onderscheid te maken tussen beide middelen (Hites et al. 2014). Resultaten: <u>Volwassenen</u> <u>Serumconcentraties</u> Hites et al. 2014 vonden in 11 obese patiënten, dat bij standaarddosering respectievelijk 73% en 18% van de obese patiënten een niet-eiwitgebonden plasmaconcentratie boven de MIC gedurende 60-70% van de tijd en een niet-eiwitgebonden plasmaconcentratie hoger dan 4xMIC gedurende 70% van de tijd had. Dit komt overeen met de in andere artikelen beschreven Probability of Target Attainment (PTA) van 25-33% (Hites et al. 2013 (12 obese patiënten), Werumeus Buning et al. 2021 (12 obese patiënten), Ribera A et al. 2018 (β-lactamantibiotica in het algemeen) en Taccone et al. 2010 (β-lactamantibiotica in het algemeen)). Hites et al. 2014 schreven de lage serumconcentraties in obese patiënten toe aan een toename van Vd en klaring.	De review was voor obese patiënten, niet voor patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² . Bovendien bevat niet alle gevonden literatuur een patiënt met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² .

		<i>Verdelingsvolume (Vd)</i> Vd was $33,9 \pm 27,7$ L ($0,3 \pm 0,2$ L/kg) in obese patiënten versus $14,3\text{--}19,3$ L in niet-obese patiënten (Hites et al. 2014 (11 obese patiënten)). De waarde voor obese patiënten was in lijn met andere gerapporteerde waarden (Werumeus Buning et al. 2021 (12 obese en 84 niet-obese patiënten), Traunmüller et al. 2002 (ceftazidim, maar niet op lijst artikelen met obese patiënten) en Stein et al. 2019 (ceftazidim, maar niet op lijst artikelen met obese patiënten)). In een andere studie was Vd vergelijkbaar tussen obese en niet-obese patiënten (gemiddeld respectievelijk $24,0$ en $21,4$ L), terwijl voor gewicht gecorrigeerd Vd was afgenomen in obese patiënten in vergelijking met niet-obese patiënten (Hites et al. 2013 (12 obese en 37 niet-obese patiënten)). <i>Klaring</i> Klaring was $13,1 \pm 20,1$ L/h in obese patiënten versus $5,6\text{--}9,1$ L/h in niet-obese patiënten (Hites et al. 2014 (11 obese patiënten)). Omdat ceftazidim alleen wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie, wordt de hogere klaring in obese patiënten mogelijk verklaard door de met obesitas geassocieerde glomerulaire hyperfiltratie. Hites et al. 2014 identificeerde glomerulaire hyperfiltratie als de enige risicofactor voor β-lactamconcentraties beneden de streefwaarde. <i>Kinderen</i> In een farmacokinetische studie in kinderen, vonden simulaties gebaseerd op een stochastisch model lagere PTA-waarden ($<90\%$) met toenemend lichaamsgewicht voor virtuele patiënten met $\text{GFR} \geq 80$ ml/min per $1,73$ m² (Maharaj et al. 2021). De auteurs adviseren om een dosering van 40 mg/kg intraveneus elke 6 uur (met een maximum van 8 g/dag) te gebruiken. Dit levert PTA-waarden ongeveer gelijk aan of boven de streefwaarde van 90% voor virtuele kinderen tussen 10 en 120 kg met $\text{GFR} \geq 80$ ml/min per $1,73$ m². Deze aanbeveling is echter nog niet gevalideerd in echte patiënten. Conclusie auteurs: Voor de 10 gevonden klinische studies verschilde de nierfunctie sterk tussen de studies en tussen patiënten in een studie, van patiënten die niervervangende therapie nodig hebben tot patiënten met een verhoogde renale klaring. Dit is een belangrijke beperking van de huidige literatuur over dit onderwerp. Verdere studies zijn nodig voor conclusies over de farmacokinetiek van ceftazidim in obese patiënten en de nierfunctiegerelateerde variatie. Het laatste is een mogelijke verklaring voor het ontbreken van gewicht als risicofactor voor te lage β-lactamserumconcentraties in de studie van Hites et al. 2013, waarin chronische nierziekte aanwezig was bij 29% van de obese patiënten versus 15% van de niet-obese patiënten (trend voor een hogere prevalentie in obese patiënten, $p = 0,094$). Klinische studies tonen dat obese patiënten, die worden behandeld met ceftazidim, een hogere kans op falen van therapie en langere perioden van	
--	--	---	--

			ziekenhuisopname hebben dan niet-obese patiënten. Inderdaad bereikte slechts 25-33% van de patiënten streefconcentraties bij gebruik van het normale doseerschema. Deze lagere blootstelling kan worden verklaard door een groter verdelingsvolume of hogere klaring. Therapeutic drug monitoring voor ceftazidim moet binnen de eerste 24 uur na start van de behandeling worden uitgevoerd om dosisaanpassing te leiden, vooral in obese patiënten in kritieke toestand. De streefwaarden voor de totale dalconcentratie of totale plasmaconcentratie in steady state van ceftazidim zijn berekend als 35-80 mg/L voor een theoretische MIC van 8 mg/L (ECOFF voor <i>P. aeruginosa</i>) (Guilhaumou et al. 2019). Een hoge creatinineklaring is geïdentificeerd als risicofactor voor β-lactamserumconcentraties onder het therapeutische gebied (Hites et al. 2014). Verdere studies zijn nodig om de farmacokinetiek van ceftazidim in obese patiënten en de invloed van nierfunctie te beschrijven. Referenties en geïnccludeerde patiënten: Ceftazidim: - Hites M et al. Case-control study of drug monitoring of β-lactams in obese critically ill patients. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2013;57:708-715. 12 obese en 37 niet-obese patiënten. BMI obese patiënten: 40 (30-60) kg/m². Gewicht obese patiënten: 116 (80-178) kg. Patiënten in kritieke toestand. - Hites M et al. Broad-spectrum β-lactams in obese non-critically ill patients. <i>Nutr Diabetes</i> 2014;4:e119. 11 obese patiënten. BMI obese patiënten: 36 (30-54) kg/m². Gewicht obese patiënten: 103 (81-153) kg. Patiënten niet in kritieke toestand. - Maharaj AR et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in children and adolescents with obesity. <i>Paediatr Drugs</i>. 2021;23(5):499-513. 24 obese en 5 niet-obese patiënten. BMI obese patiënten: 25,2 (13,8-42,9). Gewicht obese patiënten: 59,2 (8,4-121). Kinderen. - Werumeus Buning A et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of different dosing regimens of ceftazidime in critically ill patients with a proven or suspected <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection. <i>Antibiotics (Basel)</i> 2021;10:612. 12 obese en 84 niet-obese patiënten. BMI obese patiënten: 36,5 $\pm$ 9,6 kg/m². Patiënten in kritieke toestand.	
Correia P et al. Towards optimization of ceftazidime dosing in obese ICU patients: the end of the 'one-size-fits-all' approach? <i>J Antimicrob Chemother</i>	3	obese groep gewicht 108 $\pm$ 25 kg BMI >30 kg/m² niet-obese	In een retrospectieve, observationele cohortstudie van 98 IC-patiënten met tenminste 1 steady-state plasmaconcentratie van ceftazidim (bepaald minimaal 6 uur na start van de continue infusie) werden de 45 obese patiënten (BMI > 30 kg/m²) vergeleken met de 53 niet-obese patiënten. De mediane ceftazidimdosis was 6 g/dag. Therapeutic drug monitoring werd routinematig uitgevoerd voor alle patiënten. De streefwaarde voor de steady-state plasmaconcentratie van ceftazidim was 35-80 mg/L. Multi-	De studie onderzocht obese patiënten (BMI $\geq$ 30 kg/m²) in plaats van patiënten met obesitas met BMI $\geq$ 40 kg/m². Veel getallen in

2023 Oct 31:dkad339. [Online ahead of print.] Retrospectieve cohortstudie		groep: gewicht 76 ± 12 kg BMI <30 kg/m²	variate analyse met een lineair model werd uitge- voerd om factoren betrokken bij de variatie in cefta- zidimconcentratie te identificeren. Onderzochte factoren waren gewicht, leeftijd, geslacht, GFR, eiwitconcentratie, toegediende hoeveelheid ceftazi- dim en COVID-infectie. Omdat de ceftazidimconcen- tratie zowel met de BMI en GFR correleert (Launay 2022), werd regressieanalyse uitgevoerd tussen de dosisgecorrigeerde ceftazidimconcentratie en GFR in obese en niet-obese patiënten volgens de Pearsonmethode. - Multivariate analyse toonde dat GFR en gewicht significant geassocieerd waren met toegenomen ceftazidimconcentraties ($p < 0.0001$ en $P = 0.0033$). In de niet-obese groep was de groep met een ceftazidimconcentratie binnen het streefbereik groter dan de groepen met een subtherapeutisch en suprathérapeutisch concentratie. In de obese groep was de groep met een subtherapeutische concentratie het hoogst. (Significantie niet bepaald.) - Obese versus niet-obese groep: - vergelijkbare dagdosis: 5,83 versus 5,52 g/dag ($p = 0,2529$) - lagere ceftazidimconcentratie bij eerste meting: 37,8 versus 56,3 mg/L ($p = 0,0042$) - numeriek hoger percentage patiënten met een subtherapeutische ceftazidimconcentratie: 47% versus 28% (significantie niet bepaald) - numeriek wat kleiner effect van GFR op de dosis- gecorrigeerde ceftazidimconcentratie: correlatie- coëfficiënt -0,50 versus -0,57 (significantie niet bepaald) Tot een GFR van 136 ml/min per 1,73 m² was de dosisgecorrigeerde ceftazidimconcentratie lager voor obese dan voor niet-obese patiënten (significantie niet bepaald). Het verschil in effect van GFR tussen obese en niet-obese patiënten was kleiner als behalve voor dosering ook voor gewicht (TBW) werd gecorri- geerd. Conclusie auteurs: Obese IC-patiënten hadden significant hogere cefta- zidimdoses nodig om de streefwaarden te bereiken. Een doseerregime op maat kan worden overwogen op basis van gewicht en GFR. Toekomstige pros- pectieve studies moeten worden uitgevoerd om deze geïndividualiseerde doseerstrategie te bevesti- gen.	het artikel kloppen niet (discrepancie tussen genoemde aantallen en genoemde percentages).
Li J et al. Ceftazidime- avibactam population pharmacokinetic modeling and pharmacodynamic target attainment across adult indications and patient subgroups. Clin Transl Sci	4	obesitas- III-groep: BMI ≥39,9 kg/m² obesitas- II-groep: BMI 34,9-39,9 kg/m²	Populatiefarmacokinetische (PopPK) modellen voor ceftazidim en avibactam, gebaseerd op twee fase-II- trials (cIAI en cUTI) en 11 fase-I-trials, werden uitge- breid/verfijnd met farmacokinetische (PK) data van vijf fase-III-trials in patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infectie of gecompliceerde urine- weginfectie (RECLAIM 1 en 2, RECLAIM 3, RECAP- TURE 1 en 2 en REPRISE) of nosocomiale (waar- onder met mechanische beademing geassocieerde) pneumonie (REPROVE). Het resulterende model werd gebruikt voor Probability of Target Attainment (PTA)-simulaties.	De PopPK- en PTA-analyses werden gespon- sord door Astra- Zeneca. Alle auteurs werken bij de industrie en de gebruikte trials zijn alle gespon- sord door de industrie.

2019;12:151-163.														
PK/PD modelling	obesitas-I-groep: BMI - 29,9-34,9 kg/m ² niet-obese groep: BMI <29,9 kg/m ²	Kenmerken modellen De uiteindelijke ceftazidimdataset bestond uit 9155 meetwaarden van 1975 volwassen personen (86 gezonde personen (4,4%), 696 patiënten met gecompliceerde urineweginfectie (35,2%), 781 patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infectie (39,5%) en 412 patiënten met nosocomiale pneumonie (20,9%). De uiteindelijke avibactam-dataset bestond uit 13.735 meetwaarden van 2249 personen (345 gezonde personen of personen met nierfunctiestoornis uit fase-I-studies, 705 patiënten met gecompliceerde urineweginfectie (31,3%), 786 patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infectie (34,9%) en 413 patiënten met nosocomiale pneumonie (18,4%). Ceftazidim- en avibactam-PK werden goed beschreven door lineaire twee-compartimentsmodellen, met creatinineklaring (CrCL) als belangrijkste factor voor het bepalen van de variatie in klaring. Ook gewicht (TBW) was aanwezig als factor in het uiteindelijke model. Het gevonden effect groter dan 20% voor TBW was een 24% lager en 26% hoger volume van het centrale compartiment voor ceftazidim voor personen met TBW op respectievelijk het 10^{de} percentiel (50 kg) en 90ste percentiel (94 kg), vergeleken met personen met mediane TBW (70 kg) en een 29% lager en 39% hoger volume van het centrale compartiment voor avibactam voor personen met TBW op respectievelijk het 10de percentiel (51 kg) en 90ste percentiel (95 kg), vergeleken met personen met mediane TBW (70 kg). Steady-state blootstelling aan ceftazidim en avibactam verschilde voor de meeste patiëntensubgroepen met ≤ 20% ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Probability of PK/PD target attainment (PTA) (vrije plasmaconcentratie > 8 mg/L voor ceftazidim en > 1 mg/L voor avibactam gedurende ≥ 50% van het doseerinterval) was ≥ 94,9% in simulaties voor alle patiëntensubgroepen, waaronder indicatie en nierfunctiecategorieën. Er werd geen relatie tussen blootstelling en microbiologische response gevonden, omdat de blootstellingsstreefwaarden in bijna alle patiënten werden bereikt. Deze modellingsresultaten ondersteunen de goedgekeurde ceftazidim/avibactamdoseringen (2000/500 mg elke 8 uur, met aanpassing voor CrCL ≤ 50 ml/min). <i>Resultaten simulaties voor patiënten met verschillende BMI-gebieden: individueel voorspelde blootstellingen en voorspeld bereiken van de PK/PD-streefwaarden gedurende 50% van de tijd voor zowel ceftazidim als avibactam in fase-III-patiënten</i> Obesitasgerelateerde wijzigingen in blootstelling lijken adequaat verklaard te worden door veranderingen in creatineklaring. Simulaties werden uitgevoerd voor 32 patiënten met obesitas III, 74 patiënten met obesitas II, 208 patiënten met obesitas I en 1441 patiënten zonder obesitas.												
		<table><tr><td>groep</td><td colspan="2">ceftazidim</td><td colspan="2">avibactam</td><td rowspan="2">PTA (%, (95% BI))</td></tr><tr><td></td><td>C_{max,ss} (in mg/L)</td><td>AUC 0-24,ss (in mg.)</td><td>C_{max,ss} (in mg/L)</td><td>AUC 0-24,ss (in mg.)</td></tr></table>	groep	ceftazidim		avibactam		PTA (%, (95% BI))		C _{max,ss} (in mg/L)	AUC 0-24,ss (in mg.)	C _{max,ss} (in mg/L)	AUC 0-24,ss (in mg.)	
groep	ceftazidim		avibactam		PTA (%, (95% BI))									
	C _{max,ss} (in mg/L)	AUC 0-24,ss (in mg.)	C _{max,ss} (in mg/L)	AUC 0-24,ss (in mg.)										

				uur/L)		uur/L)	
				geometrisch gemiddelde (coëfficiënt van variatie)			
niet obees	73,0 (115, 5)	878 (124, 2)	13,0 (160, 2)	144 (161, 4)	98,7 (98,1- 99,3)		
obees I	67,9 (111, 8)	841 (125, 2)	12,0 (178, 4)	136 (179, 1)	97,6 (95,5- 99,7)		
obees II	73,7 (109, 6)	894 (115, 2)	13,2 (139, 7)	141 (140, 0)	100,0 (nvt)		
obees III	64,2 (93,6)	806 (119, 4)	9,7 (116, 9)	115 (128, 5)	100,0 (nvt)		
Conclusie auteurs: Subgroepsimulaties voor individuele fase-3-patiënten toonde dat het doseerregime robuust was met hoge PTA (>95%) voor MICs ≤ 8 mg/liter onafhankelijk van hogere leeftijd, obesitas, toegenomen renale klaring of ernst van de infectie. Deze analyses geven vertrouwen dat de geregistreerde ceftazidim-avibactamdoserings (waaronder aanpassingen voor CrCL ≤ 50 ml/min) een voldoende hoge blootstelling geven voor patiënten met alle goedgekeurde indicaties en over een groot bereik aan klinische omstandigheden, die als uitdagend worden beschouwd voor andere antibiotica, zoals obesitas. (De geregistreerde ceftazidim/avibactamdoserings is 2000/500 mg elke 8 uur voor patiënten met CrCL > 50 ml/min.)							

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Das S et al. Dose selection and validation for ceftazidime-avibactam in adults with complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections, and nosocomial pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e02187-18. Review, PK modelling.		Met betrekking tot obesitas verwijst deze review alleen naar de studie van Li et al. 2018. De review heeft daarom geen meerwaarde boven dit artikel, behalve dat het bevestigt dat dit tot 2019 het enige relevante modelling-artikel is.	De review wordt gesponsord door AstraZeneca en Pfizer.
SmPC Ceftazidim Fresenius Kabi 20-12-2021		Geen informatie over obesitas.	
SmPC Zavicefta (ceftazidim/avibactam) 28-4-2022		Geen informatie over obesitas.	

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	ceftazidim	ja	27-3-2024
	ceftazidim/avibactam	onbekend	
		nee	

