

STANDAARDDOSERING VAN β -LACTAM-ANTIBIOTICA: FARMACOKINETIEK EN EFFECTEN OP VEILIGHEID BIJ DE GERIATRISCHE PATIËNT

Arnaud De Clercq
Stamnummer: 01603708

Jeroen Vervalcke
Stamnummer: 01608625

Promotor: Prof. dr. Peter De Paepe en Prof. dr. Mirko Petrovic
Copromotor: Apr. dr. Pieter De Cock en Dr. Tania Desmet

Masterproef voorgelegd in het kader tot het behalen van de graad Master of Medicine in de
Geneeskunde

Academiejaar: 2020 - 2021

"De auteur en de promotor geven de toelating dit afstudeerwerk voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit dit afstudeerwerk."

Datum

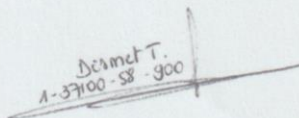



4/12/2020

PROF. DR. P. DE PAEPE
Medisch diensthoofd
Spoedgevallen
RIZIV 1-46720-41-589
C. Heymanslaan 10 - 9000 Gent


(handtekening)

Desmet T.
1-37100-58-900



PROF. DR. MIRKO PETROVIC
Geriatric
C. Heymanslaan 10 - 9000 Gent
1-46259-17-780


Naam (student)

(promotor)

Jeroen Knaalche
07/12/2020



de kerk lichte

Arnoud de Clercq
07/12/2020

1. VOORWOORD

Deze masterproef waarin de doseerschema's van β -lactam-antibiotica bij geriatrische patiënten werden onderzocht, kwam tot stand uit de intensieve samenwerking tussen Jeroen Vervalcke en Arnaud De Clercq. Deze masterproef werd voorgelegd tot het behalen van de graad Master of Medicine in de Geneeskunde aan de Universiteit van Gent.

Het afgelopen anderhalf jaar werden zowel binnen als buiten het ziekenhuis honderden uren samen doorgebracht. Er werd af en toe wel eens gemord bij nachtelijke oproepen of het zoveelste uitgetrokken infuus. Toch kunnen we met de nodige trots en voldoening terugkijken op het afgelegde parcours. Met knikkende knieën startten we als twee zeer verschillende studenten aan deze opdracht. We zijn echter uitgegroeid tot een zeer complementair duo en bovenal vrienden.

We hadden deze masterproef niet tot een geslaagd einde kunnen brengen zonder hulp. Allereerst bedanken we Dr. Tania Desmet en studieverpleegkundige Anca Amza. Hun raad, bereikbaarheid en hulp bij de praktische kant van deze masterproef, was van onschatbare waarde. Verder willen we graag onze (co-)promotoren Prof. dr. Peter De Paepe, Prof. dr. Mirko Petrovic en Apr. dr. Pieter De Cock bedanken voor hun uitgebreide opmerkingen bij het schrijven van dit werk. Hun ervaring en kennis omtrent wetenschappelijke studies was onmisbaar voor ons. Daarnaast bedanken we ook de behulpzame verpleegkundigen en artsen op de diensten geriatrie en spoedgevallen. Zij waren steeds bereid om tijd voor ons vrij te maken tijdens hun drukke werkuren. We willen ook het spoedsecretariaat en het laboratorium Toxicologie bedanken voor hun bijdrage. Verder bedanken we ook de studenten die ons vooraf gegaan zijn in de AGED-studie, in het bijzonder Helena Verhasselt en Frederick Libeer.

Uiteraard gaat onze appreciatie uit naar de studiedeelnemers. Hoewel zij deze masterproef vermoedelijk nooit zullen lezen, was deze masterproef zonder hun medewerking niet mogelijk geweest. Op vraag van twee onbekende studenten extra geprikt en gestoord worden is absoluut niet vanzelfsprekend.

Tot slot bedanken we ook graag onze familie en vrienden, niet enkel voor het nalezen van deze masterproef maar zeker ook voor de steun. Zij begrepen het als geen ander wanneer we al dan niet onverwacht richting UZ vertrokken of wanneer we de nacht indoken met onze zoomsessies.

INHOUDSOPGAVE

1. VOORWOORD.....	
2. ABSTRACT	1
3. INLEIDING	2
3.1 Probleemstelling	2
3.2 Belang van de studie	3
3.3 De geriatrische patiënt.....	4
3.3.a Kenmerken en zorguitdagingen	4
3.3.b Effecten op farmacokinetiek en -dynamiek	4
3.3.b.1 Farmacokinetiek	5
Absorptie	5
Distributie	5
Metabolisatie	6
Eliminatie	6
3.3.b.2 Farmacodynamiek.....	7
Therapeutische effecten	8
Ongewenste effecten	8
3.4 β -lactam-antibiotica	9
3.4.a Amoxicilline-clavulaanzuur.....	10
3.4.b Piperacilline-tazobactam	10
3.5 Bijwerkingen van β -lactam-antibiotica	11
3.5.a Bijwerkingen intrinsiek aan het gebruikte antibioticum.....	12
3.5.b Bijwerkingen als gevolg van interacties met andere medicatie	13
3.6 Nierfunctie en belang van cystatine C	14
4. DOELSTELLINGEN	16
5. METHODOLOGIE	16
5.1 Studie-opzet.....	16
5.2 Antibioticoediening.....	17
5.2.1 Amoxicilline-clavulaanzuur.....	17
5.2.2 Piperacilline-tazobactam	17
5.3 Datacollectie	17
5.3.a Inclusies en staalnames	17
5.3.b Evaluatie geriatrisch bilan	18
5.4 Analyse	19
5.4.a Farmacokinetische analyse.....	19
5.4.b Statistische analyse	20

6. RESULTATEN.....	22
6.1 Studiepopulatie	22
6.2 Bloedstalen	23
6.3 Antibioticatherapie	23
6.3.a Amoxicilline	25
6.3.a.1 Amoxicilline: first dose	25
6.3.a.2 Amoxicilline: <i>steady state dose</i>	25
6.3.b Clavulaanzuur	26
6.3.b.1 Clavulaanzuur: <i>first dose</i>	26
6.3.b.2 Clavulaanzuur: <i>steady state dose</i>	27
6.3.c Piperacilline	27
6.3.c.1 Piperacilline: steady state	27
6.3.d Tazobactam	28
6.3.d.1 Tazobactam: steady state	28
6.4 <i>Target attainment</i> en time above MIC	29
6.5 Amoxicilline-clavulaanzuur klaring.....	30
6.5.a Amoxicillineklaring.....	31
6.5.b Clavulaanzuurklaring.....	32
6.6 Nierfunctiewaarden	33
6.6.a Nierfunctie	33
6.6.b Congruentie tussen eGFR formules.....	34
6.6.b.1 ROC-analyse	34
6.6.b.2 Friedman test.....	35
6.6.b.3 Cohen's κ	36
6.7 Bijwerkingen	37
6.8 Leverwaarden	38
7. DISCUSSIE	39
7.1 Studieverloop.....	39
7.2 <i>Target Attainment</i>	40
7.3 Klaring bij geriatrische patiënten.....	42
7.4 eGFR bij geriatrische patiënten	43
7.5 Bijwerkingen	44
7.6 Beperkingen van de studie	46
8. CONCLUSIE	47
9. REFERENTIES	48
BIJLAGEN	1
Bijlage 1: Screening form.....	1

Bijlage 2: ICF wilsbekwame patiënt	6
Bijlage 3: ICF wilsonbekwame patiënt	14
Bijlage 4: Afnameschema amoxicilline-clavulaanzuur	22
Bijlage 5: Afnameschema piperacilline-tazobactam	22
Bijlage 6: Case report form	23
Bijlage 7: eGFR formules.....	29
Bijlage 8: BMI-classificatie	30
Bijlage 9: Mediane vrije piek- en dalconcentraties.....	30
Bijlage 10: Hepatologische referentiewaarden UZ Gent.....	31
Bijlage 11: Leverwaarden	31

LIJST MET AFKORTINGEN

AB	Antibiotica
AGED	<i>Antibiotic dosing in Geriatric patients at the Emergency Department</i>
AF	Alkalisch fosfatase
Amoxi/clav	Amoxicilline-clavulaanzuur
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CGA	<i>Comprehensive Geriatric Assessment</i>
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
Cp	Plasmaconcentratie
CrCl	Creatinineklaring
CYP450	Cytochroom P450
eGFR	<i>estimated</i> glomerulaire filtratiesnelheid
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
FD	<i>first dose</i>
$f_{T>x}$	Fractie van de tijd dat de concentratie hoger is dan de x
GFR	Glomerulaire filtratiesnelheid
ICF	formulier voor geïnformeerde toestemming
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQR	Interkwartielafstand

MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
mGFR	<i>measured</i> glomerulaire filtratiesnelheid
MIC	Minimaal Inhiberende Concentratie
PBP	Penicilline bindend proteïne
Pip/tazo	Piperacilline-tazobactam
RVT	Rust- en verzorgingstehuis
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product
SS	<i>steady state dose</i>
UZ	Universitair Ziekenhuis
Vd	Verdelingsvolume

2. ABSTRACT

Inleiding: Door de toenemende vergrijzing wordt het uitbouwen van een op wetenschappelijke evidentie gebaseerde geneeskunde voor geriatrische patiënten steeds belangrijker. Huidige doseerschema's van renaal geklaarde β -lactam-antibiotica zijn vaak onvoldoende onderzocht bij geriatrische patiënten en bereiken mogelijk niet het gewenste effect. Deze studie onderzoekt of therapeutische plasmaconcentraties in functie van de $fT > MIC$ van twee frequent gebruikte β -lactam antibiotica worden bereikt bij geriatrische patiënten. De meest frequente bijwerkingen van deze therapieën worden besproken. Tot slot wordt onderzocht hoe de nierfunctie van geriatrische patiënten optimaal kan worden geëvalueerd.

Methode: Dit is een monocentrische, prospectieve, observationele, farmacokinetische studie bij geriatrische patiënten (>75 jaar), opgenomen op de dienst geriatrie van het UZ Gent. Er werden 64 patiënten geïncludeerd die onder intraveneuze therapie met amoxicilline-clavulaanzuur (1000/200 mg om de 4-6 u) of piperacilline-tazobactam (4000/500 mg om de 6 u met verlengde infusie van 3 u) stonden. Bloedstalen werden afgenomen tijdens *first dose* en/of veronderstelde *steady state* omstandigheden. Hierop werden concentratie-bepalingen verricht. Data over bijwerkingen werden verzameld. eGFR formules (Cockcroft-Gault, CKD-EPI creatinine, CKD-EPI cys c 2012 en CKD-EPI *combined* 2012) werden onderling vergeleken aan de hand van verschillende statistische analyses.

Resultaten: Er werden 52 patiënten onder amoxicilline-clavulaanzuur (mediane leeftijd: 87 jaar) en twaalf patiënten onder piperacilline-tazobactam (mediane leeftijd: 85 jaar) geïncludeerd. Tijdens *first dose* werd 50% $fT > targetconcentratie$ bereikt door 62,5% van de patiënten voor amoxicilline (>8mg/l) en door 50% van de patiënten voor clavulaanzuur (>2mg/l) bij therapie met amoxicilline-clavulaanzuur. Tijdens *steady state dose* werd 50% $fT > targetconcentratie$ bereikt door 80,6% van de patiënten voor amoxicilline en door 58,1% van de patiënten voor clavulaanzuur. De target van 50% $fT > targetconcentratie$ voor piperacilline (>16mg/l) en tazobactam (>4mg/l) werd zowel tijdens *first dose* als *steady state dose* door alle patiënten bereikt. De eGFR's berekend op basis van de vier formules verschilden significant van elkaar. Er kon geen superioriteit van een van de formules worden aangetoond. De sterkste correlatie tussen de amoxicillineklaring en een eGFR formule werd zowel in *first dose* ($R^2 = 0,521$) als *steady state dose* ($R^2 = 0,439$) gevonden met de CKD-EPI cys c 2012. De frequentste bijwerkingen waren diarree (34,6% bij amoxicilline-clavulaanzuur en 58,3% bij piperacilline-tazobactam), gastro-intestinale klachten (8,3% bij piperacilline-tazobactam en 11,5% bij amoxicilline-clavulaanzuur) en afwijkende leverwaarden AST, ALT & GGT boven de referentiewaarden (39,3% bij amoxicilline-clavulaanzuur).

Conclusie: De huidige doseerschema's van amoxicilline-clavulaanzuur hebben een matig goede *Target Attainment* voor amoxicilline en clavulaanzuur bij geriatrische patiënten. Zeker tijdens *first dose* is de *Target Attainment* gebrekkig. De huidige doseerschema's van piperacilline-tazobactam hebben daarentegen een adequate *Target Attainment* bij geriatrische patiënten. Daarnaast is er een hoge incidentie van antibiotica geassocieerde bijwerkingen. Tot slot variëren eGFR's sterk afhankelijk van de toegepaste formule. De beste formule kon vooralsnog niet geïdentificeerd worden. De rol van cys c hierin blijft onduidelijk.

3. INLEIDING

3.1 Probleemstelling

Vergrijzing (*ageing*) drukt steeds duidelijker zijn stempel op de Belgische bevolkings-samenstelling. Zo is het aandeel 75-plussers in België al jaren gestaag in opmars. Deze trend lijkt zich door te zetten nu de babyboomgeneratie, die ontstond na de Tweede Wereldoorlog, uit de actieve beroepsbevolking verdwijnt. Tevens neemt de levensverwachting van de Belg ieder jaar toe, terwijl het geboortecijfer net daalt. Dit verklaart de proportionele en absolute toename van het aantal ouderen (1). Momenteel is 8,9% van de Belgische bevolking 75 jaar of ouder (2).

Daarnaast is er ook een fenomeen van "*ageing within ageing*". Zo is er een sterke toename van de alleroudsten. Ouderen tussen 65 en 79 jaar maakten 50 jaar geleden 11,3% van de totale bevolking uit. Heden ten dage is dit aandeel opgelopen tot 13,4%. In de jaren '70 waren 2% van de Belgen 80-89 jaar oud. Voor de 90-99-jarigen lag dit cijfer op amper 0,7%. Vandaag zijn beide percentages respectievelijk tot 4,6% en 1% gegroeid. Het aantal senioren bleef de laatste 50 jaar relatief stabiel gebleven, terwijl de populatie alleroudsten exponentieel is toegenomen (2).

Ageing en *ageing within ageing* hebben een belangrijke impact op de gezondheidszorg (3,4). Toch wordt de gezondheid van een individueel persoon zeker niet enkel door leeftijd bepaald. Er bestaan immers grote interindividuele verschillen tussen ouderen op vlak van zorgafhankelijkheid, morbiditeit, fysieke- en cognitieve capaciteit. Waar het begrip oudere veelal louter gebaseerd is op leeftijd, omvat het begrip geriatrische patiënt deze bredere zorgafhankelijkheid wel (3).

Gezondheidsmedewerkers zullen door eerder genoemde demografische veranderingen steeds vaker met oudere patiënten geconfronteerd worden. Ouderen zijn nu al de belangrijkste consumenten van zorg (4). Zo wordt 30 tot 50% van alle medicatierecepten voorgeschreven aan ouderen (3). Toch blijft de geriatrische patiënt een nobele onbekende binnen de *evidence*

based medicine. Oudere patiënten en patiënten met een uitgesproken leeftijdsgerelateerde zorgnood, worden nog al te vaak uit klinische studies geweerd (5). Dit kan verklaard worden door verschillende elementen. Eerst en vooral is er de heterogeniteit van de oudere populatie die de resultaten zou kunnen afzwakken en de statistische significantie zou kunnen verlagen. Hierdoor zijn onderzoekers mogelijk geneigd om deze populatie uit hun studie te excluseren. Daarnaast is er bij geriatrische patiënten ook een hoger risico op bijwerkingen, interacties, ziekte en sterfte, waardoor ze sneller aan exclusiecriteria voldoen. Economische en praktische bezwaren zijn eveneens beschreven (5).

Er is nood aan op maat gemaakte geneeskunde en zorg voor kwetsbare, geriatrische patiënten. Deze masterproef buigt zich over de vraag of de huidige doseerschema's van amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam, twee frequent gebruikte antibiotica, optimaal afgesteld zijn op de noden van geriatrische patiënten.

3.2 Belang van de studie

Infecties komen vaker voor bij de geriatrische patiënt (3). In verpleeginstellingen wordt een infectie-incidentie gezien van 10 à 20 nieuwe infecties per 100 bewoners per maand. Infecties bij ouderen kennen over het algemeen een ernstiger beloop met zowel een verhoogde morbiditeit als mortaliteit (6). De hogere incidentie en het meer fulminante verloop valt onder meer te verklaren door een verminderde anatomische bescherming en het ontstaan van immunosenescentie. Verschillende onderdelen van de anatomische bescherming worden aangetast bij het toenemen van de leeftijd. Voorbeelden hiervan zijn het kwetsbaarder worden van de huid en de verzwakking van de hoestreflex en slikmechanismen (7). Bij het verouderen vindt ook een verandering plaats in het immuunsysteem. Deze leeftijdsafhankelijke verandering wordt aangeduid met de term immunosenescentie. Zo is er een functioneel verlies van zowel cellulaire als humorale immuniteit (8). Dit alles heeft tot gevolg dat de oudere minder aangepast is aan de strijd tegen potentiële pathogenen. Bovendien speelt het meer frequente contact met de gezondheidssector een rol in de vatbaarheid van de oudere voor infecties (4).

Het infectieus ziektebeeld is sterk leeftijdsafhankelijk. Zo presenteren infecties bij ouderen zich vaak met atypische en minder prominente symptomen. Hierdoor wordt ziekte pas laattijdig herkend en adequaat behandeld (7). Vroegtijdig instellen van de correcte therapie voor een ernstige infectie is nochtans belangrijk op vlak van mortaliteit (9). Een van de zeldzame studies die de geschiktheid van antibiotische therapieën bij geriatrische patiënten met infecties heeft onderzocht, werd uitgevoerd door Haeseker *et al* (10). Deze stelde vast dat binnen een studiepopulatie met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar slechts 65% van de patiënten onder amoxicilline-clavulaanzuur de aanbevolen 40% “*time above MIC*” bereikte, bij bacteriële

Minimaal Inhiberende Concentraties (MIC) van 8mg/l. Bij 35% was er dus sprake van een niet optimale antimicrobiële behandeling. Het effect op de harde eindpunten was evenwel minder duidelijk (10).

3.3 De geriatrische patiënt

De combinatie van een hogere leeftijd met een grotere zorgafhankelijkheid kenmerkt het unieke profiel van de geriatrische patiënt. Allereerst komt een algemene beschouwing van het begrip 'geriatrische patiënt' aan bod. Hierbij wordt ingegaan op de risicofactoren en de problemen waarmee de geriatrische patiënt wordt geconfronteerd. Daarna worden de effecten van de geriatrische kenmerken op de farmacokinetiek en -dynamiek besproken.

3.3.a Kenmerken en zorguitdagingen

Gezondheidsproblemen van de geriatrische patiënt zijn veelal chronisch. Deze gezondheidsproblemen kunnen zowel veroorzaakt als gecompliceerd worden door de aanwezigheid van comorbiditeiten (3). Meer dan 70% van de 75-plussers heeft drie of meer chronische aandoeningen (11). Frequente comorbiditeiten als hypertensie, diabetes mellitus type 2 en chronische nierinsufficiëntie kunnen door hun effect op de renale functie mogelijk een verandering in de klaring van β -lactam-antibiotica teweegbrengen. Bovendien zijn de aandoeningen van de geriatrische patiënt vaak geen welomschreven entiteiten. Een voorbeeld hiervan is het *frailty*-syndroom (11).

Frailty is het veel voorkomende geriatrisch syndroom van ouderdomsgerelateerde kwetsbaarheid. Het is het gelijktijdig optreden van leeftijdsgebonden aandoeningen die zorgen voor structurele en functionele achteruitgang. Voorbeelden van dergelijke aandoeningen zijn spierzwakte, osteoporose, verminderde immuniteit en vertraagde wondgenezing (12). Het mechanisme achter *frailty* is vooralsnog niet volledig opgehelderd. Er wordt geopperd dat *frailty* kan worden gezien als een toestand van continue, laaggradige inflammatie. Deze inflammatie is het gevolg van de ongepaste vrijstelling van pro-inflammatoire cytokines (CRP, IL-6, TNF- α) door het senescente immuunsysteem als antwoord op interne en externe stressoren (3). *Frailty* zorgt voor een verminderde weerbaarheid waardoor uiteindelijk de onafhankelijkheid van de persoon in gevaar komt (12).

3.3.b Effecten op farmacokinetiek en -dynamiek

De werking van een geneesmiddel wordt bepaald door het geheel van farmacokinetiek en -dynamiek (13). Beide fenomenen worden beïnvloed door de veranderingen die kunnen

optreden bij veroudering en ziekte. De geriatrische patiënt wordt bijgevolg gekenmerkt door een farmacokinetiek en -dynamiek die sterk afwijken van de jongere populatie (3,14). Wel is er een sterke interindividuele variabiliteit in deze afwijkingen waardoor voorzichtigheid bij interpretatie aangewezen is. Hierdoor is de '*one-dose-fits-all*' aanpak die bij antibioticatherapie vaak wordt gehanteerd, nefast voor deze patiënten (14). Aangezien er weinig evidentie is omtrent leeftijdsgerelateerde dosisaanpassing wordt tot op heden nog steeds de standaard dosering toegediend. De Samenvatting van Kenmerken van Product (SKP) van beide studie-antibiotica, amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam, vermeldt dat er geen dosisaanpassing nodig is op basis van hogere leeftijd (15,16).

3.3.b.1 Farmacokinetiek

Farmacokinetiek bestudeert de concentratie van het antibioticum in het lichaam in functie van de tijd. Dit wordt bepaald door vier processen: absorptie, distributie, metabolisatie en eliminatie. Verschillen in farmacokinetische processen zorgen voor een grote interindividuele variabiliteit op vlak van geneesmiddelconcentraties (13).

Absorptie

Gastro-intestinale veranderingen bij geriatrische patiënten spelen een rol in de gewijzigde absorptie van orale farmaca (9). Het heeft echter geen invloed op de concentraties van intraveneus toegediende farmaca, aangezien de biodisponibiliteit van een intraveneus farmacon steeds 100% is (13).

Distributie

Bij het verouderen verandert de lichaamssamenstelling. Door een progressieve afname van het totale lichaamswater neemt het verdelingsvolume (V_d) van hydrofiële farmaca zoals β -lactam-antibiotica veelal af bij ouderen. Door dit verminderde verdelingsvolume neemt de plasmaconcentratie (C_p) van het farmacon toe ($V_d \sim 1/C_p$) (9).

Een fractie van de antibiotica is inactief in het bloed door binding aan plasmaproteïnen (13). Spiegels van plasmaproteïnen kunnen wijzigen in de loop van het verouderingsproces. Deze veranderingen zijn vooral toe te schrijven aan leeftijdsgebonden verschijnselen zoals nierinsufficiëntie en malnutritie (17-19). Albumine is een voorbeeld van een plasmaproteïne waarvan de concentratie wijzigt (9). De laaggradige inflammatie bij de geriatrische patiënt speelt hierin een belangrijkere rol dan de ingekrompen leverfunctie (20). Daarnaast kan het ziekteproces eveneens een invloed hebben. Zo kan er interactie optreden tussen acute fase eiwitten en het farmacon (17). Bovengenoemde zaken dragen bij aan een gewijzigde fractie vrij, farmacologisch actief geneesmiddel (9,13).

Metabolisatie

Samen met eliminatie zorgt metabolisatie voor de klaring van farmaca uit het lichaam. Metabolisatiereacties vinden plaats onder invloed van enzymen die hoofdzakelijk in de lever aanwezig zijn (13). Door een verlaagde leverfunctie en leverdoorbloeding bij ouderen kan de metabolisatie van farmaca bijgevolg verminderd zijn. De metabolisatiereacties die doorgaan in de lever kunnen ingedeeld worden in twee vormen, meer specifiek fase-1 en fase-2 reacties. Vooral de cytochroom P450 (CYP450) afhankelijke fase-1 reacties worden beïnvloed door veroudering (17). Mangoni *et al.* hebben aangetoond dat deze pathway indirect door nierfunctie beïnvloed kan worden (18). Zo kan nierfalen leiden tot een verminderde genexpressie van het cytochroom P450 systeem (18).

Amoxicilline ondergaat slechts een beperkte metabolisatie. Maximaal 25% van het antibioticum wordt via de lever gemetaboliseerd tot penicilloïnezuur (15). Deze inactieve metaboliet wordt renaal geklaard (15). Penicilline derivaten, zoals penicilloïnezuur, zijn de belangrijkste antigenische determinanten voor het ontwikkelen van hypersensitiviteitsreacties tegen amoxicilline. Dit organische zuur kan immers een immuunrespons uitlokken door als een haptene aan serumeiwitten te binden (21). De metabolisatiegraad van clavulaanzuur is hoger. Clavulaanzuur wordt extensief (50-60%) hepatisch gemetaboliseerd (22). De metabolieten worden vervolgens zowel via urine, faeces als uitgedemde lucht uit het lichaam verwijderd (15). Piperacilline en tazobactam worden slechts in beperkte mate omgezet tot metabolieten met weinig tot geen biologische activiteit (16).

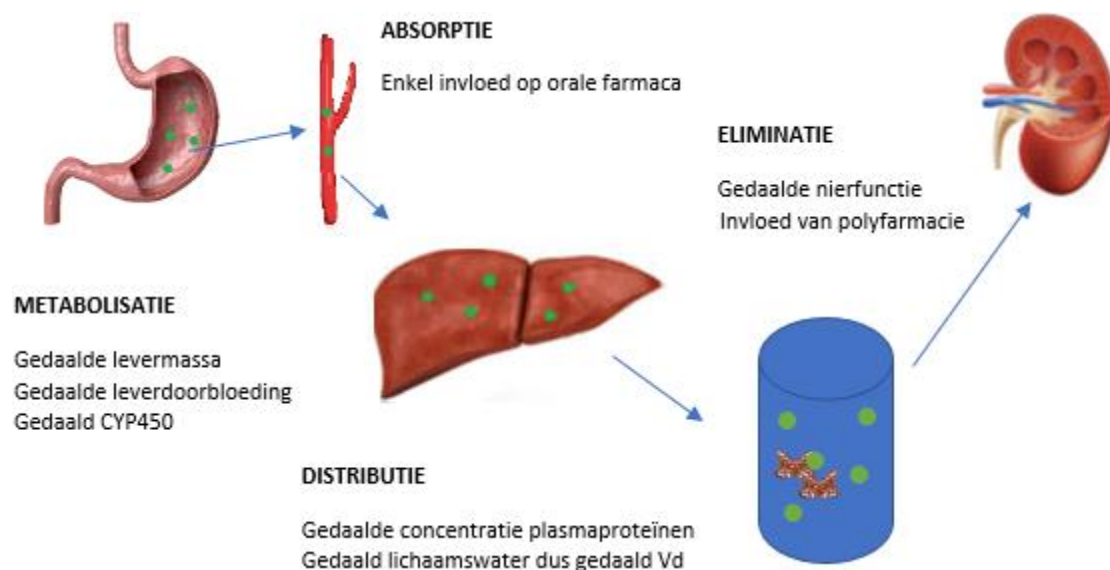
Eliminatie

β -lactam-antibiotica worden hoofdzakelijk renaal geëlimineerd. Zo komt 50 tot 85% van de amoxicilline ongewijzigd in de urine terecht (15). Het aandeel clavulaanzuur dat ongewijzigd in de urine terechtkomt, bedraagt 40 tot 50%. Clavulaanzuur ondergaat immers een meer extensieve metabolisatie dan amoxicilline (22). Bij piperacilline en tazobactam komt respectievelijk 68% en 80% van de dosis onveranderd in de urine terecht (16). Daarnaast wordt piperacilline-tazobactam ook beperkt (0,7% voor piperacilline en 0,2% voor tazobactam) hepatobiliair geëlimineerd, niettegenstaande heeft het een plaats in de behandeling van galweg- en galblaasinfecties (16,23).

De nierfunctie is bij veel ouderen verminderd. In de periode tussen de jongvolwassenheid en de leeftijd van 70 tot 75 jaar neemt het aantal functionele nefronen af met meer dan 50%. Dit gebeurt onder invloed van verschillende processen, waarvan nefrosclerose het belangrijkste is. Op macroscopische schaal kan er bij ouderen een inkrimping van het niervolume worden gezien (24). Verder vermindert ook de renale doorbloeding met de leeftijd. Dit alles zorgt voor een gereduceerde nierfunctie bij ouderen (25). Uit onderzoek van Denic *et al.* blijkt dat de

glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), een maat voor de nierfunctie, daalt met gemiddeld 6,3ml/min/1,73m² per decennium (24). Ouderen hebben bijgevolg een veel kleinere renale reserve die kan worden aangesproken in geval van verhoogde filtratienood of acute nierziekte (24). Sommige geneesmiddelen kunnen omwille van hun nefrotoxiciteit bijdragen aan een reductie van de nierfunctie. Het uitgesproken geneesmiddelengebruik van ouderen maakt hen hiervoor meer *at risk* (7). Geneesmiddelen kunnen ook op andere manieren de eliminatie-fase beïnvloeden. Zo kan probenecid, een middel tegen jicht, de renale excretie van de studie-antibiotica compromitteren (15,16).

Kortom kan het vermogen van de nier om stoffen te excreteren flink aangetast zijn bij de geriatrische patiënt. Dit kan leiden tot de accumulatie van renaal geklaarde stoffen die herhaald worden toegediend. Een verminderd excretievermogen heeft als voordeel dat therapeutische concentraties worden bereikt met een lagere dosis. Nierinsufficiëntie heeft echter als belangrijk risico een verhoogde kans op toxiciteit en bijwerkingen van het antibioticum door het overschrijden van de toxische concentratiedrempel (25).



Figuur 1: Overzicht van de 4 farmacokinetische processen (7,9,13,17-19,24). Vd=Verdelingsvolume, CYP450=Cytochroom P450.

3.3.b.2 Farmacodynamiek

Farmacodynamiek bestudeert de relatie tussen de plasmaconcentratie van het antibioticum en zijn therapeutische en farmacologische effecten, waaronder de bacteriostatische en bactericide werking van het antibioticum (25).

Therapeutische effecten

Een hulpmiddel bij het evalueren van het antibiotisch effect is de MIC. Dit is de minimale concentratie antibioticum die nodig is om de groei van het specifieke micro-organisme te inhiberen. Bij de antibiotherapie moet aldus gestreefd worden naar een concentratie van het antibioticum boven de MIC ter hoogte van de infectieplaats (13).

β -lactam-antibiotica kennen een '*time-dependent killing*'. Dit houdt in dat het klinisch succes van deze middelen afhankelijk is van de fractie van de tijd dat de concentratie hoger is dan de MIC ($f_t > \text{MIC}$) (25). De meest optimale *target* van een adequate therapie met β -lactam-antibiotica is nog niet gekend, maar er wordt vermoed dat de plasmaconcentratie van het antibioticum zich gedurende minstens 50% van de tijd boven de MIC moet bevinden (50% $f_t > \text{MIC}$). Een concentratie die zich 100% van het dosisinterval boven de MIC bevindt (100% $f_t > \text{MIC}$), zou een nog betere *outcome* kunnen hebben (26). De minimale *target* waarbij een maximaal antibiotisch effect wordt bereikt, is echter 50% $f_t > \text{MIC}$ (26). Het is bekend dat het bereiken van deze minimale *targets* bij kwetsbare patiëntengroepen niet altijd vanzelfsprekend is (26). In de studie van Roberts *et al.* haalde 16% van een groep ernstig zieke patiënten (mediane leeftijd 60 jaar IQR:48-74) de minimale *target* niet (14). Onderzoek naar de *Target Attainment* bij een andere kwetsbare groep, de geriatrische patiënten, is dus aangewezen.

Om de tijdsduur boven de MIC te maximaliseren worden β -lactam-antibiotica preferentieel in frequente, kleine doses of via continu infuus gegeven (25). De piekconcentratie boven de MIC is immers van ondergeschikt belang bij β -lactam-antibiotica (27). De toediening van een β -lactam-antibioticum via continu infuus geniet de voorkeur boven toediening via intermittente bolus (19). Omwille van de instabiliteit van amoxicilline bij kamertemperatuur is toediening van amoxicilline-clavulaanzuur via continu infuus evenwel niet aangeraden (10).

Ongewenste effecten

Antibioticatherapie kan gepaard gaan met heel wat ongewenste effecten (13). Voorbeelden hiervan zijn resistentievorming en verstoring van het eigen microbioom (7). Resistente micro-organismen ontstaan makkelijker bij geriatrische patiënten. Dit kan worden verklaard door verschillende factoren. Allereerst worden geriatrische patiënten vaker blootgesteld aan nosocomiale kiemen door hun frequente contact met zorginstellingen (9). Ten tweede hebben ze regelmatig infecties waarvoor herhaaldelijke antimicrobiële behandelingen nodig zijn (28). Daarnaast is er vaker een gebrekkige *compliance* bij de geriatrische patiënt (29). Tot slot wordt infectie bij een ouder persoon dikwijls behandeld als een gecompliceerd ziekteverloop waarbij sneller gekozen wordt voor een breed spectrum antibioticum (6,28). Resistentie tegen deze belangrijke farmaca wordt op die manier in de hand gewerkt (28,30). Een op punt gestelde antibioticabehandeling is een krachtig wapen in de strijd tegen resistentievorming. Zeker bij

ouderen, die een aanzienlijk reservoir voor resistentie vormen, is dit een impactvolle maatregel (9). Desalniettemin vonden Ellis *et al.* dat bij 21,1% van de ouderen met nood aan antibiotica, een ongepaste therapie werd ingesteld (30).

Naast het optreden van resistentie zijn geneesmiddelenbijwerkingen een negatief gevolg van antibioticatherapie. Eerst en vooral zijn geriatrische patiënten extra vatbaar om bijwerkingen van medicatie te ontwikkelen. Zo komen neveneffecten van medicatie twee tot drie maal vaker voor bij ouderen (9). Bovendien vormen geriatrische patiënten een kwetsbare groep waarin deze bijwerkingen heel fulminant tot uiting kunnen komen. Zo zal een antibiotica geassocieerde diarree een grotere impact hebben op een geriatrische patiënt met afgenomen mobiliteit, incontinentie en verminderde vochtinname dan op een gezonde jongere (31).

De prevalentie van bijwerkingen in de gevorderde leeftijdscategorieën wordt vaak onderschat (32). Bijwerkingen worden regelmatig ten onrechte aanzien als ouderdomsgerelateerde kwalen (32). Polyfarmacie en comorbiditeiten zijn frequent bij ouderen en belemmeren de identificatie van bijwerkingen. Zo maakt polyfarmacie het moeilijk om de bijwerking te linken aan het causale geneesmiddel. Daarnaast kunnen bijwerkingen verkeerdelijk geïnterpreteerd worden als klachten die passen bij de aanwezige comorbiditeiten. Kortom kan er worden besloten dat bijwerkingen van geneesmiddelen een belangrijke bron van morbiditeit vormen bij de geriatrische patiënt (6,7). De kosten die hieraan verbonden zijn, houden een aanzienlijke financiële belasting op de gezondheidszorg in. Van alle hospitalisaties van oudere patiënten zou 6 tot 12% te wijten zijn aan bijwerkingen van geneesmiddelen. Vooral de meest kwetsbare ouderen lopen het risico om hierdoor getroffen te worden (33).

3.4 β -lactam-antibiotica

In 2017 bedroeg de mediane consumptie van systemische antibiotica op geriatrische diensten van Belgische ziekenhuizen 537 dagdosissen per 1000 patiëntendagen. Meer dan een derde hiervan was een combinatie van een penicilline met een aanvulling zoals een β -lactamase inhibitor. β -lactam-antibiotica vormen het belangrijkste aandeel van de antibiotische therapie in Belgische ziekenhuizen (34).

β -lactam-antibiotica bezitten hun bactericide werking door inhibitie van de celwandsynthese. Peptidoglycanen, die een belangrijke structurele component van de bacteriële celwand vormen, worden aan elkaar gekoppeld door onder meer penicilline bindende proteïnen (PBP's). Door middel van een β -lactamring binden β -lactam-antibiotica irreversibel aan deze PBP's. Onder invloed hiervan wordt de celwandsynthese geremd en ontstaat lysis van de cel. Steeds meer bacteriën verwerven resistentie aan dit mechanisme door ontwikkeling van de capaciteit om de β -lactamring te openen met behulp van een β -lactamase.

Om dit resistentiemechanisme te omzeilen en aldus een breder spectrum aan bacteriën in te dekken, kan het noodzakelijk zijn een β -lactamase-inhibitor zoals clavulaanzuur of tazobactam toe te voegen aan het β -lactam-antibioticum. Er zijn echter bacteriën met β -lactamasen die niet gevoelig zijn aan de toegevoegde β -lactamase-inhibitor. Daarnaast kan een verandering van de PBP-structuur een manier zijn waarop een bacterie resistentie ontwikkelt. Zo kan de affiniteit van het antibioticum aan zijn bindingsplaats worden verlaagd. Tot slot kunnen bacteriën ook resistent worden door het impermeabel maken van hun membraan of een opregulatie van hun effluxpomp-activiteit (35).

Wat volgt is een beknopte bespreking van amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam.

3.4.a Amoxicilline-clavulaanzuur

Amoxicilline is een aminopenicilline dat in combinatie met clavulaanzuur behoort tot de klasse van de β -lactam/ β -lactamase-inhibitoren (36). De combinatie van amoxicilline met een β -lactamase-inhibitor zoals clavulaanzuur is het frequentst gebruikte antibioticum in Belgische ziekenhuizen (34).

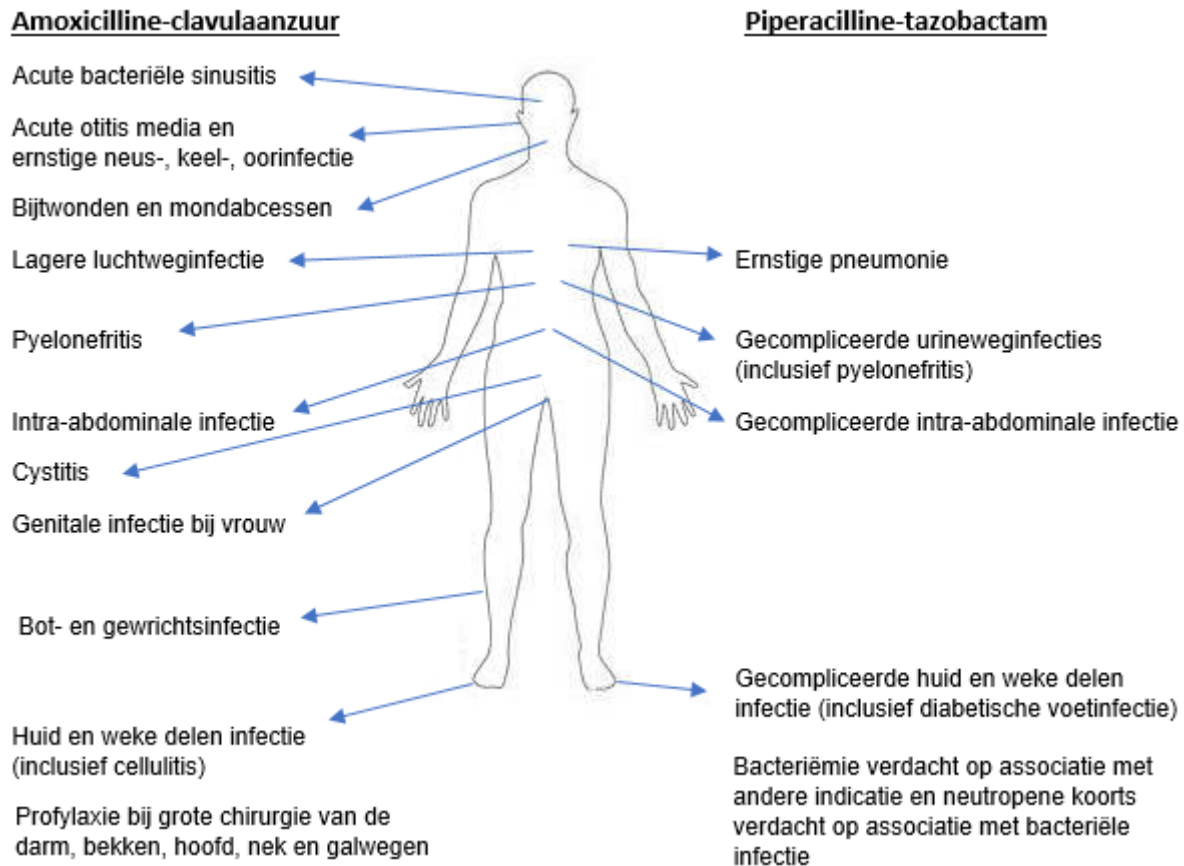
Bij een pneumonie met hospitalisatie op de dienst geriatrie vormt amoxicilline-clavulaanzuur volgens de richtlijnen de eerste keuze behandeling (7). Een overzicht van de overige indicaties voor amoxicilline-clavulaanzuur zijn terug te vinden in figuur 2. Veel gram-negatieve bacteriën waaronder de frequent voorkomende *E. coli* en *P. mirabilis* worden ingedekt door amoxicilline-clavulaanzuur. Hiernaast zijn ook bepaalde gram-positieve bacteriën gevoelig voor amoxicilline-clavulaanzuur (15). Amoxicilline-clavulaanzuur kan zowel via orale als parenterale weg worden toegediend (15).

3.4.b Piperacilline-tazobactam

Piperacilline is een ureidopenicilline dat in combinatie met tazobactam behoort tot de klasse van de β -lactam/ β -lactamase-inhibitoren (29). Piperacilline met een β -lactamase-inhibitor zoals tazobactam is het antibioticum dat tegenwoordig zowel relatief als absoluut de sterkste toename kent in gebruik binnen Belgische ziekenhuizen. In 2017 bedroeg de consumptie hiervan 35 dagdosissen per 1000 patiëntendagen. Dit stemt overeen met 5,7% van het totale gebruik van systemische antibiotica in Belgische ziekenhuizen (34).

Een overzicht van de indicaties voor piperacilline-tazobactam zijn terug te vinden in figuur 2. Veel gram-negatieve bacteriën waaronder de frequent voorkomende *E. coli* en *K. pneumoniae* worden ingedekt door piperacilline-tazobactam. Hiernaast zijn ook bepaalde gram-positieve

bacteriën gevoelig voor piperacilline-tazobactam (16). Piperacilline-tazobactam kan enkel via parenterale weg worden toegediend (16).



Figuur 2: Indicaties van amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam (15,16,36,39).

3.5 Bijwerkingen van β -lactam-antibiotica

Antibiotica vormen een belangrijke oorzaak van bijwerkingen. Zo zijn antibiotica de tweede meest frequente oorzaak van bijwerkingen op de spoedgevallendienst. Tot 20% van alle bijwerkingen vinden hun etiologie in antibioticatherapie. Hiervan wordt 15% veroorzaakt door een ongeschikte dosering (28). Aangezien de incidentie van bijwerkingen toeneemt met de leeftijd, is zeker bij ouderen een correcte dosering noodzakelijk (9).

Het niet-frequent optreden van ernstige bijwerkingen in combinatie met een brede toxisch/therapeutische marge maakt de β -lactam-antibiotica relatief veilig in gebruik (19). Door het uitgebreide gebruik van β -lactam-antibiotica kunnen de geassocieerde bijwerkingen in absolute aantallen toch vaak voorkomen (34). Een aantal van deze bijwerkingen, vooral neurotoxiciteit en neurologische symptomen, zouden frequenter voorkomen bij hogere plasmaconcentraties (37). Tezelfdertijd vertalen deze hogere concentraties zich niet noodzakelijk in meer therapeutische winst (27).

Zowel de intrinsieke bijwerkingen als de geneesmiddeleninteracties van beide studie-antibiotica worden kort besproken.

3.5.a Bijwerkingen intrinsiek aan het gebruikte antibioticum

Zeer vaak (>10%)	Diarree
Vaak (1-10%)	Gastro-intestinale last (o.a. nausea, braken, flatulentie, meteorisme, anorexie), candidiasis van huid en mucosae, urticaria
Soms (0,1-10%)	Duizeligheid, hoofdpijn, superinfecties en kolonisatie met resistente organismen, voorbijgaande stijging leverenzymen
Zelden (0,01-0,1%)	Hepatitis, cholestatische icterus, acute interstitiële nefritis, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse
Zeer zelden (<0,01%)	Pseudomembraneuze colitis

Tabel 1: Bijwerkingen bij therapie met amoxicilline-clavulaanzuur (36).

De frequentste bijwerking van β -lactam-antibiotica is diarree (36). Bij ouderen is de impact van diarree op de levenskwaliteit groot omwille van hun risico op dehydratie en malnutritie (31). Daarnaast kan amoxicilline-clavulaanzuur hepatocellulaire-cholestatische schade aan de lever veroorzaken. Deze bijwerking zou frequenter voorkomen bij oudere mannen (25). De hepatocellulaire-cholestatische schade kenmerkt zich door een afwijkend leverpanel (38).

Zeer vaak (>10%)	Diarree
Vaak (1-10%)	Gastro-intestinale last (o.a. nausea, braken, obstipatie), hoofdpijn, slapeloosheid, gestegen leverenzymen (AST, ALT, AF), verlengde bloedingstijd, candida superinfectie
Soms (0,1-10%)	Hypokaliëmie, hypoglycemie, hypotensie, stomatitis, icterus, urticaria
Zelden (0,01-0,1%)	Hepatitis, tubulo-interstitiële nefritis, pseudomembraneuze colitis
Zeer zelden (<0,01%)	Stevens-Johnson syndroom

Tabel 2: Bijwerkingen bij therapie met piperacilline-tazobactam (39). AST=Aspartaat-aminotransferase, ALT=Alanine-aminotransferase, AF=Alkalisch fosfatase.

Dikwijls kunnen veel voorkomende neurologische bijwerkingen van piperacilline-tazobactam als slapeloosheid en hoofdpijn maar moeilijk onderscheiden worden van symptomen passend bij een dementiesyndroom (7) . Het toont aan dat de differentiatie tussen een antibioticum-geïnduceerde bijwerking en een recidief van een reeds langer bestaande kwaal niet altijd eenvoudig is (6).

Eenzelfde probleem wordt gezien voor gastro-intestinale klachten bij ouderen. Chronische diarree zou bij 14,2% van de in de gemeenschap wonende ouderen voorkomen (40). Dit cijfer ligt vermoedelijk hoger in woonzorgcentra en rust- en verzorgingstehuizen (RVT) (41).

3.5.b Bijwerkingen als gevolg van interacties met andere medicatie

Naast de bijwerkingen intrinsiek aan de β -lactam-antibiotica zijn er ook een aantal interacties beschreven tussen de studie-antibiotica en bepaalde farmaca. Het simultaan innemen met andere farmaca kan namelijk aanleiding geven tot een veranderde farmacokinetiek en/of -dynamiek (15,16).

Belgische RVT-bewoners hebben met een gemiddelde consumptie van acht geneesmiddelen per dag een uitgesproken profiel van polyfarmacie (42). Nobili *et al.* vonden dat meer dan de helft van gehospitaliseerde ouderen bij opname minstens vijf geneesmiddelen gebruikten (43). Dit leidt tot een verhoogde kans op de aanwezigheid van geneesmiddeleninteracties (5).

Interacties waarbij extra waakzaamheid geboden is, treden op met methotrexaat (een immunosuppressivum) en orale contraceptiva. De β -lactam-antibiotica kunnen in competitie gaan met methotrexaat voor tubulaire secretie. Hierdoor stijgt de methotrexaat serumspiegel, waardoor bijwerkingen frequenter optreden. Orale contraceptiva zijn niet relevant bij geriatrische patiënten (44).

Andere geneesmiddeleninteracties treden op met onder meer anti-jichtmedicatie. Zo kan gelijktijdig gebruik van allopurinol met amoxicilline-clavulaanzuur allergische huidreacties uitlokken (44). Probenecid kan dan weer tot een verstoring van de renale tubulaire secretie van amoxicilline leiden (15). Tot slot zijn er ook interacties beschreven met vitamine K-antagonisten. Er zijn verschillende antibiotica in staat om de *International Normalized Ratio* (INR) te verhogen. β -lactam-antibiotica doen dit door de vitamine K productie van de darmflora te verminderen. Bij concomitant gebruik met vitamine K antagonist kan de anticoagulerende werking van deze geneesmiddelen aldus versterkt worden (28).

3.6 Nierfunctie en belang van cystatine C

Meer dan de helft van de 75-plussers zou aan één of andere vorm van nierziekte lijden (45). Bij het gebruik van renaal geklaarde farmaca is bij ouderen een goede evaluatie en monitoring van de nierfunctie daarom essentieel om farmacotherapeutische fouten te vermijden (46).

Hoewel nierfunctie niet enkel uit filtratie bestaat, wordt ze klassiek ingeschat met behulp van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). Een correcte inschatting van de GFR is cruciaal om de huidige doseerschema's te evalueren (47). Idealiter wordt de GFR gemeten en niet berekend aan de hand van een formule. De gemeten GFR (mGFR) kan worden bepaald uit de klaring van een intraveneus toegediende filtratiemerker zoals Cr-EDTA of inuline (48). Deze filtratiemerker is een biologisch inerte stof die exclusief wordt geklaard door glomerulaire filtratie. Ze wordt niet tubulair geabsorbeerd, noch gesecreteerd. Een mGFR-bepaling is echter weinig praktisch omwille van de invasiviteit, complexiteit en hoge kost (49).

Een alternatief om de mGFR te bepalen is de creatinineklaring (CrCl). De CrCl wordt bij voorkeur bepaald op een bloedstaal, een urinestaal en een 24-uurscollectie urine (48). Creatinine is een endogene stof die relatief constant in het lichaam wordt aangemaakt. Creatinine wordt volledig glomerulair gefilterd. In tegenstelling tot de filtratiemerkers wordt creatinine wel beperkt tubulair gesecreteerd. Deze tubulaire secretie kan een overschatting geven van de renale functie, zeker wanneer de renale functie eerder gering is. Door het tijdsintensieve karakter van de CrCl is deze techniek echter minder bruikbaar in de dagelijkse praktijk (48). Daarom wordt meestal gebruik gemaakt van een schatting gebaseerd op formules die de mGFR benaderen, de *estimated* GFR (eGFR) (48). Idealiter wordt een endogene biomarker gebruikt die constant geproduceerd en volledig glomerulair gefiltreerd wordt zonder secretie of absorptie te ondergaan. Aangezien deze optimale biomarker vooralsnog niet bekend is, worden alternatieven gebruikt (50). Enerzijds is er de formule volgens Cockcroft-Gault die een inschatting geeft van de creatinineklaring (48). Anderzijds bestaan de CKD-EPI creatinine en MDRD formules, die eveneens op de biomarker serumcreatinine zijn gebaseerd. Hierbij is de CKD-EPI formule nauwkeuriger dan de MDRD formule (47). De MDRD formule wordt daarom niet verder bestudeerd in deze masterproef.

Er zijn een aantal beperkingen aan de biomarker creatinine (48). Serumcreatinine kan bij ouderen worden beïnvloed door onder meer een veranderde spiermassa, gebrekkige eiwitname, hyperglycemie, volumestatus en het gebruik van bepaalde farmaca (47,51). Het gebruik van de biomarker creatinine is daardoor minder betrouwbaar om de nierfunctie te bepalen bij geriatrische patiënten en kan tot een overschatting van de eGFR leiden. Geen enkele van de eerder genoemde klassieke formules is ontwikkeld voor ouderen. Zo is

de CKD-EPI creatinine formule ontwikkeld op basis van een cohorte met slechts 4% van de patiënten ouder dan 70 jaar (46).

Er worden alternatieve biomerkers naar voor geschoven als aanvulling of vervanging van serumcreatinine. Een veelbelovende biomarker is cystatine c (47). Het eiwit cystatine c is een cysteïne protease inhibitor die door alle gekernde cellen van het menselijk lichaam geproduceerd wordt. Dit proteïne wordt volledig glomerulair gefiltreerd (51). Terwijl creatinine deels wordt gesecreteerd, is dit niet het geval voor cystatine c. Hierdoor kan een overschatting van de eGFR vermeden worden (46,51). Bovendien oefenen leeftijd, ras, geslacht en spiermassa een minder grote invloed uit op de plasmaconcentratie van cystatine c dan op die van creatinine (47). Daartegenover staat wel dat dit eiwit door enkele andere factoren kan worden beïnvloed zoals schildklierlijden, roken, inflammatie en cardiovasculaire aandoeningen (46). Een eGFR gebaseerd op cystatine c zou een meerwaarde kunnen betekenen bij de opvolging van de serumconcentraties van renaal geklaarde antibiotica bij ouderen (50).

De bepaling van cystatine c brengt een hogere financiële kost met zich mee in vergelijking met de bepaling van serumcreatinine. Bepalingen van creatinine worden vaker uitgevoerd dan die van cystatine c, waardoor de kostprijs van een creatinemeting vooralsnog lager is (47).

In de pediatrie wordt al geruime tijd gebruik gemaakt van de *updated Schwartz combined equation*. Dit is een formule die gebaseerd is op zowel creatinine als cystatine c. Deze eGFR volgens Schwartz bleek bij een deel van de pediatrie patiënten superieur aan de op een enkele biomarker gebaseerde eGFR formules (52). Er zijn parallellen tussen pediatrie en geriatrische patiënten op vlak van bijvoorbeeld nierfunctie en spiermassa (47,52). Mogelijk vormt een formule gebaseerd op beide filtratiemerkers, zoals de CKD-EPI *combined 2012* formule, ook bij de geriatrische patiënt een meerwaarde (46).

In de praktijk frequent gebruikte eGFR formules zijn de Cockcroft-Gault formule en de CKD-EPI creatinine formule (47). Alternatieven op basis van de biomarker cystatine c zijn CKD-EPI *cys c 2012* en CKD-EPI *combined 2012*. Mogelijk is een op cystatine c gebaseerde formule beter geschikt voor gebruik bij geriatrische patiënten (46). Identificatie van de meest geschikte formule kan bijdragen aan de vroegtijdige detectie van patiënten met nierfunctieverlies die onder de huidige standaardformules niet als dusdanig worden herkend. Zo kunnen tijdig renoprotectieve maatregelen worden ingesteld en complicaties worden vermeden. Daarnaast kan een aanpassing van het medicatieschema van renaal geklaarde geneesmiddelen worden doorgevoerd (50). Voor patiënten met een gedaalde nierfunctie bestaan immers aangepaste amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam doseerschema's (15,16).

4. DOELSTELLINGEN

De mate waarin de huidige standaard doseerschema's van twee frequent gebruikte β -lactam-antibiotica: amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam geëxtrapoleerd kunnen worden naar een kwetsbare, geriatrische populatie is vooralsnog onduidelijk. De primaire focus van deze studie is onderzoeken of de farmacokinetische doelstellingen bij de geriatrische populatie worden behaald onder de huidige doseerschema's. Concreet houdt dit in dat zal worden nagegaan of therapeutische plasmaconcentraties bereikt worden en of dit gepaard gaat met een hogere incidentie aan bijwerkingen dan bij de jongere populatie. Een cruciale parameter om rekening mee te houden bij het instellen van een gepaste therapie is de nierfunctie. Deze studie heeft daarom als secundaire focus vier vaak gebruikte eGFR formules te vergelijken in een poging de meest optimale formule voor gebruik binnen de geriatrische geneeskunde te identificeren.

5. METHODOLOGIE

5.1 Studie-opzet

Deze masterproef maakt gebruik van data die verworven werden voor de AGED-studie (*Antibiotic dosing in Geriatric patients at the Emergency Department*). De AGED-studie is een monocentrische, prospectieve, observationele, farmacokinetische studie. Ze onderzoekt de geschiktheid van de huidige intraveneuze doseerschema's van Amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam bij geriatrische patiënten (≥ 75 jaar). De AGED-studie werd in januari 2018 door het ethisch comité goedgekeurd. Klinische gegevens en stalen van 64 studiedeelnemers onder therapie met amoxicilline-clavulaanzuur ($n=52$) en piperacilline-tazobactam ($n=12$) werden geanalyseerd.

Studiedeelnemers werden geïnccludeerd op de dienst spoedgevallen en op de dienst geriatrie van het Universitair Ziekenhuis (UZ) Gent in de periode van 30 april 2018 tot 28 september 2020. Aan patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria en tezelfdertijd niet uitgesloten konden worden op basis van exclusiecriteria, werd gevraagd om deel te nemen aan de AGED-studie. De criteria kunnen geraadpleegd worden in het *screening form* (bijlage 1). Een ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) werd verkregen van de wilsbekwame patiënt of de wettelijke vertegenwoordiger indien het een wilsonbekwame patiënt betrof. De ICF-documenten voor wilsbekwame en wilsonbekwame deelnemers werden toegevoegd in respectievelijk bijlage 2 en bijlage 3.

5.2 Antibioticoediening

Antibiotica werden intraveneus toegediend in 50ml NaCl 0,9% (Ecoflac®) door middel van een spuitpomp. Zo was er minimale variatie qua inlooptijd tussen de verschillende patiënten.

5.2.1 Amoxicilline-clavulaanzuur

Amoxicilline-clavulaanzuur werd intraveneus toegediend over 30 minuten. Conform de richtlijnen van het UZ Gent bedroeg de dosis 4x1000mg/200mg (n=51). Deze richtlijn komt overeen met de Europese aanbeveling van *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) (53). Voor een aantal specifieke infecties wordt een behandelingsschema van 6x1000mg/200mg gehanteerd (n=1) (10). Volgens de SKP van amoxicilline-clavulaanzuur 1000/200mg is een dosisaanpassing voor gestoorde nierfunctie aangewezen bij een GFR < 30ml/min (15).

5.2.2 Piperacilline-tazobactam

Voor piperacilline-tazobactam werd een doseerschema van 4000mg/500mg om de 6 (n= 11) tot 8 (n=1) uur gehanteerd. Bij opstart van therapie werd een ladingsdosis gebruikt. Deze ladingsdosis bestond uit 4000mg/500mg met een infusietijd van 30 minuten. Dit was eveneens conform de Europese aanbeveling van EUCAST (53). Volgens de SKP van piperacilline-tazobactam 4000/500mg is een dosisaanpassing voor gestoorde nierfunctie aangewezen bij een GFR < 40ml/min (16).

5.3 Datacollectie

5.3.a Inclusies en staalnames

Twee masterstudenten geneeskunde stonden in voor de datacollectie in het kader van hun masterproef. Ze werden hierin bijgestaan door een studieverpleegkundige van het UZ Gent. Voor inclusies op de dienst Spoedgevallen werd een voltijdse wachtdienst georganiseerd door deze masterstudenten. De dienst geriatrie werd op dagelijkse basis bezocht met het oog op nieuwe inclusies.

Bij inclusie van een patiënt werd contralateraal aan de arm waarin de standaardinfuuskatheter zat, een extra perifere infuuskatheter (18G) geplaatst. De zijde met de standaardinfuuskatheter werd voorbehouden voor de antibioticoediening. De contralaterale zijde werd gebruikt als studie-infuuskatheter. Deze werd uitsluitend gebruikt voor bloedafnames. Op die manier kon

contaminatie door antibioticatoediening worden vermeden. Na de laatste afname werd de studie-infuuskatheter in de regel verwijderd.

De studierichtlijnen dicteerden dat bij inclusie via de spoedafdeling vijf stalen moesten worden afgenomen. Een ijkstaal werd verkregen voor de eerste antibioticatoediening. De volgende vier staalnames werden verspreid over het interval tussen de tijdstippen waarop de eerste en tweede antibiotica dosis werden toegediend. Deze afnames werden verricht na het inlopen van de antibiotica (na 30 minuten), na 90 minuten, na 180 minuten en net voor de volgende antibioticatoediening. Een tweede reeks afnames werd uitgevoerd na minimaal 24 uur, zodat *steady state* omstandigheden vermoedelijk werden bereikt. Eenzelfde afnameschema werd gehanteerd. De afnameschema's voor amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam zijn toegevoegd in respectievelijk bijlage 4 en bijlage 5. De tijdstippen waarop antibioticum werd toegediend, werden genoteerd door het verplegend personeel in het *case report form* (bijlage 6). Bijwerkingen werden ook door hen gerapporteerd.

Voor de bloedafnames werd gebruik gemaakt van 4ml lithium-heparine zonder gel-buizen. Deze werden onmiddellijk na afname met ijs verpakt en naar het labo Toxicologie van het UZ Gent opgestuurd. Hier werden de stalen binnen de 30 minuten na aankomst gecentrifugeerd (8 minuten aan 1885g). De plasmafractie werd verdeeld in twee Eppendorf tubes van 1,5ml. Vervolgens werden de stalen verplaatst naar de diepvries van het labo Toxicologie en ingevroren bij -20°C. Binnen de 24 uur na afname werden de stalen met behulp van droogijs overgebracht naar een diepvries (-80°C) van de biobank van het Heymansinstituut voor Farmacologie.

5.3.b Evaluatie geriatrisch bilan

Naast de analyse van de bloedstalen, werd ook bij iedere studiedeelnemer een inschatting van het geriatrisch profiel en de ziekte-ernst gemaakt aan de hand van de Katz-schaal, de G8 screening test, SIRS-score en de CIRS-G. Voor deze evaluatie werden gegevens opgezocht in het elektronisch patiëntendossier. Indien er informatie ontbrak, werd deze ingewonnen via bevraging van de wilsbekwame patiënt of via heteroanamnese bij de wettelijke vertegenwoordiger of verzorgende.

Het geriatrisch profiel werd bepaald met behulp van de Katz-schaal en de G8 screening test. Beide meetinstrumenten gelden als gouden standaard voor het inschatten van zorgafhankelijkheid bij de geriatrische patiënt (7). Deze behoren tot het *screening form* van de studie (bijlage 1). De Katz-schaal beoordeelt zes domeinen van dagelijkse activiteiten om de zelfredzaamheidsgraad van de patiënt te bepalen: zelfstandigheid bij het wassen, bij het

kleden, qua mobiliteit, bij toiletbezoek, bij het (bereiden van) eten en graad van continëntie. De Katz-schaal heeft een maximumscore van 24. Hoe hoger de Katz, des te hulpbehoevender de patiënt is. De *G8 screening tool* is een samengestelde vragenlijst, die sterk geïnspireerd is op de *mini nutritional assessment*-schaal. De G8 bestaat uit acht evaluatiepunten: leeftijd, medicatiegebruik, gewichtsverlies, eetlust, *Body Mass Index* (BMI), motorische vaardigheden, psychosociale status en eigen perceptie van gezondheid. De G8 heeft een maximumscore van zeventien. Hoe lager de G8, des te hulpbehoevender de patiënt is. De resultaten van de Katz-schaal, in combinatie met deze van de G8, gaven een inschatting van 'frailty' bij de studiedeelnemers.

Ziekte-ernst werd beoordeeld met behulp van SIRS-score en CIRS-G schaal. SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) is een inflammatoir proces waarbij het hele lichaam betrokken is. Dit kan waargenomen worden bij patiënten als antwoord op bijvoorbeeld een bacteriële infectie of fysieke stress. De SIRS-score wordt berekend aan de hand van vier criteria: lichaamstemperatuur, hartfrequentie, ademhalingsfrequentie en aantal witte bloedcellen. De SIRS heeft een maximumscore van 4, die gelijkstaat aan de meest ernstige ziekte-toestand. De CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Score - Geriatric*) wordt gebruikt om chronische morbiditeit in te schatten. De CIRS-G heeft een maximumscore van 52. Bij de interpretatie van deze score moet worden opgemerkt dat het geïsoleerd falen van een orgaansysteem een levensbedreigende situatie kan doen ontstaan, in aanwezigheid van een relatief bescheiden CIRS-G score.

5.4 Analyse

5.4.a Farmacokinetische analyse

De analyse van de bloedstalen werd uitgevoerd door het labo Toxicologie van het UZ Gent. De laagst mogelijke nauwkeurig meetbare concentratie, de *Lower Limit of Quantification* (LLOQ), werd in dit labo vastgelegd op 0,5mg/l. In het kader van de statistische analyses werd de LLOQ gelijkgesteld aan 0,25mg/l (LLOQ/2). De totale concentraties amoxicilline, clavulaanzuur, piperacilline en tazobactam werden gecorrigeerd voor eiwitbinding. De eiwitgebonden fractie bedraagt 18% voor amoxicilline, 25% voor clavulaanzuur en 20% voor zowel piperacilline als tazobactam (36,39). Zo werden vrije, actieve concentraties bestudeerd.

De antibiotica klaring werd berekend met behulp van de farmacokinetische software PKSolver (*add-on* van Excel office 365). Hierbij werd een niet-compartimentele analyse uitgevoerd. PKSolver gaf informatie over verdelingsvolume, halfwaardetijd en klaring voor amoxicilline en

clavulaanzuur. De 50% $fT > MIC$ werd bepaald op de vrije antibioticumconcentratie in het bloed in de helft van het dosisinterval.

Voor de 100% $fT > MIC$ werd gebruik gemaakt van de dalconcentratie op het einde van het dosisinterval. De MIC-breekpunten van de antibiotica volgens EUCAST werden gebruikt. Deze bedragen 8mg/l voor amoxicilline en 16mg/l voor piperacilline (53).

Voor clavulaanzuur en tazobactam kunnen geen MIC-waarden worden berekend, aangezien deze stoffen bijna geen intrinsieke antibiotische activiteit hebben (22). In plaats daarvan werden EUCAST *threshold*-waarden gehanteerd. Deze bedragen respectievelijk 2mg/l en 4mg/l (53). Deze zullen worden gerapporteerd als $fT > threshold$ 2mg/l en $fT > threshold$ 4mg/l. Wanneer naar de MIC en *threshold*-waarden samen verwezen worden, zal worden gesproken over $fT > targetconcentratie$.

De nierfunctie werd berekend met vier verschillende eGFR formules: Cockcroft-Gault, CKD-EPI creatinine, CKD-EPI cys c 2012 en CKD-EPI *combined* 2012. Deze maken gebruik van de biomerkers creatinine en/of cystatine c die op bloed werden bepaald. De eGFR formules zijn terug te vinden in bijlage 7.

5.4.b Statistische analyse

Statistische testen werden uitgevoerd met het software programma IBM SPSS Statistics Data Editor 27. De figuren werden gegenereerd met behulp van IBM SPSS Statistics Data Editor 27, Excel office 365, R en Gnuplot. Het significantieniveau voor de nulhypothese bij testen bedroeg steeds $p < 0,005$. Patiëntenparameters waren niet-normaal verdeeld. Er werd bijgevolg gekozen voor niet-parametrische analytische testen.

Met Gnuplot werd de vrije concentratie van amoxicilline, clavulaanzuur, piperacilline en tazobactam uitgezet in functie van tijd. Hetzelfde programma werd gebruikt om de functievergelijkingen van de trendlijnen te berekenen.

De vrije amoxicillineklaring werd met IBM SPSS Statistics Data Editor 27 uitgezet in functie van elk van de eGFR formules. De Spearman determinatiecoëfficiënt (R^2) werd hierbij berekend. Eenzelfde methode werd gehanteerd voor de clavulaanzuurklaring.

Uit de waarden voor de individuele gebonden amoxicillineklaring werd een dichotome, ordinale variabele opgesteld die de patiënt onderverdeelde in categorie 0: 'ondergemiddelde klaring' of categorie 1: 'gemiddelde tot bovengemiddelde klaring'. Deze categorieën werden berekend ten opzichte van de gemiddelde amoxicillineklaring van alle studiedeelnemers. Er werd getracht te voorspellen tot welke categorie elke studiedeelnemer behoorde aan de hand van

de verschillende eGFR formules. Door middel van een ROC-analyse werd nagegaan welke eGFR formule de hoogste specificiteit en sensitiviteit had bij het indelen van de studiedeelnemers. Deze analyse werd uitgevoerd voor patiënten onder amoxicilline-clavulaanzuur-therapie bij wie tijdens *first dose* de nierfunctie door middel van alle eGFR formules kon worden berekend. De analyse werd herhaald voor de *steady state dose*. Bij een ROC-analyse drukt de *Area Under the Curve* (AUC) de mate uit waarin het model de patiënt indeelt in de juiste categorie. Hoe groter de AUC, des te betrouwbaarder de eGFR formule de amoxicillineklaring-categorie kon voorspellen. Een AUC = 0,5 komt overeen met een toestand van grootste statistische onzekerheid. Een AUC = 1,0 hoort bij een test of formule met een perfect diagnostisch vermogen.

De mate waarin de onderzochte eGFR formules van elkaar verschillen op vlak van distributie, werd berekend met een niet-parametrische, gepaarde Friedman toets. Post-hoc werden hierbij Wilcoxon testen uitgevoerd.

Met een Cohen's κ analyse wordt bestudeerd hoe vaak onderzochte observatoren dezelfde inschatting maken als een standaardobservator. De Cohen's κ corrigeert hierbij voor toeval. CKD-EPI creatinine werd vergeleken met verschillende eGFR formules. De Cohen's κ is een weergave van de mate waarin CKD-EPI creatinine en de andere eGFR formules de nood aan een renaal aangepast doseerschema gelijkaardig inschatten voor amoxicilline-clavulaanzuur (<30ml/min) en voor piperacilline-tazobactam (<40ml/min). CKD-EPI werd als standaardobservator gekozen omdat deze wordt gebruikt in het UZ Gent. Deze analyse werd herhaald voor de *steady state dose*. De Landis & Koch interpretatie van de Cohen's κ werd gehanteerd. Hierbij geldt als κ : <0,01 = slecht; 0,01-0,20 = licht; 0,21-0,40 = mild; 0,41-0,60 = matig; 0,61-0,80 = substantieel; 0,81-1,00 = bijna perfect wat betreft graad van overeenkomst.

Een combinatie van *chi square* testen, lineaire en logistische regressie, zowel bivariaat als multivariaat, werd uitgevoerd om risicofactoren voor het ontwikkelen van bijwerkingen (meer specifiek stijging van leverenzymen en diarree) te identificeren.

6. RESULTATEN

6.1 Studiepopulatie

Gedurende de periode april 2018 tot oktober 2020 werden 52 patiënten die behandeld werden met amoxicilline-clavulaanzuur en 12 patiënten die behandeld werden met piperacilline-tazobactam geïncludeerd in de studie. De demografische en klinische gegevens van de geïncludeerde patiënten (n=64) zijn terug te vinden in tabel 3.

		Amoxi/clav	Pip/tazo	Totaal
Aantal (%)		52 (81,3%)	12 (18,8%)	64 (100%)
Geslacht	Vrouw (%)	22 (42,3%)	6 (50,0%)	28 (43,8%)
	Man (%)	30 (57,7%)	6 (50,0%)	36 (56,3%)
Wilsonbekwame patiënten (%)		20 (38,5%)	5 (41,7%)	25 (39,1%)
Mediane leeftijd (IQR) (jaar)		87 (83-91)	85 (80-90)	87 (83-90)
Mediaan gewicht (IQR) (kg)		67,0 (57,0-73,0)	74,4 (65,1-81,3)	67,5 (58,2-76,3)
Mediane BMI (IQR) (kg/m ²)		24,3 (21,0-26,2)	25,0 (24,1-28,5)	24,6 (21,6-26,5)
BMI klasse	Ondergewicht (%)	2 (4,0%)	0 (0,0%)	2 (3,2%)
	Normaal gewicht (%)	27 (54,0%)	6 (50,0%)	33 (53,2%)
	Overgewicht (%)	18 (36,0%)	4 (33,3%)	22 (35,4%)
	Obesitas klasse 1 (%)	1 (2,0%)	2 (16,7%)	3 (4,8%)
	Obesitas klasse 2 (%)	2 (4,0%)	0 (0,0%)	2 (3,2%)
Mediane SIRS (IQR)		2,0 (1,0-2,0)	1,0 (0,3-2,0)	1,5 (1,0-2,0)
Mediane CIRS (IQR)		14,0 (10,3-17,0)	20,5 (14,5-25,0)	15,0 (11,3-18,8)
Mediane Katz schaal (IQR)		13,5 (8,0-18,0)	16,5 (14,0-19,5)	14,5 (10,0-18,0)
Mediane G8 schaal (IQR)		10,0 (8,5-12,0)	8,3 (6,1-11,3)	10,0 (7,6-11,9)
Mediane hospitalisatieduur (IQR) (dagen)		12,0 (10,0-17,8)	14,5 (11,5-22,8)	13,0 (10,0-18,0)

Tabel 3: demografische en klinische patiëntkarakteristieken. De indeling van de BMI in klassen wordt weergegeven in bijlage 8. Amoxi/clav=Amoxicilline-clavulaanzuur, Pip/tazo=Piperacilline-tazobactam BMI=Body Mass Index, SIRS=Systemic Inflammatory Response Syndrome, CIRS=Cumulative Illness Rating Scale.

6.2 Bloedstalen

Er werden in totaal 370 bloedafnames verricht waarvan 160 tijdens *first dose* en 210 bij *steady state* omstandigheden. Bij *first dose* en *steady state* omstandigheden konden bij respectievelijk 82,4% en 75,5% van de inclusies alle vijf de bloedafnames uitgevoerd worden. Bij 20 patiënten werden zowel *first dose* als *steady state dose* afnames uitgevoerd. De gegevens van de bloedstalen tijdens *first dose* en *steady state* omstandigheden zijn terug te vinden in tabel 4.

		<i>First dose</i>					<i>Steady state</i>				
Moment van bloedstaalname (minuten na AB-toediening)		Voor AB	30	90	180	360	Voor AB	30	90	180	360
Aantal patiënten	Amoxi/clav	32	32	31	29	26	37	35	32	30	30
	Pip/tazo	2	2	2	2	2	12	9	9	9	7
	Totaal	34	34	33	31	28	49	44	41	39	37
Totaal aantal stalen		160					210				

Tabel 4: gegevens van *first dose* en *steady state dose* bloedstalen. Amoxi/clav=Amoxicilline-clavulaanzuur, Pip/tazo=Piperacilline-tazobactam, AB=antibiotica.

Redenen voor onvolledige afnameschema's waren een acute achteruitgang van de klinische toestand (6,7%), organisatorische moeilijkheden (26,7%) en het sneuvelen van de infuuskatheter (53,4%). Het sneuvelen van de infuuskatheter werd in de helft (50,0%) van de gevallen veroorzaakt door een verwarde toestand van de studiedeelnemer.

Een enkele keer waren er onregelmatigheden met stalen die wel succesvol konden worden afgenomen. Bij patiënten 36 en 39 waren amoxicilline en clavulaanzuur aanwezig in het ijkstaal vooraf aan de eerste antibioticatoediening. Bij inclusie 59 bleek het zesde staal een piekconcentratie te bevatten en het zevende staal een dalconcentratie. Drie keer was een *first dose* toediening via spuitpomp niet mogelijk. De antibioticatoediening gebeurde bij hen met behulp van een inlooppomp.

6.3 Antibioticatherapie

De meest frequente indicatie voor antibioticatherapie was een pneumonie (n=27). Bij patiënten waar een kiem kon worden geïdentificeerd (n=28), bleek *E. coli* de frequentste verwekker (n=12). Bij therapie met piperacilline-tazobactam bleek de frequentst geïdentificeerde kiem *K. pneumoniae* (n=3). Gegevens van de antibioticatherapie zijn weergegeven in tabel 5.

Bij achttien patiënten werd een verandering naar een andere antibioticakuur doorgevoerd. Het antibioticum waarnaar werd overgeschakeld, behoorde tot de β -lactam-antibiotica (38,9%), de fluoroquinolones (44,4%), de macroliden (5,6%), de glycopeptiden (5,6%) of de smalspectrum penicillines (5,6%). De meest voorkomende reden voor verandering van antibioticatherapie was een aanpassing op geleide van het antibiogram (44,4%). De resterende 55,6% van de therapiewissels gebeurde omwille van therapiefalen of het klinisch beeld. Bij patiënten die overgeschakeld werden naar een ander antibioticum werd in 93% van de gevallen de 50% $fT > MIC$ gehaald.

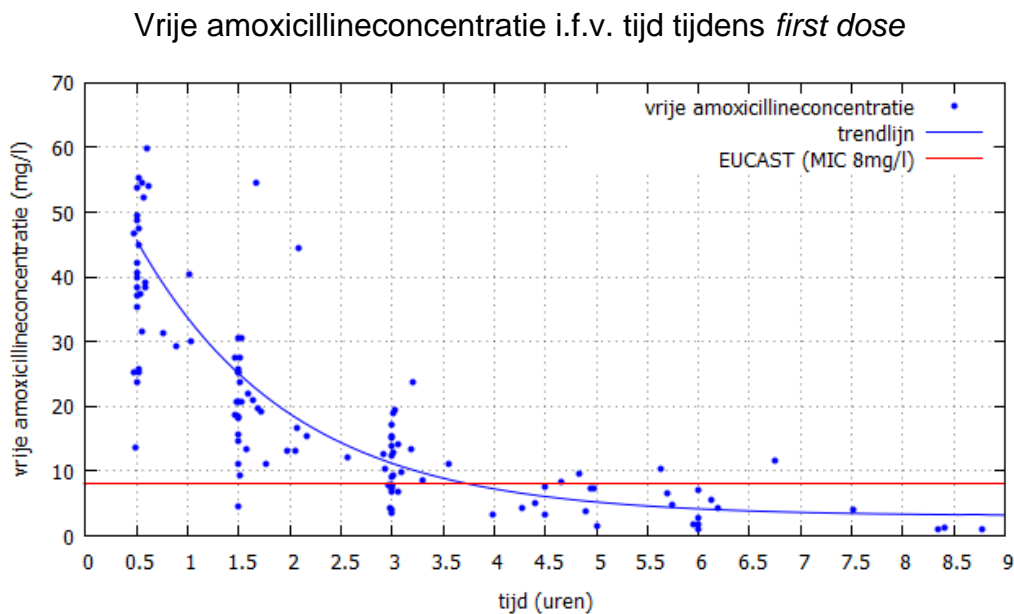
		Amoxi/clav	Pip/tazo	Totaal
Mediane duur antibioticatherapie (IQR) (dagen)		7 (6-9)	8 (6-11)	7,5 (6-9)
Indicatie tot antibiotica	Pneumonie (%)	21 (40,4%)	6 (50,0%)	27 (42,2%)
	Andere respiratoire infectie (%)	5 (9,6%)	2 (16,7%)	7 (10,9%)
	Urineweginfectie (%)	6 (11,5%)	3 (25,0%)	9 (14,1%)
	Inflammatoir proces van onbekende origine (%)	12 (23,1%)	0 (0,0%)	12 (18,7%)
	Andere (%)	8 (15,4%)	1 (8,3%)	9 (14,1%)
Geïdentificeerde kiem	Gramnegatieve staaf (%)	17 (85%)	7 (87,5%)	24 (85,7%)
	Grampositieve kok (%)	3 (15%)	1 (12,5%)	4 (14,3%)
Aantal patiënten met voorafgaand ander antibioticum (%)		2 (3,8%)	5 (41,7%)	7 (10,9%)
Aantal patiënten met opvolgend ander antibioticum (%)		13 (25,0%)	5 (41,7%)	18 (28,1%)
Aantal patiënten met heropname op de afdeling geriatrie van het UZ Gent binnen 6 maanden (%)		13 (25,0%)	7 (58,3%)	20 (31,3%)
Mediane MIC ($\mu\text{g/ml}$)		4 (1,1-7,0)	4 (1,5-4,0)	4 (1,6-7,5)

Tabel 5: Karakteristieken van de antibioticatherapie. Amoxi/clav=Amoxicilline-clavulaanzuur, Pip/tazo=Piperacilline-tazobactam, MIC=Minimaal Inhiberende Concentratie.

6.3.a Amoxicilline

6.3.a.1 Amoxicilline: *first dose*

Figuur 3 toont de vrije concentratie amoxicilline in functie van de tijd, na toedienen van de *first dose* amoxicilline-clavulaanzuur. De afname van concentratie wordt benaderd door een trendlijn van de vorm: $f(x) = 59,294e^{-0,661x} + 3,046$; berekend op 119 stalen over 31 patiënten. De mediane halfwaardetijd voor amoxicilline tijdens *first dose* bedroeg 1,9 uur. Het mediane verdelingsvolume hierbij was 25,2 liter.

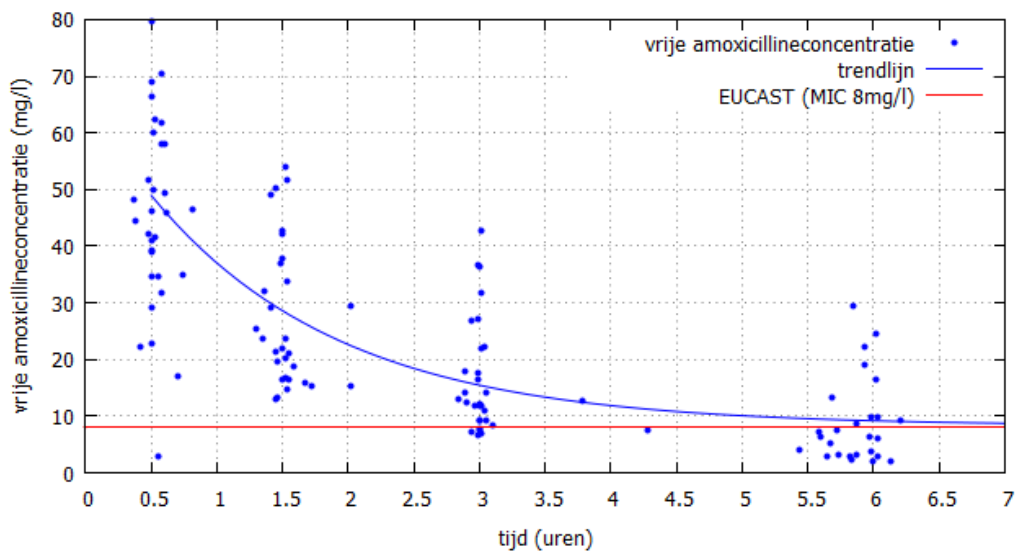


Figuur 3: vrije concentratie amoxicilline in functie van de tijd tijdens *first dose*. MIC=Minimaal Inhiberende Concentratie.

6.3.a.2 Amoxicilline: *steady state dose*

Figuur 4 toont de vrije concentratie amoxicilline in functie van de tijd, na minstens vijf amoxicilline-clavulaanzuur toedieningen en minstens 24 uur na opstart van therapie (*steady state*). De afname van concentratie wordt benaderd door een trendlijn van de vorm: $f(x) = 57,543e^{-0,695x} + 8,289$; berekend op 121 stalen over 36 patiënten. De mediane halfwaardetijd voor amoxicilline tijdens *steady state* omstandigheden bedroeg 2,3 uur. Het mediane verdelingsvolume hierbij was 21,4 liter.

Vrije amoxicillineconcentratie i.f.v. tijd tijdens *steady state dose*



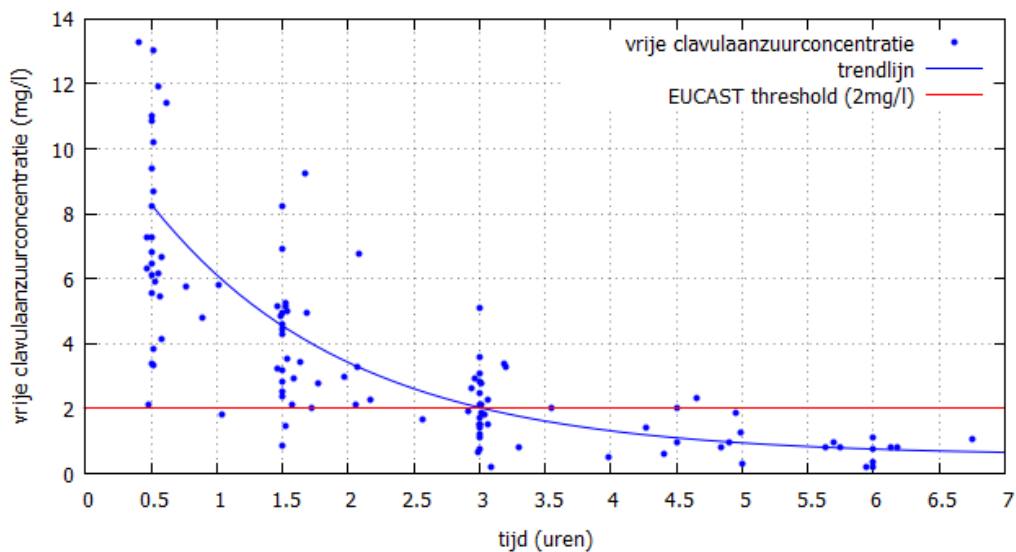
Figuur 4: vrije concentratie amoxicilline in functie van de tijd tijdens *steady state dose*. MIC=Minimaal Inhiberende Concentratie.

6.3.b Clavulaanzuur

6.3.b.1 Clavulaanzuur: *first dose*

Figuur 5 toont de vrije concentratie clavulaanzuur in functie van de tijd, na toedienen van de *first dose* amoxicilline-clavulaanzuur. De afname van concentratie wordt benaderd door een trendlijn van de vorm: $f(x) = 10,774e^{-0,661x} + 0,548$; berekend op 119 stalen over 31 patiënten. De mediane halfwaardetijd voor clavulaanzuur tijdens *first dose* bedroeg 1,9 uur. Het mediane verdelingsvolume hierbij was 27,9 liter.

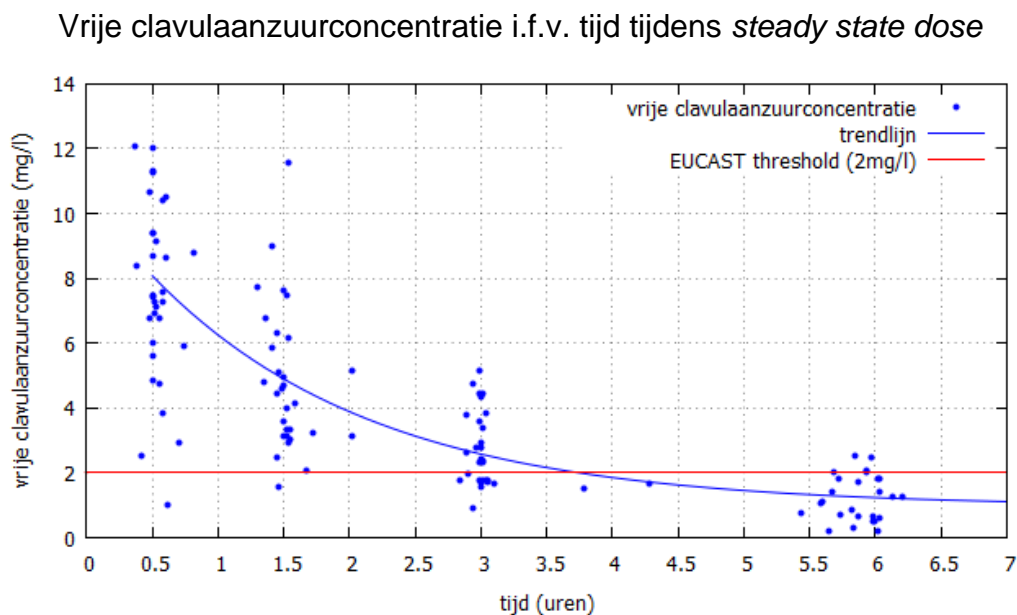
Vrije clavulaanzuurconcentratie i.f.v. tijd tijdens *first dose*



Figuur 5: vrije concentratie clavulaanzuur in functie van de tijd tijdens *first dose*.

6.3.b.2 Clavulaanzuur: *steady state dose*

Figuur 6 toont de vrije concentratie clavulaanzuur in functie van de tijd, na minstens vijf amoxicilline-clavulaanzuur toedieningen en minstens 24 uur na opstart van de therapie (*steady state*). De afname van concentratie wordt benaderd door een trendlijn van de vorm: $f(x) = 9,571e^{-0,593x} + 0,962$; berekend op 121 stalen over 36 patiënten. De mediane halfwaardetijd voor clavulaanzuur tijdens *steady state* omstandigheden bedroeg 2,0 uur. Het mediane verdelingsvolume hierbij was 25,0 liter.



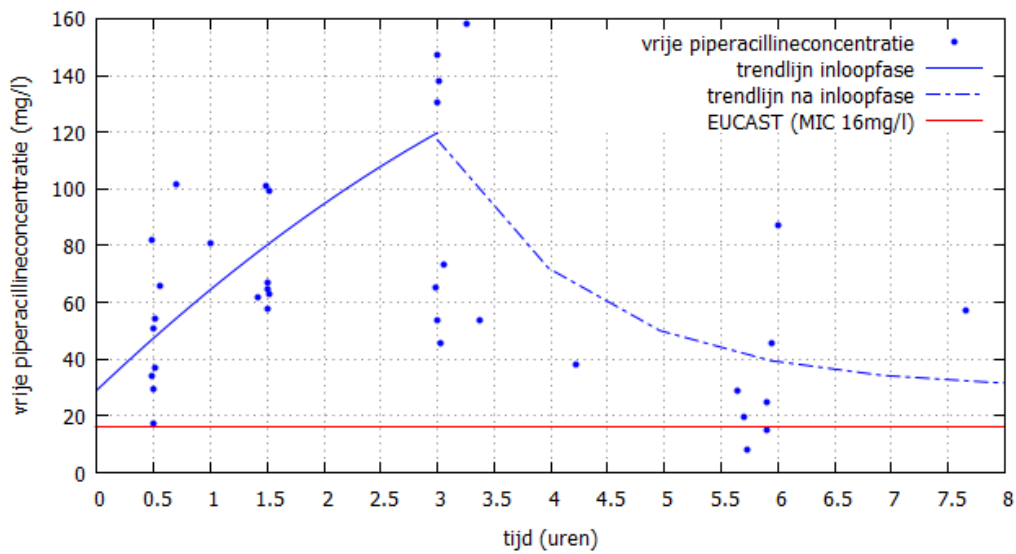
Figuur 6: vrije concentratie clavulaanzuur in functie van de tijd tijdens *steady state dose*.

6.3.c Piperacilline

6.3.c.1 Piperacilline: *steady state dose*

Figuur 7 toont de vrije concentratie piperacilline in functie van de tijd, na minstens vijf piperacilline-tazobactam toedieningen en minstens 24 uur na opstart van de therapie (*steady state*). De afname van concentratie na de inlooffase wordt benaderd door een trendlijn van de vorm: $f(x) = 806,539e^{-0,739x} + 29,414$; berekend op dertien stalen over twaalf patiënten.

Vrije piperacillineconcentratie i.f.v. tijd tijdens *steady state dose*



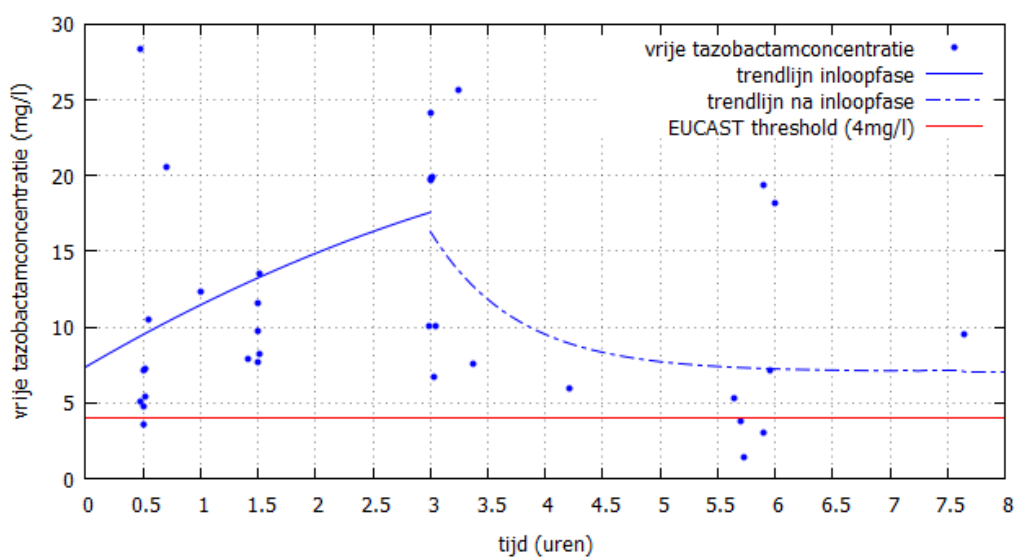
Figuur 7: vrije concentratie piperacilline in functie van de tijd tijdens *steady state dose*. MIC=Minimaal Inhiberende Concentratie.

6.3.d Tazobactam

6.3.d.1 Tazobactam: *steady state dose*

Figuur 8 toont de vrije concentratie tazobactam in functie van de tijd, na minstens vijf piperacilline-tazobactam toedieningen en minstens 24 uur na opstart van de therapie (*steady state*). De afname van concentratie na de inlooffase wordt benaderd door een trendlijn van de vorm: $f(x) = 493,381e^{-1,326x} + 7,069$; berekend op dertien stalen over twaalf patiënten.

Vrije tazobactamconcentratie i.f.v. tijd tijdens *steady state dose*



Figuur 8 : vrije concentratie tazobactam in functie van de tijd tijdens *steady state dose*.

6.4 Target attainment en time above MIC

Voor 32/32 patiënten (100%) kon 50% $fT > targetconcentratie$ en 100% $fT > targetconcentratie$ van zowel amoxicilline als clavulaanzuur tijdens *first dose* worden ingeschat. Voor 33/38 patiënten (86,8%) kon 50% $fT > targetconcentratie$ en 100% $fT > targetconcentratie$ van zowel amoxicilline als clavulaanzuur tijdens *steady state dose* worden ingeschat.

Voor 2/2 patiënten (100%) kon 50% $fT > targetconcentratie$ en 100% $fT > targetconcentratie$ van zowel piperacilline als tazobactam tijdens *first dose* worden ingeschat. Voor 9/12 patiënten (75,0%) kon 50% $fT > targetconcentratie$ van zowel piperacilline als tazobactam tijdens *steady state dose* worden ingeschat. Voor 8/12 patiënten (66,7%) kon 100% $fT > targetconcentratie$ van zowel piperacilline als tazobactam tijdens *steady state dose* worden ingeschat.

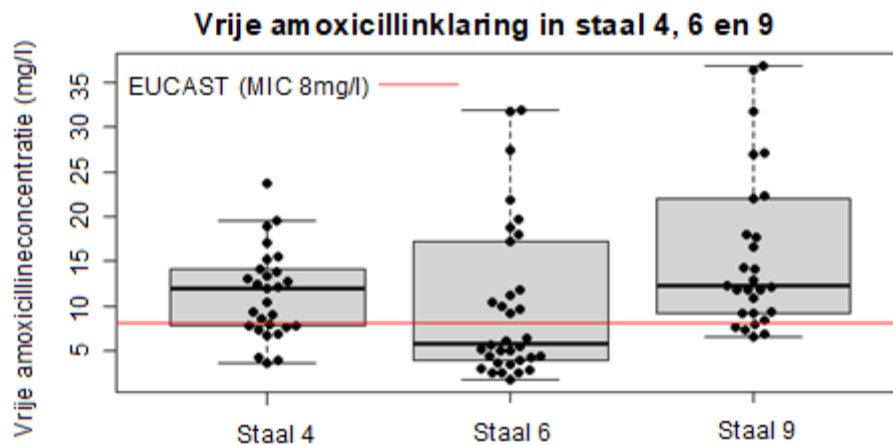
De 50% en 100% $fT > targetconcentratie$ voor zowel *first dose* als *steady state* omstandigheden worden weergegeven in tabel 6.

		Amoxicilline MIC 8mg/l	Clavulaanzuur <i>threshold</i> 2mg/l	Piperacilline MIC 16mg/l	Tazobactam <i>threshold</i> 4mg/l
50% $fT > targetconcentratie$	FD	20/32 (62,5%)	16/32 (50,0%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)
	SS	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)	9/9 (100%)	9/9 (100%)
100% $fT > targetconcentratie$	FD	3/32 (9,4%)	1/32 (3,1%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)
	SS	10/31 (33,3%)	4/31 (12,9%)	6/8 (75,0%)	5/8 (62,5%)

Tabel 6: Inschatting van de mate van Target Attainment voor 50% en 100% $fT > targetconcentratie$ tijdens *first dose* en *steady state* omstandigheden voor beide β -lactam-antibiotica en β -lactamase-inhibitoren. Deze waarden zijn berekend op de vrije concentraties. FD=*first dose*, SS=*steady state dose*, MIC=Minimaal Inhiberende Concentratie.

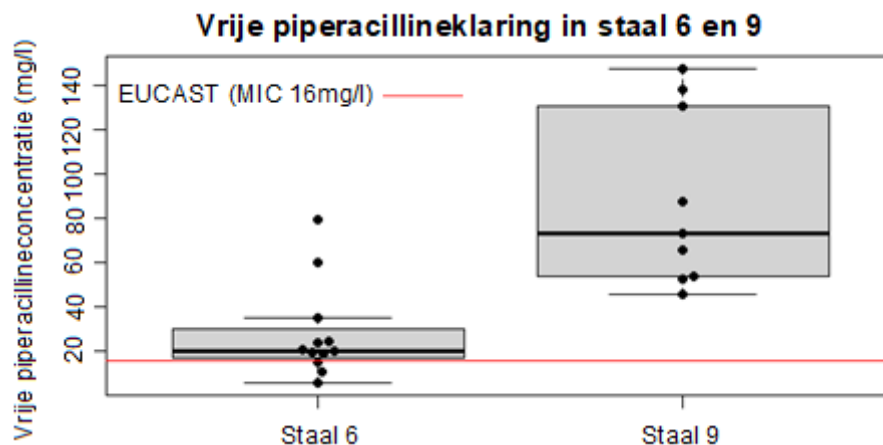
In deze studie konden koorts, leeftijd, BMI, geslacht en hospitalisatieduur niet significant worden gelinkt aan Target Attainment voor 50% $fT > targetconcentratie$ ($p < 0,005$).

In figuur 9 en 10 worden de *boxplot* & *beeswarm*-figuren van de vrije *mid-dose*- en *dal*-concentraties voor respectievelijk amoxicilline en piperacilline weergegeven. Outliers worden niet weergegeven. Er waren onvoldoende *first dose* *dal*-concentraties voor piperacilline om een zinvolle *boxplot* & *beeswarm*-figuur te maken. Een tabel met meer uitgebreide informatie over *dal*- en *piek*-concentraties werd toegevoegd in bijlage 9.



Figuur 9: Vrije amoxicillineconcentratie in staal 4 (*mid-dose first dose*), staal 6 (*dalconcentratie steady state dose*) en staal 9 (*mid-dose steady state dose*). MIC=Minimaal Inhiberende Concentratie.

De mediane vrije amoxicillineconcentratie in staal 4 (*mid-dose first dose*) bedroeg 12,0mg/l (IQR: 7,7-14,7). De mediane vrije amoxicillineconcentratie in staal 6 (*dalconcentratie steady state dose*) en deze in staal 9 (*mid-dose steady state dose*) bedroeg respectievelijk 5,6mg/l (IQR: 3,9-17,2) en 12,3mg/l (IQR: 9,1-22,2).



Figuur 10: Vrije piperacillineconcentratie staal 6 (*dalconcentratie steady state dose*) en staal 9 (*mid-dose steady state dose*). MIC=Minimaal Inhiberende Concentratie.

De mediane vrije piperacilline concentratie in staal 6 (*dalconcentratie steady state dose*) bedroeg 20,4mg/l (IQR: 15,9-32,6). De mediane vrije piperacilline concentratie in staal 9 (*mid-dose steady state dose*) bedroeg 73,4 mg/l (IQR: 53,2-134,1).

6.5 Amoxicilline-clavulaanzuur klaring

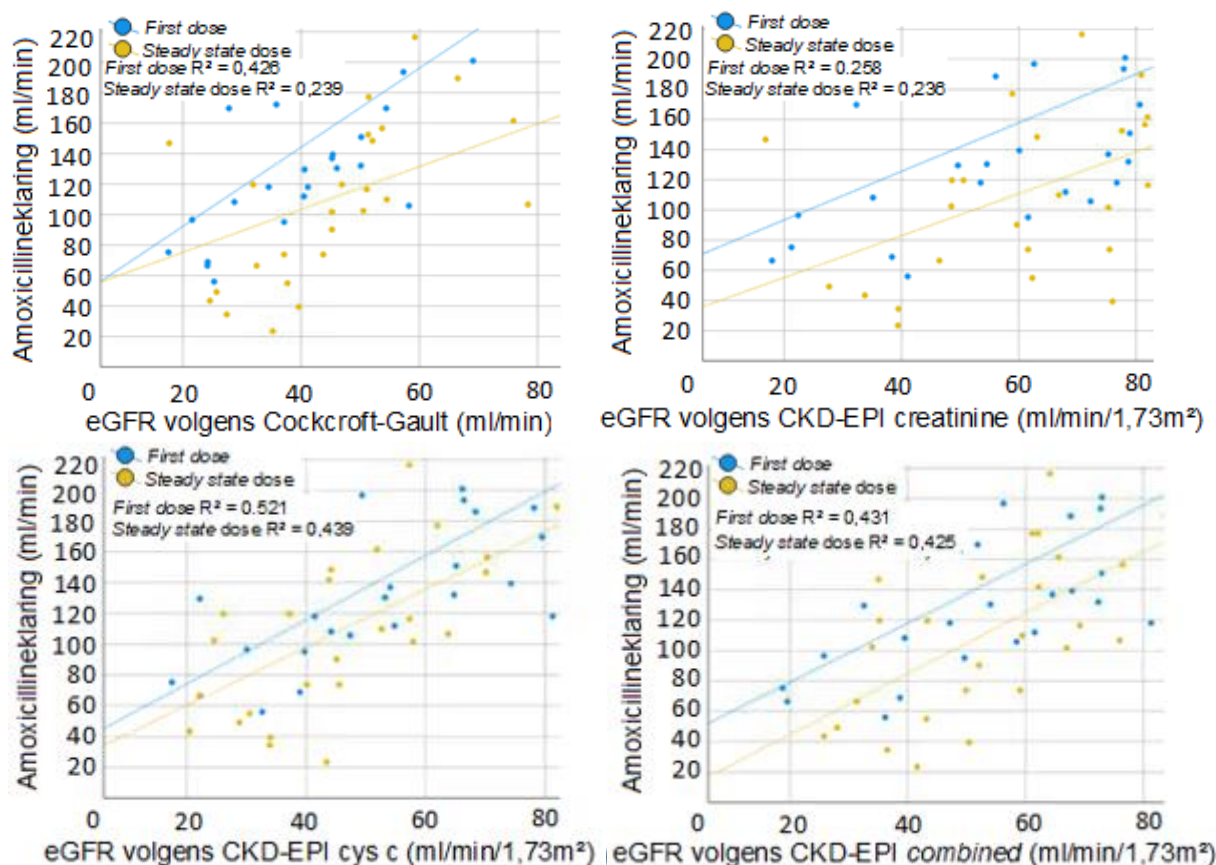
De mediane klaring van amoxicilline en clavulaanzuur tijdens *first dose* en *steady state* omstandigheden wordt weergegeven in tabel 7.

	<i>First dose</i>	<i>Steady state dose</i>
Mediane amoxicillineklaring (ml/min) (IQR)	136,9 (107,0-191,1)	113,2 (68,3-155,6)
Mediane clavulaanzuurklaring (ml/min) (IQR)	135,0 (104,6-171,8)	115,5 (76,5-161,3)

Tabel 7: Mediane klaring van amoxicilline en clavulaanzuur voor zowel *first dose* als *steady state dose*.

6.5.a Amoxicillineklaring

De klaring van vrije amoxicilline in functie van de eGFR wordt voor elk van de vier formules afzonderlijk weergegeven in figuur 11. De trendlijnen en de determinatiecoëfficiënten van zowel *first dose* als *steady state* omstandigheden zijn weergegeven.



Figuur 11: Amoxicillineklaring in functie van de eGFR volgens Cockcroft-Gault, CKD-EPI creatinine, CKD-EPI cys c en CKD-EPI combined. De Spearman determinatiecoëfficiënt R^2 wordt weergegeven. eGFR=estimated glomerulaire filtratiesnelheid.

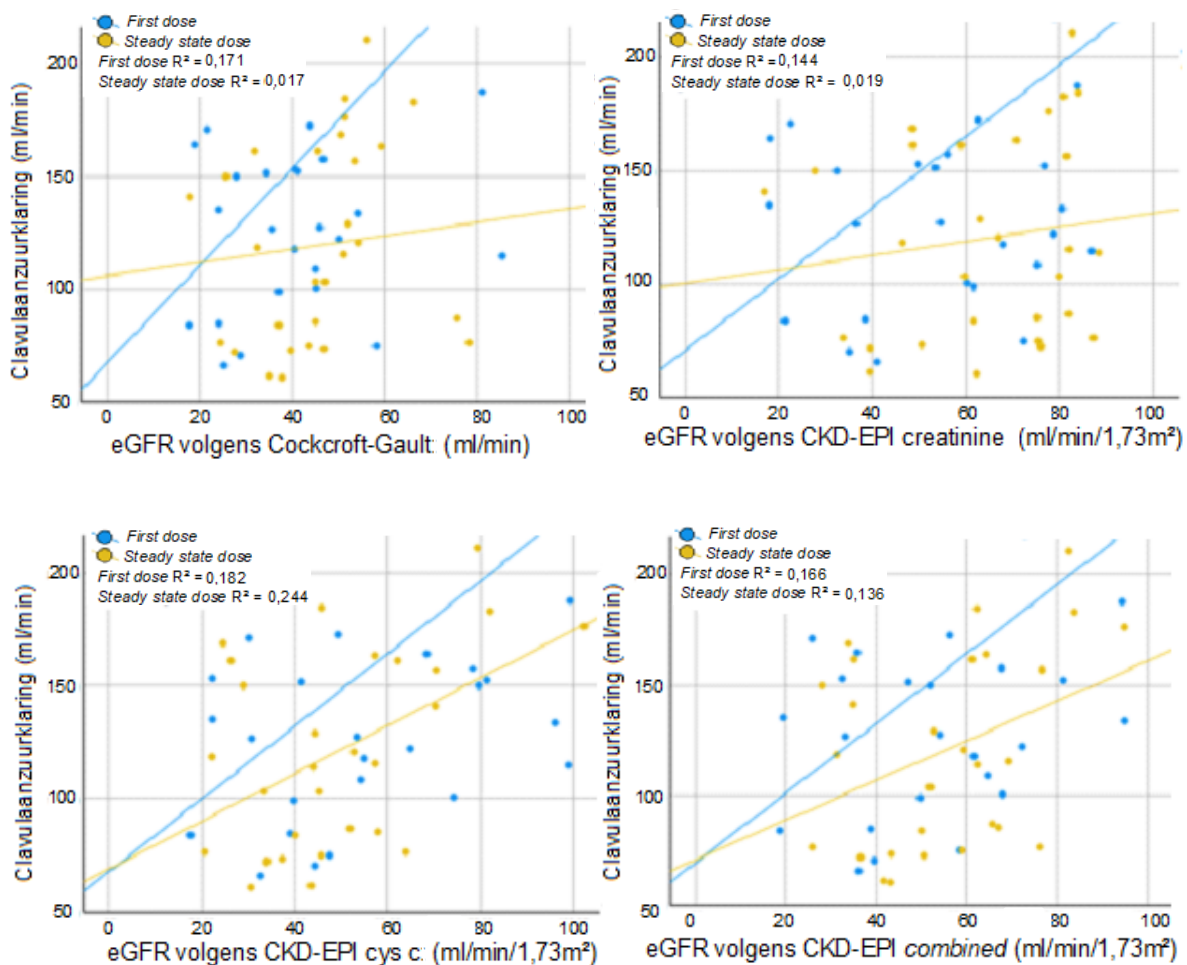
Tijdens *first dose*, heeft amoxicillineklaring een matig positieve correlatie met eGFR volgens Cockcroft-Gault, CKD-EPI creatinine en CKD-EPI *combined*. Daarnaast is er een sterk positieve correlatie met de eGFR volgens CKD-EPI cys c.

Tijdens *steady state dose* heeft amoxicillineklaring een matig positieve correlatie met de eGFR volgens Cockcroft-Gault, CKD-EPI cys c en CKD-EPI *combined*. De positieve correlatie met de eGFR volgens CKD-EPI creatinine was zwak.

Een overzicht van de determinatiecoëfficiënten kan geraadpleegd worden in tabel 8.

6.5.b Clavulaanzuurklaring

De klaring van clavulaanzuur in functie van de eGFR volgens de vier verschillende formules wordt weergegeven in figuur 12. De trendlijnen en de determinatiecoëfficiënten van zowel *first dose* als *steady state* omstandigheden zijn weergegeven.



Figuur 12: Clavulaanzuurklaring in functie van de eGFR volgens Cockcroft-Gault (linksboven), eGFR volgens CKD-EPI creatinine (rechtsboven), eGFR volgens CKD-EPI cystatine c (linksonder) en eGFR volgens CKD-EPI combined (rechtsonder). eGFR=estimated glomerulaire filtratiesnelheid.

Tijdens *first dose*, heeft clavulaanzuurklaring een zwakke positieve correlatie met alle eGFR formules.

Tijdens *steady state dose* heeft clavulaanzuurklaring een zeer zwakke positieve correlatie met de eGFR volgens Cockcroft-Gault en CKD-EPI creatinine. Daarnaast is er een zwak

positieve correlatie met de eGFR volgens CKD-EPI cys c en CKD-EPI *combined*.

Een overzicht van de determinatiecoëfficiënten kan geraadpleegd worden in tabel 8.

		eGFR volgens Cockcroft- Gault	eGFR volgens CKD-EPI creatinine	eGFR volgens CKD-EPI cys c 2012	eGFR volgens CKD-EPI <i>combined</i> 2012
Amoxicilline	FD	0,426	0,258	0,521	0,431
	SS	0,239	0,236	0,439	0,425
Clavulaanzuur	FD	0,171	0,144	0,182	0,166
	SS	0,017	0,019	0,244	0,136

Tabel 8: Determinatiecoëfficiënten van de amoxicillineklaring en clavulaanzuurklaring in functie van de vier formules voor zowel first dose als steady state omstandigheden. Zeer zwakke (), zwakke (), matige () en sterke () correlaties werden gevonden. Het significantieniveau ($p < 0,005$) werd altijd bereikt. eGFR=estimated glomerulaire filtratiesnelheid, FD=first dose, SS=steady state dose.

6.6 Nierfunctiewaarden

6.6.a Nierfunctie

De mediane eGFR's volgens Cockcroft-Gault, CKD-EPI creatinine, CKD-EPI cys c en CKD-EPI *combined* zijn weergegeven in tabel 9, opgesplitst volgens antibioticum en tijdstip.

		Amoxi/clav patiënten	Pip/tazo patiënten
Mediane eGFR volgens Cockcroft-Gault (ml/min) (IQR)	FD	42,5 (31,0-56,6)	40,6 (21,3-69,5)
	SS	47,1 (37,1-57,8)	55,3 (29,0-73,2)
Mediane eGFR volgens CKD-EPI creatinine (ml/min/1,73m ²) (IQR)	FD	58,4 (41,6-76,5)	48,4 (25,0-75,3)
	SS	70,27 (48,3-80,0)	68,1 (32,4-82,7)
Mediane eGFR volgens CKD-EPI cys c (ml/min/1,73m ²) (IQR)	FD	55,6 (37,4-78,4)	61,7 (53,2-61,7)
	SS	45,5 (33,9-63,8)	29,3 (20,4-65,2)
Mediane eGFR volgens CKD-EPI <i>combined</i> (ml/min/1,73m ²) (IQR)	FD	59,3 (36,1-73,0)	49,9 (48,6-49,9)
	SS	59,1 (41,6-69,3)	31,9 (27,9-66,6)

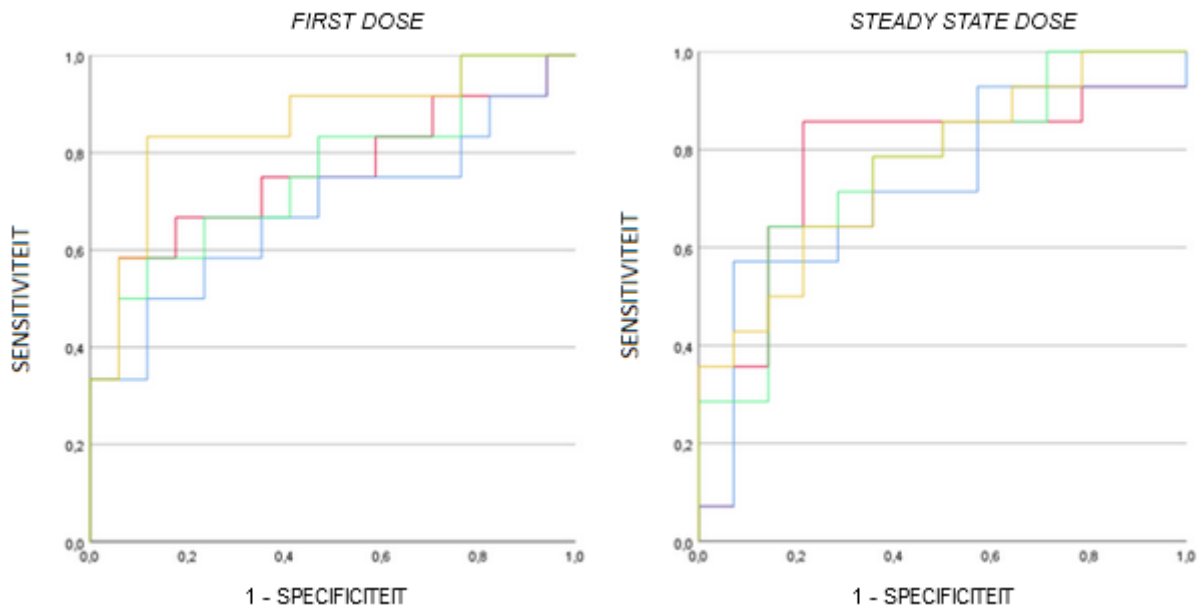
Tabel 9: mediane eGFR volgens Cockcroft-Gault, CKD-EPI creatinine, CKD-EPI cys C en CKD-EPI *combined* tijdens *first dose* en *steady state* omstandigheden voor beide studie-antibiotica. Amoxi/clav=Amoxicilline-clavulaanzuur, Pip/tazo=Piperacilline-tazobactam, eGFR=estimated glomerulaire filtratiesnelheid, FD=*first dose*, SS=*steady state dose*.

6.6.b Congruentie tussen eGFR formules

6.6.b.1 ROC-analyse

Voor 29 patiënten kon tijdens de *first dose* zowel de amoxicillineklaring als de eGFR op basis van alle vier formules (Cockcroft-Gault, CKD-EPI creatinine, CKD-EPI cys c en CKD-EPI *combined*) worden berekend. Op deze groep werd een eerste ROC-analyse uitgevoerd. Deze ROC-analyse is terug te vinden in figuur 13 en tabel 10.

Een tweede ROC-analyse werd uitgevoerd op een groep van 27 patiënten bij wie tijdens *steady state dose* zowel de amoxicillineklaring als de eGFR op basis van alle vier de formules kon worden bepaald. Deze ROC-analyse is terug te vinden in figuur 13 en tabel 11.



Figuur 13: ROC curve van Cockcroft-Gault (♦), CKD-EPI creatinine (♦), CKD-EPI combined (♦) en CKD-EPI cys c (♦) gebaseerd op parameters tijdens de first dose (links) en steady state dose (rechts).

Tijdstip	eGFR formule	AUC
<i>first dose</i>	Cockcroft-Gault	0,755
	CKD-EPI creatinine	0,681
	CKD-EPI <i>combined</i>	0,760
	CKD-EPI cys c	0,858

Tabel 10: AUC resultaten voor de ROC-analyse bij first dose omstandigheden. eGFR= estimated glomerulaire filtratiesnelheid. AUC= Area Under the Curve

Tijdstip	eGFR formule	AUC
<i>steady state dose</i>	Cockcroft-Gault	0,765
	CKD-EPI creatinine	0,724
	CKD-EPI <i>combined</i>	0,765
	CKD-EPI cys c	0,765

Tabel 11: AUC resultaten voor de ROC-analyse bij steady state dose omstandigheden. eGFR= estimated glomerulaire filtratiesnelheid. AUC= Area Under the Curve

6.6.b.2 Friedman test

De congruentie tussen de eGFR formules werd onderzocht aan de hand van een Friedman-test gevolgd door post-hoc Wilcoxon testen. De resultaten worden weergegeven in tabel 12.

Tijdens *first dose* toonden post-hoc Wilcoxon testen aan dat de eGFR volgens de drie CKD-EPI formules verschillen qua distributie van deze volgens Cockcroft-Gault ($p < 0,005$). De drie CKD-EPI formules verschillen onderling niet significant.

Tijdens *steady state dose* toonden post-hoc Wilcoxon testen aan dat alle eGFR formules onderling verschillen qua distributie op uitzondering van de eGFR volgens Cockcroft-Gault ten opzicht van CKD-EPI cys c.

		<i>First dose</i>	<i>Steady state dose</i>
eGFR formule	eGFR volgens Cockcroft-Gault	1,5	1,9
	eGFR volgens CKD-EPI creatinine	2,9	3,4
	eGFR volgens CKD-EPI <i>combined</i>	2,9	2,8
	eGFR volgens CKD-EPI cys c	2,7	1,9
Friedman χ^2		29,6	38,1
p		< 0,001	< 0,001

Tabel 12: Congruentie tussen de eGFR formules op basis van een Friedman-test. eGFR=estimated glomerulaire filtratiesnelheid.

6.6.b.3 Cohen's k

Op basis van de geschatte nierfuncties werd nagegaan of patiënten een dermate slechte nierfunctie hadden dat een aangepast doseerschema aan de orde was. Deze indeling is zichtbaar in tabel 13.

eGFR	<i>First dose</i>				<i>Steady state</i>			
	Cockcroft-Gault	CKD-EPI creatinine	CKD-EPI cys C	CKD-EPI <i>combined</i>	Cockcroft-Gault	CKD-EPI creatinine	CKD-EPI cys C	CKD-EPI <i>combined</i>
Ja	17 (26,6%)	12 (18,8%)	5 (7,8%)	5 (7,8%)	10 (15,6%)	8 (12,5%)	6 (9,4%)	10 (15,6%)
Nee	47 (73,4%)	52 (81,3%)	32 (50,0%)	32 (50,0%)	45 (70,3%)	47 (73,4%)	36 (56,3%)	32 (50,0%)
Missing	0 (0,0%)	0 (0,0%)	27 (42,2%)	27 (42,2%)	9 (14,1%)	9 (14,1%)	22 (34,4%)	22 (34,4%)
Totaal	64				64			

Tabel 13: Aanwezigheid van argumenten voor een renaal aangepaste dosis antibioticum op basis van eGFR formule. eGFR=estimated glomerulaire filtratiesnelheid.

Tijdens *first dose* en *steady state dose* kon voor respectievelijk 37 en 42 studiedeelnemers een Cohen's k analyse worden uitgevoerd. De k-waardes zijn terug te vinden in tabel 14.

Tijdens *first dose* is de graad van overeenkomst met de basisobservator CKD-EPI creatinine matig voor Cockcroft-Gault ($p < 0,005$), matig tot substantieel voor CKD-EPI cys c ($p < 0,005$) en substantieel voor CKD-EPI *combined* ($p < 0,005$).

Tijdens *steady state dose* nemen de κ -waarden af voor CKD-EPI cys c en CKD-EPI *combined*. De graad van overeenkomst met de basisobservator CKD-EPI creatinine is substantieel voor Cockcroft-Gault ($p < 0,005$), licht tot matig voor CKD-EPI cys c ($p = 0,012$) en matig voor CKD-EPI *combined* ($p < 0,005$).

		<i>First dose</i>		<i>Steady state dose</i>	
		Waarde	p-waarde	Waarde	p-waarde
Cockcroft-Gault vs. CKD-EPI creatinine	κ	0,566	<0,001	0,774	<0,001
	Aantal patiënten	37		42	
CKD-EPI cys c vs. CKD-EPI creatinine	κ	0,604	<0,001	0,339	0,012
	Aantal patiënten	37		42	
CKD-EPI <i>combined</i> vs. CKD-EPI creatinine	κ	0,802	<0,001	0,548	<0,001
	Aantal patiënten	37		42	

Tabel 14: Overeenkomst tussen eGFR volgens CKD-EPI creatinine enerzijds en eGFR volgens Cockcroft-Gault, CKD-EPI cys c en CKD-EPI *combined* anderzijds. eGFR=estimated glomerulaire filtratiesnelheid.

6.7 Bijwerkingen

Achttien patiënten (34,6%) die werden behandeld met amoxicilline-clavulaanzuur ontwikkelden diarree. Bij patiënten die werden behandeld met piperacilline-tazobactam waren er zeven patiënten die diarree ontwikkelden (58,3%). Er kon geen significant verband worden aangetoond tussen het optreden van diarree en de concentratie β -lactam-antibioticum of β -lactamase-inhibitor in het bloed. In deze studie konden koorts, leeftijd, BMI, geslacht, gebruik van proton pomp inhibitoren (PPI's) en hospitalisatieduur niet significant worden gelinkt aan een toegenomen incidentie van diarree.

Zes patiënten (11,5%) die werden behandeld met amoxicilline-clavulaanzuur ontwikkelden gastro-intestinale last zoals braken, nausea of anorexie. Een patiënt die behandeld werd met piperacilline-tazobactam kreeg gastro-intestinale last (8,3%). Net als bij diarree werd

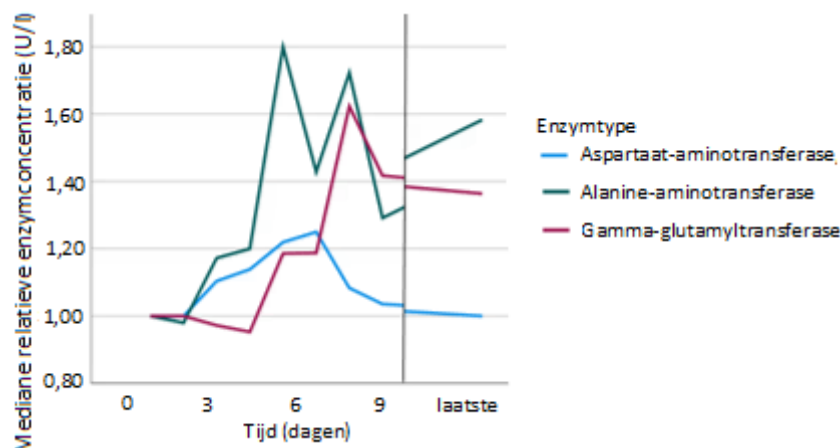
opnieuw geen verband gevonden tussen het optreden van gastro-intestinale last en de concentratie β -lactam-antibioticum of β -lactamase-inhibitor in het bloed.

Andere frequente bijwerkingen van de studie-antibiotica zoals bijvoorbeeld een allergische huidrash kwamen in lagere frequentie voor. Bij de personen onder therapie met amoxicilline-clavulaanzuur werd deze bijwerking bij drie patiënten (5,8%) gezien.

6.8 Leverwaarden

Er waren 30 patiënten onder amoxicilline therapie die bij de start van de opname een volledig normaal leverpanel hadden (Aspartaat-aminotransferase (AST), Alanine-aminotransferase (ALT), Gamma-glutamyltransferase (GGT)) en geen lever- of galwegpathologie hadden. De referentiewaarden voor AST, ALT en GGT zijn terug te vinden in bijlage 10. Van deze 30 patiënten waren er zeventien (60,7%) bij wie gedurende de eerste acht dagen van opname en op de dag van de laatst beschikbare bloedanalyse geen enkele afwijkende leverwaarde kon worden vastgesteld. Bij de overige dertien (39,3%) patiënten werd er minstens een afwijkende waarde van een of meerdere leverenzymen teruggevonden. De belangrijkste subgroep hierbij (38,5%) is deze waarbij voor alle drie de enzymen minstens een afwijkende waarde bestond. De enzymen weken niet noodzakelijk simultaan af. Een diagram van deze verdeling kan geraadpleegd worden in bijlage 11.

De evolutie van de relatieve enzymconcentraties werd voor de 30 bovenvermelde patiënten met een initieel normaal leverpanel opgevolgd. Alle drie de mediane leverwaarden stegen onder therapie met amoxicilline-clavulaanzuur. Op dag vijf bereikte ALT een piek die 1,8 maal zo hoog was als de initiële waarde. AST piekte op dag zes met een waarde die 1,2 maal zo hoog was als de initiële waarde. Op dag zeven bereikte GGT een piek met een waarde die 1,6 maal zo hoog was als de initiële waarde. In deze studie konden koorts, leeftijd, BMI, geslacht en hospitalisatieduur niet worden gelinkt aan een toegenomen incidentie van leverafwijkingen.



Figuur 14: Evolutie van relatieve enzymwaarden in functie van de tijd bij 'initieel gezonde' patiënten onder Amoxicilline-clavulaanzuur.

7. DISCUSSIE

Deze studie onderzocht de farmacokinetiek en bijwerkingen van de huidige standaardtherapie amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam bij 64 geriatrische patiënten. De studiepopulatie is representatief voor de doorsnee patiënt op de dienst geriatrie van het UZ Gent (54). Omwille van de meer complexe pathologieën die in een universitair centrum worden behandeld, kunnen de bevindingen niet zomaar worden geëxtrapoleerd naar alle ouderen.

Op basis van de mediane CIRS, Katz en G8-score (cfr. tabel 3) kan worden besloten dat een kwetsbare, oudere populatie werd onderzocht. Deze groep patiënten is vaak ondervertegenwoordigd in de wetenschappelijke, medische literatuur (5). Deze masterproef hoopt dan ook een aanzet te zijn tot verder onderzoek bij dit aanzienlijke deel van de bevolking.

7.1 Studieverloop

Een deel van de patiënten die werden behandeld met amoxicilline-clavulaanzuur of piperacilline-tazobactam nam niet deel aan de studie. De belangrijkste redenen hiervoor waren de covid-19 pandemie, een beschermende houding van de familie, de onmogelijkheid tot het plaatsen van een bijkomende perifere infuuskatheter, beëindiging of verandering van therapie en patiëntgebonden factoren zoals angst of onvoldoende interesse. De exacte aantallen rond bereidheid tot deelname of motieven om deelname te weigeren, werden niet bijgehouden.

Er konden meer patiënten onder antibioticatherapie met amoxicilline-clavulaanzuur dan met piperacilline-tazobactam worden geïnccludeerd. Dit is te verklaren door het feit dat amoxicilline-clavulaanzuur frequenter wordt voorgeschreven dan piperacilline-tazobactam op de dienst geriatrie van het UZ Gent (54). Piperacilline-tazobactam wordt namelijk vaker voorbehouden voor meer ernstige infecties (39). Dit wordt aangetoond door de gegevens in tabel 3, waarbij de langere hospitalisatieduur van patiënten onder piperacilline-tazobactam opvalt. Deze patiënten hadden een kwetsbare gezondheidsstatus volgens zowel de CIRS, Katz als G8-schaal. Dit wordt eveneens geïllustreerd door de hogere frequentie aan heropnames binnen de zes maanden na ontslag in vergelijking met de patiënten onder amoxicilline-clavulaanzuur. Het frequenter voorkomen van ernstige infecties in aanwezigheid van een reeds kwetsbare gezondheidsstatus draagt mogelijk bij aan een moeizamere inclusie van deze patiëntenpopulatie.

Er waren meer inclusies tijdens *steady state dose* dan tijdens *first dose*. Hiervoor zijn verschillende verklaringen. Allereerst konden patiënten die werden gemist op de spoedgevallendienst toch nog op de dienst geriatrie worden geïnccludeerd. Verder konden door het wegvallen van inclusies op de spoedgevallendienst tijdens de covid-19 pandemie gedurende de laatste zeven maanden van de studieperiode enkel inclusies via de dienst geriatrie plaatsvinden.

In- en exclusiecriteria met inbegrip van eerdere therapie met amoxicilline-clavulaanzuur werden steeds gecontroleerd. Aanwezigheid van amoxicilline-clavulaanzuur in het *first dose* ijkstaal van 2 studiedeelnemers was dan ook een opmerkelijke vondst. Deze afwijkende stalen zijn mogelijk het gevolg van een gebrekkige staalanalyse of een niet gedocumenteerde voorafgaande antibioticabehandeling. Deze studiedeelnemers werden daarom niet in de statistische analyses voor klaring en concentratieverloop opgenomen. Bij een studiedeelnemer was er mogelijk een staalwissel tussen het staal met de piekconcentratie en het staal met de dalconcentratie. Tijdens de statistische analyse werd hiervoor gecorrigeerd door beide stalen op de correcte plaats in te voegen in de dataset. Mogelijk veroorzaakte het gebruik van een inloopinfuus tijdens *first dose* bij drie patiënten een lichte afwijking van hun plasmaconcentraties. Daarnaast werd ondanks een minimumleeftijd van 75 jaar eenmalig een 73-jarige patiënt geïnccludeerd. Een uitzondering werd gemaakt omwille van diens uitgesproken geriatrische profiel volgens de *Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)*.

7.2 Target Attainment

De MIC werd niet systematisch bepaald bij de studiedeelnemers. Daarom werd voor amoxicilline en piperacilline gebruik gemaakt van de breekpunten volgens EUCAST. Voor amoxicilline bedraagt het breekpunt 8mg/l voor *E. coli*. Voor piperacilline bedraagt dit 16mg/l voor *P. aeruginosa* (53). Aangezien bij de studiedeelnemers nooit een kiem werd gekweekt met MIC > 8mg/l, lijkt het gerechtvaardigd om de MIC volgens EUCAST te gebruiken. De getoetste EUCAST-waarden kunnen wel sterk verschillen van de MIC van de in vivo pathogenen. Voor verschillende respiratoire pathogenen zoals *S. aureus* en *S. pneumoniae* zijn deze EUCAST-waarden namelijk lager, respectievelijk 2 mg/l en 0,064 mg/l voor amoxicilline-clavulaanzuur (26). Dit toont aan dat het niet obligaats is de vooropgestelde EUCAST-waarden te bereiken om adequate infectiecontrole te bekomen. Tevens is het zo dat in deze masterproef een *target* van 50% $fT > MIC$ werd onderzocht. Er is evenwel nog geen consensus over de ideale *target* (10,26).

Voor amoxicilline haalde 62,5% van de patiënten de *target* van 50% $fT > MIC$ bij *first dose*. Hoewel in deze studie de lage concentraties bij de *first dose* vaak tijdens *steady state*

omstandigheden werden bijgebeend, mag de gebrekkige *Target Attainment* tijdens deze *first dose* niet worden geminimaliseerd. Bij antibioticatherapie is namelijk de leuze ‘*hit hard and hit fast*’ van Paul Ehrlich van toepassing. Concreet wil dit zeggen dat tijdens de *first dose* zo optimaal mogelijke farmacokinetische parameters moeten worden nagestreefd (28). Verder onderzoek naar mogelijke dosisaanpassingen om de *Target Attainment* tijdens *first dose* te optimaliseren is noodzakelijk.

Voor amoxicilline bereikten 80,6% van de patiënten de target van 50% $fT > MIC$ tijdens *steady state* omstandigheden. Dit aandeel is duidelijk hoger dan tijdens *first dose*. Deze bevindingen liggen in dezelfde lijn van de resultaten in de studie van Haeseker et al. Hierin werd de geschiktheid van de huidige amoxicilline-clavulaanzuur dosering bij een oudere groep patiënten (mediane leeftijd 69 jaar IQR: 23-93) onderzocht. Bij patiënten ouder dan 70 jaar bedroeg de *Target Attainment* 81,0% voor een target van 40% $fT > MIC$ (10). Voor patiënten jonger dan 70 jaar lag de *Target Attainment* markant lager, namelijk 52,0%. Dit verschil wordt bevestigd door Roberts et al. die de *Target Attainment* van amoxicilline-clavulaanzuur bij jongere patiënten (mediane leeftijd 60 jaar IQR:48-74) op een afdeling Intensieve Zorgen onderzochten. Bij deze populatie werd de target van 50% $fT > MIC$ tijdens *steady state dose* door slechts 52,1% van de patiënten gehaald (14).

Een verklaring voor de betere *Target Attainment* bij oudere studiedeelnemers zou de verminderde nierfunctie kunnen zijn. Zo bedroeg de mediane nierfunctie volgens Cockcroft-Gault bij studiedeelnemers onder therapie met amoxicilline-clavulaanzuur in deze masterproef 47,1 ml/min. In de studie van Haeseker et al. bedroeg deze 82,0 ml/min bij patiënten jonger dan 70 jaar (10). Dit wijst mogelijk op meer accumulatie van amoxicilline bij de oudere ten opzichte van de jongere patiënten.

Voor piperacilline werd de target 50% $fT > MIC$ steeds behaald. Bij de jongere populatie van de hierboven aangehaalde studie van Roberts et al. werd deze target bij 80,6% van de patiënten gehaald (14). De patiënten onder piperacilline-tazobactam therapie in deze masterproef hadden een mediane nierfunctie volgens Cockcroft-Gault van 55,3 ml/min. De jongere patiënten van Roberts et al. hadden met hun mediane creatinineklaring van 82 ml/min (IQR: 44-125ml/min) vermoedelijk een betere nierfunctie. De hogere graad van accumulatie secundair aan de lagere nierfunctie, in combinatie met de lange infusietijd van piperacilline-tazobactam kan een verklaring vormen voor de hoge *Target Attainment* van piperacilline-tazobactam bij ouderen. In sommige gevallen zou er dan ook voor kunnen worden gekozen om de dosis te verlagen, idealiter op geleide van de MIC en de nierfunctie, om toxiciteit te vermijden.

De *threshold*-concentraties van clavulaanzuur en tazobactam volgens EUCAST bedragen respectievelijk 2mg/l en 4mg/l (53). Hoewel de *target* van 50% $fT > threshold$ voor tazobactam steeds werd bereikt, was dit voor clavulaanzuur helemaal niet het geval. In tegenstelling tot de β -lactam-antibiotica waar *time above MIC* een belangrijke parameter is, speelt *time above threshold* bij de β -lactamase inhibitoren echter een minder grote rol (55). Aangezien de *Target Attainment* informatie geeft over *time above threshold*, is de waarde van *Target Attainment* bij β -lactamase inhibitoren minder duidelijk (26).

Bovendien houdt de β -lactamase inhiberende werking van clavulaanzuur acht à twaalf uur aan. Deze bevindingen deden Haeseker *et al.* besluiten dat een verhoging van de dosis clavulaanzuur niet nodig is (10). Een dosisverhoging van clavulaanzuur gebaseerd op de lage *Target Attainment* in deze studie lijkt dus niet noodzakelijk aangewezen. Aangezien clavulaanzuur een belangrijke oorzaak van bijwerkingen vormt, zouden extra doseringen met enkel amoxicilline een veilig en effectief alternatief kunnen vormen op de huidige doseerschema's (10,26). Zo kan een hogere *Target Attainment* voor amoxicilline bereikt worden.

Deze studie kon geen enkele factor (o.a. BMI, geslacht, leeftijd) linken aan het niet bereiken van de 50% $fT > targetconcentratie$. Voor BMI en geslacht werd ook door De Waele *et al.* geen significant verband gevonden. Zij vonden echter wel een negatieve correlatie met leeftijd (56).

De *Target Attainment* in de groep van studiedeelnemers die overgeschakeld werden op een ander antibioticum was hoger dan deze in de totale studiepopulatie. Een therapiefalen op basis van een te lage antibioticumconcentratie lijkt daarom onwaarschijnlijk.

7.3 Klaring bij geriatrische patiënten

De grafieken die amoxicillineklaring uitzetten in functie van Cockcroft-Gault, CKD-EPI creatinine, CKD-EPI cys c of CKD-EPI *combined* tonen in combinatie met de bijhorende determinatiecoëfficiënten geen superioriteit van een van de formules aan. Tussen zowel *first dose* als *steady state* omstandigheden waren de determinatiecoëfficiënten meer constant bij formules die gebruik maken van cystatine c. Tevens lagen de determinatiecoëfficiënten van de op cystatine c gebaseerde formules doorgaans hoger dan deze van de formules die enkel op creatinine gebaseerd zijn. Opvallend was dat CKD-EPI creatinine het slechtst uit de correlatie-grafieken kwam. Nochtans is CKD-EPI creatinine een formule die in veel universitaire centra, waaronder het UZ Gent, als standaard voor eGFR wordt gebruikt. Het is een argument tegen het veralgemeend gebruik van de CKD-EPI creatinine formule.

De correlatie tussen de eGFR formules en clavulaanzuurklaring was zowel tijdens *first dose* als tijdens *steady state dose* zwak tot zeer zwak. Dit kan te wijten zijn aan de hogere graad van metabolisatie en de beperkte renale eliminatie van clavulaanzuur (40-50%) (22). Het bestaan van compensatoire eliminatie mechanismen voor clavulaanzuur bij patiënten met *Chronic Kidney Disease* (CKD) kan de correlatie van clavulaanzuur met eGFR ook doen verzwakken (22). Een andere mogelijkheid is dat clavulaanzuurklaring langer dan amoxicillineklaring bewaard blijft bij afnemende nierfunctie (26). De op cystatine C gebaseerde formules geven steeds een betere inschatting van de clavulaanzuurklaring dan de op creatinine gebaseerde formules. Toch zijn de correlaties die in deze studie werden teruggevonden te zwak om een argument te vormen voor het gebruik van deze formules.

7.4 eGFR bij geriatrische patiënten

Aangezien de mGFR niet bepaald werd, is het niet mogelijk om na te gaan welke eGFR formule de beste weergave geeft van de werkelijke nierfunctie. Er moest bijgevolg naar alternatieve manieren gezocht worden om eGFR formules met elkaar te vergelijken. Dit werd gedaan aan de hand van amoxicillineklaring, vermits amoxicilline in hoge mate (60-70%) renaal wordt geklaard (36). Er werd met andere woorden nagegaan of er een eGFR formule was die een goede correlatie had met amoxicillineklaring. Het doel was de eGFR formule te identificeren op basis waarvan dosisaanpassingen preferentieel zouden moeten gebeuren.

De ROC-analyse toonde dat de beste schatting voor amoxicillineklaring tijdens *first dose* verkregen werd door de CKD-EPI cys c formule. Eveneens tijdens de *first dose* schatte Cockcroft-Gault de amoxicillineklaring betrouwbaarder in dan de CKD-EPI creatinineformule. Tijdens *steady state* omstandigheden werd de beste schatting voor amoxicillineklaring opnieuw gemaakt door CKD-EPI cys c. CKD-EPI *combined* en Cockcroft-Gault waren echter even performant om amoxicillineklaring in te schatten. CKD-EPI creatinine scoorde tijdens *steady state dose* slechter dan de andere drie formules. Het verschil met de andere formules was evenwel klein. Aangezien de formules bij *steady state* omstandigheden een gelijkaardige inschatting gaven, kan op basis hiervan geen voorkeursformule worden weerhouden.

De eGFR volgens Cockcroft-Gault is naast de bepaling van de farmacon-concentratie in het bloed de standaard waarop farmacologische studies voor dosisaanpassingen gebeuren (19, 57). Daarom is het belangrijk om in te schatten in welke mate de eGFR volgens Cockcroft-Gault verschilt van de in de praktijk frequenter gebruikte formules voor de eGFR. Friedman en post-hoc Wilcoxon toetsen toonden aan dat de verschillende eGFR formules niet zomaar mogen worden verwisseld bij geriatrische patiënten. De geschatte GFR volgens Cockcroft-Gault was significant lager dan de in het UZ Gent gebruikte inschatting volgens CKD-EPI creatinine.

Hoewel Cockcroft-Gault en CKD-EPI creatinine beide gebruikt worden om nierfunctie in te schatten, kunnen de formules niet altijd op dezelfde manier geïnterpreteerd worden. Het gebruik van elk van deze formules heeft zijn specifieke indicaties. Zich baseren op CKD-EPI creatinine voor farmacologische doeleinden kan leiden tot een te optimistische inschatting van de nierfunctie met overdosering tot gevolg (57).

Afhankelijk van de gebruikte eGFR formule (cfr. tabel 14) varieert het aandeel patiënten met nood aan een gereduceerde dosis (GFR < 30 ml/min voor amoxicilline-clavulaanzuur en < 40 ml/min voor piperacilline-tazobactam) (15,16). De Cohen's κ toont aan dat de verschillende eGFR formules niet steeds dezelfde individuen aanwijzen als patiënten met nood aan dosisaanpassing op basis van verminderde nierfunctie. Toch konden er geen markante over- of onderdoseringen worden aangetoond als gevolg hiervan. Er kan worden besloten dat afhankelijk van de gebruikte eGFR formule bepaalde patiënten net wel of net geen dosisaanpassing vereisen. Dit fenomeen werd eerder beschreven in de studie van Delanaye *et al.* (58). Het vormt opnieuw een argument voor de niet-uitwisselbaarheid van de eGFR formules. Er kan worden overwogen om bij ouderen een waarschuwingsteken naast eGFR waarden in de analyseverslagen te plaatsen. Deze aanduiding kan de arts attent maken op het feit dat er afhankelijk van de gebruikte formule een andere interpretatie vereist is.

De ideale manier om nierfunctie bij ouderen te bepalen, blijft onderwerp van discussie. Creatinine, de als standaard beschouwde merker van nierfunctie, kan bij ouderen makkelijk verstoord raken (8,51). Er gaan steeds meer stemmen op tegen het gebruik van de klassieke op creatinine gebaseerde eGFR formules bij ouderen (51). Ondanks de beperkingen van de op creatinine gebaseerde formules, kon in deze studie geen superioriteit van de op cystatine c gebaseerde formules aangetoond worden. Een eerdere studie op de dienst geriatrie van het UZ Gent geleid door Van Den Noortgate *et al.* kwam tot eenzelfde vaststelling (59). De rol van cystatine c bij de bepaling van de nierfunctie van de geriatrische patiënt blijft onduidelijk. Voortgezet onderzoek naar de rol van creatinine, cystatine c en andere merkers van nierfunctie (o.a. ureum) moet worden aangemoedigd.

7.5 Bijwerkingen

Een behandeling met amoxicilline-clavulaanzuur is net als leeftijd een risicofactor op het ontwikkelen van antibiotica geassocieerde diarree (60). Diarree is ook bij therapie met piperacilline-tazobactam een gekende bijwerking (16). Van de patiënten die werden behandeld met amoxicilline-clavulaanzuur ontwikkelden 34,6% diarree tijdens hun therapie. Voor therapie met piperacilline-tazobactam bedroeg dit aandeel zelfs 58,3%. Door Kaltenbach *et al.* werd een lagere incidentie gerapporteerd. In hun studie werd bij 5 tot 25% van de 65-plussers een

antibiotica geassocieerde diarree vastgesteld (60). Deze percentages zijn onder meer gebaseerd op niet-gehospitaliseerde ouderen. Dit kan het grote verschil met de incidentie van diarree in deze masterproef verklaren. Er kon in deze masterproef ook niet steeds een onderscheid worden gemaakt tussen antibiotica geassocieerde diarree en de frequent bij ouderen voorkomende diarree van andere oorsprong (40). Hierdoor is de rapporteringsgraad van antibiotica geassocieerde diarree mogelijk vals verhoogd.

Noch plasmaconcentratie, noch enige variabele (koorts, leeftijd, BMI, geslacht, PPI-gebruik, hospitalisatieduur) kon duidelijk ($p < 0,005$) worden gelinkt aan een toegenomen incidentie van diarree. Leeftijd en hospitalisatieduur bleken in het onderzoek van Kaltenbach *et al.* nochtans wel positief gecorreleerd te zijn aan het voorkomen van antibiotica geassocieerde diarree (60). Een correcte indicatiestelling tot antibioticatherapie lijkt voorlopig nog steeds de belangrijkste preventieve maatregel om antibiotica geassocieerde diarree te vermijden (60).

Levertoxiciteit is een gekende bijwerking van amoxicilline en werd bijgevolg ook binnen deze studiepopulatie onderzocht (36). Er werden enkel patiënten zonder lever- of galwegpathologie en met een initieel normale leverset ($n=30$) bestudeerd om *bias* door andere oorzaken van leverafwijking te beperken. Er werd niet gecorrigeerd voor andere hepatotoxische medicatie die werden opgestart tijdens de hospitalisatie. De stijging van de leverenzymen mag dus niet enkel aan amoxicilline-clavulaanzuur worden toegeschreven. De trendlijnen voor ALT en GGT lijken spectaculair. De op de vijfde dag waargenomen stijging van 180% van (relatieve) ALT, vertaalt zich echter in absolute enzymconcentraties die niet boven 80 U/l klimmen. Dit zijn geen hypertransaminase-waarden die worden geassocieerd met ernstige leverafwijkingen.

Opvallend is dat in 39,3% van de studiedeelnemers een stijging van de leverenzymen plaatsvond. In de algemene populatie is dit nochtans een bijwerking die slechts soms (0,1-1%) optreedt (36). Mogelijke oorzaken van de hogere incidentie bij ouderen zijn de veranderde farmacokinetiek en polyfarmacie (61). Voorlopig is het onduidelijk of de stijging van de leverenzymen enige klinische relevantie heeft. Wat wel vaststaat is dat deze stijging een bijkomende versturende factor vormt bij de interpretatie van bloedanalyses bij de geriatrische patiënt.

7.6 Beperkingen van de studie

Enkele beperkingen van de studie moeten in acht genomen worden. Allereerst wensten ernstig verzwakte patiënten vaak niet deel te nemen aan de studie. Daarom is er mogelijk een *confounding bias* naar minder kwetsbare, geriatrische patiënten. Bovendien liet het relatief kleine aantal patiënten (n=64) dat kon worden geïnccludeerd geen doorgedreven statistische analyse toe. Een minimum van ongeveer 104 patiënten is namelijk nodig om een betrouwbare multivariate regressie te kunnen uitvoeren volgens de statistische richtlijn van Green (1991). Daarnaast was het afnameschema van piperacilline-tazobactam niet optimaal om een analyse met PKSolver uit te voeren.

Door het ontbreken van een mGFR kon niet worden bepaald of de onderzochte formules de werkelijke nierfunctie correct inschatten. Zo wordt een klassieke ROC curve voor nierfunctie opgebouwd op basis van de gouden standaard inulineklaring (52). Door het ontbreken van deze parameter werd een ROC-analyse opgezet aan de hand van de amoxicillineklaring. Deze afwijking van de gangbare statistische analyse kan de validiteit van de resultaten negatief beïnvloeden. Gespecialiseerde studies waarin de eGFR formules worden vergeleken met een gouden standaard zijn dan ook aanbevolen.

De correctie die werd uitgevoerd voor de proteïnebinding kan een onderschatting van de werkelijke plasmaconcentratie veroorzaken. Veertien van de 35 (40%) patiënten bij wie een inschatting van de eiwithuishouding kon worden gemaakt, hadden een albumineconcentratie lager dan 34g/l. De correctie voor eiwitbinding die werd doorgevoerd, is potentieel te hoog voor patiënten met hypoalbuminemie waardoor de werkelijke vrije en dus werkzame concentratie bij hen hoger zou kunnen liggen (19). Bij 45,3% van de patiënten was de albumineconcentratie niet gekend. Het is dan ook aangewezen om bij toekomstige studies steeds een eiwitbepaling uit te voeren zodat vrije concentraties exact kunnen worden bepaald.

8. CONCLUSIE

Deze masterproef onderzocht de farmacokinetiek en veiligheid van de huidige standaarddosering van twee frequent gebruikte β -lactam-antibiotica bij geriatrische patiënten.

De farmacokinetische target van 50% $fT > targetconcentratie$ werd voor piperacilline en tazobactam steeds bereikt. Deze voor amoxicilline in *first dose* en *steady state* omstandigheden werd in respectievelijk 62,5% en 80,6% van de patiënten gehaald. Afgaande op deze data lijkt vooral onderdosering van amoxicilline tijdens *first dose* een probleem. Adequate concentraties tijdens *first dose* zijn nochtans belangrijk voor het slagen van de therapie. Voor clavulaanzuur werd de target in minder dan 60% van de gevallen gehaald. De farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van β -lactamase-inhibitoren zijn onvoldoende onderzocht om het effect van deze gebrekkige *Target Attainment* in te schatten.

Bijwerkingen van antibioticatherapie bij geriatrische patiënten komen frequenter voor dan bij de doorsnee, jonge patiënt. Een significant verband met de plasmaconcentratie antibioticum en het optreden van bijwerkingen kon niet worden aangetoond. Rationeel voorschrijven (o.a. op geleide van antibiogram, enkel als nodig, keuze voor zo smal mogelijk spectrum) van antibiotica blijft de belangrijkste maatregel om bijwerkingen te vermijden.

Een praktische en accurate inschatting van de nierfunctie speelt een fundamentele rol bij de behandeling van de geriatrische patiënt. Creatinine is bij de geriatrische patiënt onderhevig aan heel wat variatie. Toch kon geen superioriteit van cystatine c ten opzichte van creatinine als merker van nierfunctie worden aangetoond. Tot nu toe werd nog geen eGFR formule gevonden die een betrouwbare inschatting van de nierfunctie oplevert bij alle geriatrische patiënten. De *heilige graal* van nierfunctie bij de geriatrische patiënt ontbreekt vooralsnog. Hoewel alternatieven voor creatinine als een merker van nierfunctie (bv. cys c) veelbelovend zijn, worden de klassieke creatinine gebaseerde formules beter niet al te snel verlaten. Verder onderzoek naar zowel een patiëntspecifieke eGFR formule als de farmacokinetiek en veiligheid van de huidige β -lactam-antibioticadosering bij geriatrische patiënten is nodig.

9. REFERENTIES

1. Statbel. Online oktober 2020. Opgehaald op 13 november 2020, van https://statbel.fgov.be/sites/default/files/files/documents/NL_kerncijfers_2020.pdf
2. Populationpyramid. Online december 2019. Opgehaald op 13 november 2020, van <https://www.populationpyramid.net/belgium/2019/>
3. De Spiegeleer B, Wynendaele E, Bracke N, Veryser L, Taevernier L, Degroote A, et al. Regulatory development of geriatric medicines: To GIP or not to GIP? *Ageing Res Rev.* 2016;27:23-36.
4. Hazra NC, Rudisill C, Gulliford MC. Determinants of health care costs in the senior elderly: age, comorbidity, impairment, or proximity to death? *Eur J Health Econ.* 2018;19(6):831-42.
5. Shenoy P, Harugeri A. Elderly patients' participation in clinical trials. *Perspect Clin Res.* 2015;6(4):184-9.
6. Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2000;30(6):931-3.
7. Petrovic M. *Cursus Geriatrie: uit PROBLEMEN VAN DE OUDERE.* Universiteit Gent. 2020.
8. Weber S, Mawdsley E, Kaye D. Antibacterial Agents in the Elderly. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2009;23(4):881-98.
9. Bellmann-Weiler R, Weiss G. Pitfalls in the diagnosis and therapy of infections in elderly patients -a mini-review. *Gerontology.* 2009;55(3):241-9.
10. Haeseker M, Havenith T, Stolk L, Neef C, Bruggeman C, Verbon A. Is the standard dose of amoxicillin-clavulanic acid sufficient? *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:38.
11. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Onder G, Gimeno-Feliu LA, Coscollar-Santaliestra C, Carfi A, et al. Assessing and Measuring Chronic Multimorbidity in the Older Population: A Proposal for Its Operationalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(10):1417-23.
12. Dejaeger M, Gielen E, Vandewoude M, Milisen K, Laurent M, Vanderschueren D, et al. Frailty: A syndrome at the core of geriatric medicine. *Tijdschrift voor Geneeskunde.* 2011;67(22):1059-70.
13. Lefebvre R. *Cursus farmacologie: uit FARMACOLOGIE.* Universiteit Gent. 2018.
14. 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 beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014;58(8):1072-83.
15. BCFI. Online februari 2018. Opgehaald op 14 november 2020, van <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE271196&leafletType=skp>
16. BCFI. Online juni 2016. Opgehaald 14 november 2020, van bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE347873&leafletType=skp
17. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):67-76.
18. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *British journal of clinical pharmacology.* 2004;57(1):6-14.
19. Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Critical care (London, England).* 2018;22(1):233.
20. Le Couteur DG, Blyth FM, Creasey HM, Handelsman DJ, Naganathan V, Sambrook PN, et al. The association of alanine transaminase with aging, frailty, and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(7):712-7.
21. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;24(3):201-20.
22. Crass RL, Pai MP. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of β -Lactamase Inhibitors. *Pharmacotherapy.* 2019;39(2):182-95.
23. Westphal JF, Brogard JM, Caro-Sampara F, Adloff M, Blicklé JF, Monteil H, et al. Assessment of biliary excretion of piperacillin-tazobactam in humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1997;41(8):1636-40.
24. Denic A, Lieske JC, Chakkera HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):313-20.
25. Noreddin AM, El-Khatib W, Haynes V. Optimal dosing design for antibiotic therapy in the elderly: a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2008;3(1):45-52.
26. Carlier M, Noë M, De Waele JJ, Stove V, Verstraete AG, Lipman J, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin/clavulanic acid in critically ill patients. *Journal*

- of Antimicrobial Chemotherapy. 2013;68(11):2600-8.
27. Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of the beta-lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(12):3178-83.
 28. Herring AR, Williamson JC. Principles of Antimicrobial Use in Older Adults. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2007;23(3):481-97.
 29. Thiem U, Heppner HJ, Pientka L. Elderly patients with community-acquired pneumonia: optimal treatment strategies. *Drugs Aging.* 2011;28(7):519-37.
 30. Ellis K, Rubal-Peace G, Chang V, Liang E, Wong N, Campbell S. Antimicrobial stewardship for a geriatric behavioral health population. *Antibiotics.* 2016;5(1).
 31. Truninger K. [Diarrhea in the elderly]. *Ther Umsch.* 2014;71(9):545-50.
 32. J.M. Flacker: The Big Ten of Geriatrics, Emory University, Department of Geriatric Medicine. Online november 2018. Opgehaald op 14 november 2020, van <http://medicine.emory.edu/documents/geriatrics/computer-based-learning-modules-nov-2018.pdf>
 33. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions -the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging.* 2016;11:497-505.
 34. Vandael E., Magerman K., Catry B. Belgian Hospitals – Surveillance of Antimicrobial Consumption (BeH-SAC): 15-year evolution (2003-2017) of antimicrobial consumption in Belgian hospitals. Online 2019. Opgehaald op 22 november 2020, van https://www.sciensano.be/sites/default/files/national_report_beh-sac_2003-2017_-_version_20190315.pdf
 35. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):160-201.
 36. Farmacotherapeutisch kompas amoxicilline/clavulaanzuur. Online 2011. Opgehaald op 22 november 2020, van https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/amoxicilline_clavulaanzuur
 37. Owens RC, Jr. An overview of harms associated with beta-lactam antimicrobials: where do the carbapenems fit in? *Critical care (London, England).* 2008;12 Suppl 4:S3.
 38. deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, Fontana RJ, et al. Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2406-16.
 39. Farmacotherapeutisch kompas piperacilline/tazobactam. Online 2011. Opgehaald op 22 november 2020, van https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/piperacilline_tazobactam
 40. Schiller LR. Chronic Diarrhea Evaluation in the Elderly: IBS or Something Else? *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(9):45.
 41. Saga S, Vinsnes AG, Mørkved S, Norton C, Seim A. Prevalence and correlates of fecal incontinence among nursing home residents: a population-based cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2013;13:87.
 42. Foubert K, Mehuys E, Claes L, Van Den Abeele D, Haems M, Somers A, et al. A shared medication scheme for community dwelling older patients with polypharmacy receiving home health care: role of the community pharmacist. *Acta Clin Belg.* 2019;74(5):326-33.
 43. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(5):507-19.
 44. Neuhauser MM, Danziger LH. Beta-lactam antibiotics. *Drug Interactions in Infectious Diseases:* Springer; 2001. p. 151-84.
 45. Levey AS, Inker LA, Coresh J. Chronic kidney disease in older people. *Jama.* 2015;314(6):557-8.
 46. Iversen E, Bodilsen AC, Klausen HH, Trelldal C, Andersen O, Houliind MB, et al. Kidney function estimates using cystatin C versus creatinine: Impact on medication prescribing in acutely hospitalized elderly patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(4):466-78.
 47. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):820-34.
 48. Dhondt A. Onderzoeksmethoden in de nefrologie, partim nefrologie: uit cursus PROBLEMEN VAN LONGEN, BLOEDVORMENDE ORGANEN EN NIEREN. Universiteit Gent, 2019.
 49. Rule AD, Kremers WK. What Is the Correct Approach for Comparing GFR by Different Methods across Levels of GFR? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1518-21.
 50. Bevc S, Hojs R, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Simple cystatin C formula compared to sophisticated CKD-EPI formulas for estimation of glomerular filtration rate in the elderly. *Ther Apher*

Dial. 2011;15(3):261-8.

51. Pasala S, Carmody JB. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2017;102(1):37-43.

52. Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(3):552-60.

53. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 10.0. Online 2020. Opgehaald op 23 november 2020, van https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf

54. Samaey P. Evaluatie van het gebruik van antibiotica bij gehospitaliseerde geriatrische patiënten. MASTERPROEF voorgedragen in de master in de specialistische geneeskunde, richting geriatrie, Universiteit Gent 2015-2016.

55. Singh R, Kim A, Tanudra MA, Harris JJ, McLaughlin RE, Patey S, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of a β -lactam and β -lactamase inhibitor combination: a novel approach for aztreonam/avibactam. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2015;70(9):2618-26.

56. De Waele JJ, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen M, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients. Intensive Care Med. 2014;40(9):1340-51.

57. Cartet-Farnier E, Goutelle-Audibert L, Maire P, De la Gastine B, Goutelle S. Implications of using the MDRD or CKD-EPI equation instead of the Cockcroft-Gault equation for estimating renal function and drug dosage adjustment in elderly patients. Fundam Clin Pharmacol. 2017;31(1):110-9.

58. Delanaye P, Cavalier E, Moranne O, Lutteri L, Krzesinski JM, Bruyère O. Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration in the general population: impact on the epidemiology of chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2013;14:57.

59. Van Den Noortgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old. J Am Geriatr Soc. 2002;50(7):1278-82.

60. Kaltenbach G, Heitz D. [Antibiotic-associated diarrhea in the elderly]. Rev Med Interne. 2004;25(1):46-53.

61. Mitchell SJ, Hilmer SN. Drug-induced liver injury in older adults. Ther Adv Drug Saf. 2010;1(2):65-77.

BIJLAGEN

Bijlage 1: Screening form

Screening form

Page 1 of 10

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

SCREENING FORM

Antibiotic dosing in Geriatric patients at the Emergency Department (AGED)

Version 1.0 – 09/04/2018

Screening form

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

1. Date informed consent

Informed consent signed by patient: yes – no

____ / ____ / ____ (dd/mm/yy)

If applicable: informed consent signed by children or other legal representatives: yes – no

____ / ____ / ____ (dd/mm/yy)

2. Patient data

- Patient number: recruitment centre 1/2/3/4/5 –

- Admission date: ____ / ____ / ____ (dd/mm/yy)

Age	In years	
Length	In cm	
Weight	In kg	
Body mass index	$[\text{Weight} / (\text{Length in meter})^2]$	
Lean Body Mass	Men: $(0.32810 \times W \text{ in Kg}) + (0.33929 \times H \text{ in cm}) - 29.5336$ Women: $(0.29569 \times W \text{ in Kg}) + (0.41813 \times H \text{ in cm}) - 43.2933$	

Version 1.0 – 09/04/2018

Screening form

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

- Reason of admission:

- Comorbidities:

Version 1.0 – 09/04/2018

Screening form

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

Cumulative Illness Rating Scale	
1. Cardiac (heart only)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
2. Vascular (rating is based on severity, organ damage is rated separately)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
3. Hematopoietic (blood, blood vessels and cells, bone marrow, spleen, lymphatic's)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
4. Respiratory (lungs, bronchi, trachea below the larynx)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
5. ENT (eye, ear, nose, throat, larynx)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
6. Upper GI (oesophagus, stomach, and duodenum; pancreas, do not include diabetes)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
7. Lower GI (intestines, hernias)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
8. Hepatic (liver and biliary tree)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
9. Renal (kidneys only)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
10. Other GU (ureters, bladder, urethra, prostate, genitals)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
11. Musculoskeletal-integumentary (muscle, bone, skin)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
12. Neurological (brain, spinal cord, nerves, do not include dementia)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
13. Endocrine-metabolic (includes diabetes, thyroid, breast, systemic infections, toxicity)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
14. Psychiatric/Behavioural (includes dementia, depression, anxiety, agitation/delirium, psychosis)	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Total score:	

For each body system, the general rules for the severity rating are:	
0	No problem affecting that system
1	Current mild problem or past significant problem
2	Moderate disability or morbidity and/or requires first line therapy
3	Severe problem and/or constant and significant disability and/or hard to control chronic problems
4	Extremely severe problem and/or immediate treatment required and/or organ failure and/or severe functional impairment

Version 1.0 – 09/04/2018

Screening form

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

Katz scale	
Bathing	Score
<input type="checkbox"/> Requires no help with bathing	= 1
<input type="checkbox"/> Partial aid needed to wash upper <u>or</u> lower body	= 2
<input type="checkbox"/> Partial aid needed to wash upper <u>and</u> lower body	= 3
<input type="checkbox"/> Completely dependent for bathing	= 4
Dressing	
<input type="checkbox"/> Gets clothes from closets and drawers and puts on clothes and outer garments complete with fasteners	= 1
<input type="checkbox"/> Partial aid needed to dress upper or lower body (not taking in account shoelaces)	= 2
<input type="checkbox"/> Partial aid needed to dress upper and lower body	= 3
<input type="checkbox"/> Needs to be completely dressed	= 4
Transferring	
<input type="checkbox"/> Moves in and out of bed or chair unassisted	= 1
<input type="checkbox"/> Moves in and out of bed or chair independently with the use of mechanical transferring aides (wheelchair, crutches,...)	= 2
<input type="checkbox"/> Needs help from others in moving from bed to chair	= 3
<input type="checkbox"/> Bedridden or in a wheelchair and requires a complete transfer	= 4
Toileting	
<input type="checkbox"/> Goes to the toilet, gets on and off, arranges clothes, cleans genital area without help	= 1
<input type="checkbox"/> Needs help with one of the three items: goes to toilet, arranges clothes and cleans genital area	= 2
<input type="checkbox"/> Needs help with two of the three items: goes to toilet, arranges clothes and cleans genital area	= 3
<input type="checkbox"/> Needs help with the three items: goes to toilet, arranges clothes and cleans genital area	= 4
Continence	
<input type="checkbox"/> Exercises complete self-control over urination and defecation	= 1
<input type="checkbox"/> Accidental incontinent of bowel or bladder (incl. urinary catheter and artificial anus)	= 2
<input type="checkbox"/> Incontinent of bowel or bladder	= 3
<input type="checkbox"/> Incontinent of bowel and bladder	= 4
Self-feeding	
<input type="checkbox"/> Eating and drinking independently	= 1
<input type="checkbox"/> Needs help in preparing the meal or the drinks	= 2
<input type="checkbox"/> Partial help needed with feeding or drinking	= 3
<input type="checkbox"/> Completely dependent to eat or drink	= 4
Total score: ___ / 24	

Version 1.0 – 09/04/2018

Screening form

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

G8 Screening Questionnaire		
1	Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, or chewing or swallowing difficulties?	0: severe decrease in food intake 1: moderate decrease in food intake 2: no decrease in food intake
2	Weight loss during the last 3 months?	0: weight loss > 3 kg 1: does not know 2: weight loss between 1 and 3 kg 3: no weight loss
3	Mobility	0: bed or chair bound 1: able to get out of bed/chair but does not go out 2: goes out
4	Neuropsychological problems	0: severe dementia or depression 1: mild dementia or depression 2: no psychological problems
5	Body mass index (BMI: weight in kg/height in m ²)	0: BMI < 18.5 1: BMI = 18.5 to BMI < 21 2: BMI = 21 to BMI < 23 3: BMI = 23 and > 23
6	Takes more than 3 prescription drugs per day	0: yes 1: no
7	In comparison with other people of the same age, how do they consider their health status?	0: not as good 0.5: does not know 1: as good 2: better
8	Age	0: >85 yr 1: 80 – 85 yr 2: < 85 yr
Total score:		

Version 1.0 – 09/04/2018

Screening form

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

3. Infection-related data

- Indication for antibiotic treatment:

--

- SIRS criteria on admission:

Body temperature < 36.0 °C or > 38.0 °C	
RR > 20/min or paCO ₂ < 32 mmHg	
HR > 90 bpm	
WBC > 12.000/mm ³ or < 4.000/mm ³ or > 10% bands	

- Vital criteria on admission:

HR: ____ / bpm	T: ____ °C
BP: ____ / ____	O ₂ Sat ____ %
RR ____ / ____	

Version 1.0 – 09/04/2018

Screening form

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

4. Inclusion criteria

	Yes	No
- Patients presenting at the Emergency Department and later on admitted to the geriatric department		
- Patient age \geq 75 years		
- Patient receiving antibiotic treatment (amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam)		
- Intravenous access available for blood sampling. For measurement of the peak concentration an intravenous access other than the drug infusion line is required.		

If no: exclude the patient

Version 1.0 – 09/04/2018

Screening form

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

5. Exclusion criteria

	Yes	No
- Admission to other units than the geriatric department incl. the ICU		
- Absence of informed consent		
- Known hypersensitivity to beta-lactam antibiotics		
- Patients who received oral amoxicillin-clavulanate prior to admission will not be included in the iv. amoxicillin-clavulanate group.		

Version 1.0 – 09/04/2018

Informatiebrief- en toestemmingsformulier voor de deelnemers aan een klinische studie

Titel van de studie: Dosering van antibiotica voor infecties bij kwetsbare ouderen.

Officiële titel: Antibiotic dosing in Geriatric patients at the Emergency Department

Geachte Heer/Mevrouw,

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een klinische studie. Neem, voor u beslist deel te nemen aan deze studie, voldoende tijd om deze informatiebrief aandachtig te lezen en dit te bespreken met de arts-onderzoeker of zijn/haar vertegenwoordiger, of met andere mensen. Neem ook de tijd om vragen te stellen indien er onduidelijkheden zijn of indien u bijkomende informatie wenst. Dit proces wordt 'informed consent' of 'geïnformeerde toestemming' genoemd. Eens u beslist heeft om deel te nemen aan de studie zal men u vragen om het toestemmingsformulier achteraan deze bundel te ondertekenen.

1 WAT IS HET DOEL VAN DE STUDIE?

Wij nodigen u uit om deel te nemen aan een klinische studie met als doel het nagaan van serumconcentraties amoxicilline-clavulaanzuur piperacilline-tazobactam en temocilline bij zieke patiënten met een geriatrisch profiel.

De opdrachtgever van deze studie is het UZ Gent. Studenten geneeskunde zullen deel uitmaken van het onderzoeksteam.

Momenteel is onvoldoende gekend over de snelheid van verschijnen en verdwijnen van bovenvermelde antibiotica in de bloedbaan bij patiënten ouder dan 75 jaar. In het onderzoek dat uw behandelende arts voorstelt worden daarom een aantal bloedstalen verzameld om na te gaan wat de hoeveelheid antibiotica is in het bloed over verloop van de tijd. Deze gegevens zijn van belang om in kaart te brengen of de standaarddosis van dit antibioticum voldoende is om zijn werking maximaal te kunnen uitoefenen. We weten immers uit vorig onderzoek dat een bepaalde hoeveelheid antibioticum in het bloed nodig is om een optimale werking te hebben tegen de ziekmakende bacteriën.

2 WAT HOUDT DEELNAME AAN DE STUDIE IN VOOR U?

U werd opgenomen via de afdeling spoedgevallen. Omwille van tekenen van een bacteriële infectie werd door uw arts beslist om u te behandelen met een antibioticum.

Tijdens uw verblijf in het ziekenhuis zal dit antibioticum gedurende een aantal dagen via de bloedbaan (via een katheter in de arm of hand) worden toegediend.

De dosis antibioticum die u krijgt werd overgenomen uit internationaal geldende richtlijnen. Om deze richtlijnen te kunnen opstellen werd de dosis van deze antibiotica bestudeerd bij een patiëntengroep jonger dan 75 jaar.

Deelname aan deze studie houdt in dat er bloedstalen zullen worden afgenomen. Deelnemers van de studie ontvangen de standaard therapie. Er worden geen experimentele behandelingen toegepast.

3 HOEVEEL PATIËNTEN ZULLEN AAN DEZE STUDIE DEELNEMEN?

Er zullen in totaal tot 180 personen aan deze studie deelnemen.

4 WAT IS DE DUUR VAN DEZE STUDIE?

De verwachte totale duur van de studie voor u is 3 tot 7 dagen. Uw deelname aan de studie omvat geen extra bezoeken in vergelijking met een behandeling zonder deelname aan de studie.

5 WAT WORDT VERWACHT VAN DE DEELNEMER?

U hoeft zelf niks bijkomstig te doen in het kader van deze studie

6 WELKE PROCEDURES VINDEN TIJDENS DE STUDIE PLAATS?

6.1 Procedures:

Om de bloedstalen af te nemen wordt u bijkomend geprikt. Hierbij wordt een katheter geplaatst. Langs deze katheter worden tijdens de ziekenhuisopname een aantal bloedafnames uitgevoerd, verspreid over ongeveer 3 – 4 dagen. In totaal wordt maximaal 40 mL bloed afgenomen. Studenten geneeskunde die hiervoor werden opgeleid, kunnen deze bloedafnames uitvoeren. Na 3 – 4 dagen wordt de katheter verwijderd. Op het einde van uw behandeling met antibiotica, als de infectie genezen is, wordt nog eenmalig een bloedafname uitgevoerd. Hiervoor dient u niet bijkomend geprikt te worden aangezien deze afname wordt gecombineerd met een standaard bloedafname tijdens uw verblijf op geriatricie.

Verder worden in deze studie een aantal klinische gegevens verzameld. Deze gegevens kunnen we deels terugvinden in uw dossier, andere zullen in een gesprek met u of met uw familie worden bevestigd. Met deze gegevens wordt uiteraard strikt

vertrouwelijk omgegaan. Studenten geneeskunde kunnen assisteren in deze dataverzameling en -verwerking.

In totaal zal maximaal 40 ml bloed afgenomen worden voor de studie.

6.2 Studieverloop:

Indien u besluit deel te nemen aan de studie en aan alle voorwaarden voor deelname voldoet, zal u onderstaande testen en onderzoeken doorlopen:

Zoals hierboven vermeld zal er rond de toediening van antibioticum op maximaal 5 verschillende tijdstippen, een bloedstaal afgenomen worden. Deze procedure kan eventueel nog een tweede keer herhaald worden na een volgende dosis antibioticum.

Er zal bloed afgenomen worden in een bloedbuisje, dat bloed wordt na centrifugeren ingevroren tot het moment van analyse.

De amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam stalen zullen overgebracht worden naar het labo Toxicologie van het Universitair Ziekenhuis Gent, waar ze geanalyseerd zullen worden.

Voor temocilline stalen, zal samengewerkt worden met een labo buiten UZ Gent/UGent. Dit betreft het labo van prof. F. Van Bambeke aan de Instituut voor Geneesmiddelenonderzoek in Sint-Lambrechts-Woluwe, België.

De stalen zullen zonder uw persoonsgegevens (gepseudonimiseerd) worden opgestuurd naar deze labo's. Restmateriaal zal steeds worden teruggestuurd.

Uw stalen zullen worden bewaard in de PK/PD biobank van het Heymansinstituut. Een biobank is een faciliteit waar menselijk lichaamsmateriaal (zoals bloed, urine, weefselstalen...) samen met bijkomende gegevens die betrekking hebben tot dit materiaal, worden bewaard. Uw stalen zullen worden bewaard voor de duur van de studie en zullen gebruikt worden om de studiespecifieke analyses op uit te voeren. Na afloop van deze periode, zullen uw stalen overgebracht worden naar een prospectieve research biobank voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek waarvan de doelstellingen overeenkomen met de doelstellingen van deze studie.

De medisch beheerder van deze biobank is Prof. Dr. P. De Paepe peter.depaepe@uzgent.be, 09/3325211. U blijft echter "eigenaar" van uw lichaamsmateriaal. Dat betekent dat u steeds kan eisen dat de biobank uw opgeslagen stalen vernietigt. U moet hiervoor contact opnemen met uw behandelende arts in het UZ Gent, die er dan voor zorgt dat uw opgeslagen lichaamsmateriaal wordt vernietigd. Uw stalen die in het kader van deze studie worden afgenomen en geanalyseerd, zullen steeds gepseudonimiseerd worden na afname.

7 WAT ZIJN UW RECHTEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

De deelname aan deze studie is volledig vrijwillig, er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. U kunt weigeren om deel te nemen aan de studie en u kunt zich op elk ogenblik terugtrekken uit de studie zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enige wijze een invloed zal hebben op uw behandeling of de verdere relatie met de onderzoeker of de behandelende arts. Dit zal ook geen negatieve invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen en uw verdere opvolging.

Uw deelname aan deze studie zal beëindigd worden als de arts meent dat dit in uw belang is. U kan ook voortijdig uit de studie teruggetrokken worden door de onderzoeker als u de in deze informatiebrief beschreven procedures niet goed opvolgt of u de beschreven items niet respecteert.

Indien u uit de studie gehaald wordt, zullen de reeds verzamelde gepseudonimiseerde gegevens in de databank blijven voor analyse, maar er zal geen nieuwe data toegevoegd worden

Deze studie werd vooraf goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het Universitair Ziekenhuis van Gent en de Universiteit Gent. De studie wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies. In geen geval dient u de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.

7.1 Vertrouwelijkheid

In overeenstemming met de Belgische wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt, de Algemene Verordening Gegevensbescherming (of GDPR) (EU) 2016/679 van 27 april 2016 (die vanaf 25 mei 2018 in voege is) en de Belgische wet van 30 juli 2018, betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en kan u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.

Uw toestemming om deel te nemen aan de studie betekent dat we gegevens van u verwerken voor het doel van de klinische studie. Deze verwerking van gegevens is wettelijk voorzien op basis van artikel 6, § 1, (b), (e) of (f) en artikel 9, § 2(j) van de Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Alle informatie die tijdens deze studie verzameld wordt, zal gepseudonimiseerd worden (hierbij kan men uw gegevens nog terug koppelen naar uw persoonlijk dossier). De sleutel tot deze codes zal enkel toegankelijk zijn voor de onderzoekende en behandelende arts of de door hem/haar aangestelde vervanger. Enkel de gepseudonimiseerde gegevens zullen gebruikt worden voor analyse van de gegevens en in alle documentatie, rapporten of publicaties (in medische tijdschriften of congressen) over de studie. Vertrouwelijkheid van uw gegevens wordt dus steeds gegarandeerd. Zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande uw gezondheid zullen verwerkt en bewaard worden gedurende minstens 25 jaar. De verwerkingsverantwoordelijke van de gegevens is de hoofdonderzoeker, prof. Dr. P. De Paepe. Zijn/haar onderzoeksteam zal toegang krijgen tot uw persoonsgegevens.

De Data Protection Officer kan u desgewenst meer informatie verschaffen over de bescherming van uw persoonsgegevens. Contactgegevens: Katya Van Driessche, email: dpo@uzgent.be.

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden, allen gebonden door het beroepsgeheim, hebben rechtstreeks toegang tot uw medische dossiers om de procedures van de studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen, stemt u in met deze toegang.

De Belgische toezichthoudende instantie die verantwoordelijk is voor het handhaven van de wetgeving inzake gegevensbescherming is bereikbaar via onderstaande contactgegevens:

Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA)
Drukpersstraat 35 – 1000 Brussel
Tel. +32 2 274 48 00
e-mail: contact@apd-gba.be
Website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be

7.2 Verzekering

De opdrachtgever voorziet in een vergoeding en/of medische behandeling in het geval van schade en/of letsel ten gevolge van deelname aan deze klinische studie. Voor dit doeleinde is een verzekering afgesloten met foutloze aansprakelijkheid conform de wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004 (KBC Insurance – Polisnummer W8/28963726/0100). Indien de arts-onderzoeker van mening is dat er verband met de studie mogelijk is (er is geen verband met de studie bij schade ten gevolge van het natuurlijke verloop van de ziekte of ten gevolge van gekende bijwerkingen van de standaardbehandeling), zal hij/zij de aangifteprocedure bij de verzekering starten. Op dat ogenblik kunnen uw gegevens doorgegeven worden aan de verzekeraar. In het geval van onenigheid met de arts-onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u, of in geval van overlijden uw rechthebbenden, de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (KBC Insurance NV; Professor Roger Van Overstraetenplein 2, 3000 Leuven; Tel: +32 16 24 55 81).

8 WAT ZIJN DE RISICO'S EN VERWACHTE VOORDELEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Aangezien u de antibiotica krijgt volgens de huidige richtlijnen zijn er voor u geen negatieve of positieve gevolgen te verwachten bij deelname aan de studie. Wanneer u deelneemt aan deze studie is uw behandeling exact dezelfde als wanneer u niet deelneemt. De resultaten van deze studie kunnen in de nabije toekomst echter wel

een voordeel betekenen voor andere patiënten mocht blijken dat de hoeveelheid antibioticum in het bloed onvoldoende of te hoog is.

U hebt het recht op elk ogenblik vragen te stellen over de mogelijke en/of gekende risico's van deze studie. Als er in het verloop van de studie gegevens aan het licht komen die een invloed zouden kunnen hebben op uw bereidheid om te blijven deelnemen aan deze studie, zult u daarvan op de hoogte worden gebracht. Mocht u door uw deelname aan de studie toch enig nadeel ondervinden, zal u een gepaste behandeling krijgen.

9 ZIJN ER KOSTEN VERBONDEN AAN DE DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Uw deelname aan deze studie brengt geen extra kosten mee voor U.

10 IS EEN VERGOEDING VOORZIEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Er is geen onkostenvergoeding of bezoldiging voorzien voor patiënten die deelnemen aan dit onderzoek.

11 TOT WIE KUNT U ZICH RICHTEN IN HET GEVAL VAN PROBLEMEN OF INDIEN U VRAGEN HEEFT?

Als er een letsel optreedt ten gevolge van de studie, of als u aanvullende informatie wenst over de studie of over uw rechten en plichten, kunt u in de loop van de studie op elk ogenblik contact opnemen met de arts-onderzoeker of een medewerker van zijn of haar team:

Naam: Dr. Tania Desmet

Adres: C. Heymanslaan 10, 9000 Gent

Email: tania.desmet@uzgent.be

Telefoonnummer: 0032 9 3321559

Hoofdonderzoeker: Prof. Dr. P. De Paepe, diensthoofd spoedgevallendienst.

TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR DE DEELNEMERS AAN EEN EXPERIMENT

Referentienummer en volledige naam van de deelnemer voor deze studie		
*Aankruisen door de deelnemer indien akkoord		
Ik heb het document "Informatiebrief voor de deelnemers aan een experiment" pagina 1 tot en met 8 gelezen en begrepen en ik heb er een kopij van gekregen. Ik heb uitleg gekregen over de aard, het doel, de duur, de te voorziene effecten van de studie en over wat men van mij verwacht. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico's en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie en ik heb op al mijn vragen een bevredigend antwoord gekregen, ook op medische vragen.	*	
Ik stem ermee in om volledig samen te werken met de arts-onderzoeker. Ik zal hem/haar op de hoogte brengen als ik onverwachte of ongebruikelijke symptomen ervaar.	*	
Ik begrijp dat deelname aan de studie vrijwillig is en dat ik mij op elk ogenblik uit de studie mag terugtrekken zonder een reden voor deze beslissing op te geven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op mijn verdere behandeling.	*	
Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie voor Medische Ethiek of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijks willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen geef ik toestemming voor deze controle. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever. Ik geef hiervoor mijn toestemming. Te allen tijde zal mijn privacy gerespecteerd worden.	*	
Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en de Universiteit Gent en dat deze studie zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.	*	
Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid worden verwerkt en bewaard gedurende minstens 25 jaar. Ik stem hiermee in en ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en op verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medisch-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens, zal ik mij richten tot de arts-onderzoeker die verantwoordelijk is voor de verwerking.	*	
Ik ben op de hoogte gesteld dat bepaalde stalen opgestuurd kunnen worden naar deelnemende labo's, zoals beschreven in deze informatiebrief. De stalen zullen steeds zonder uw persoonsgegevens (gepseudonimiseerd) opgestuurd worden. Het materiaal dat niet gebruikt wordt, zal teruggestuurd worden naar de biobank waar het materiaal initieel opgeslagen was.	*	
OPTIONEEL: Ik stem ermee in dat mijn stalen na afloop van de studie overgebracht worden naar een prospectieve research biobank voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek waarvan de doelstellingen overeen komen met de doelstellingen van deze studie.	*	
OPTIONEEL: Ik ga akkoord met het feit dat geneeskundestudenten als studiemedewerker gegevens verzamelen uit mijn elektronisch medisch dossier en deze behandelen volgens de hoger beschreven Belgische en Europese wetgeving.	*	
OPTIONEEL: Ik ga akkoord met het feit dat geneeskundestudenten als studiemedewerker de studie voorstellen en informed consent afnemen op voorwaarde dat zij hiervoor zijn opgeleid.	*	
OPTIONEEL: Ik ga akkoord met het feit dat geneeskundestudenten als studiemedewerker bloedafnames verrichten op voorwaarde dat zij hiervoor werden opgeleid.	*	
Ik verklaar hierbij dat ik instem met deelname aan dit onderzoek.	*	
Naam en voornaam van de deelnemer	Handtekening	Datum

Naam en voornaam van de arts-onderzoeker**	Handtekening	Datum
--	--------------	-------

2 kopieën dienen te worden vervolledigd. Het origineel wordt door de onderzoeker bewaard in het ziekenhuis gedurende 20 jaar, de kopie wordt aan de deelnemer gegeven.

**** Aankruisen door de onderzoeker indien akkoord**

Ik verklaar de benodigde informatie inzake deze studie (de aard, het doel, en de te voorziene effecten) mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.	**
Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.	**

Bijlage 3: ICF wilsonbekwame patiënt

**Informatiebrief- en toestemmingsformulier voor de
wettelijke vertegenwoordigers ikv deelname aan een
klinische studie**

Titel van de studie: Dosering van antibiotica voor infecties bij kwetsbare ouderen.

Officiële titel: Antibiotic dosing in Geriatric patients at the Emergency Department

Geachte Heer/Mevrouw,

Uw familielid wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een klinische studie. Neem voldoende tijd om deze informatiebrief aandachtig te lezen en dit te bespreken met de arts-onderzoeker of zijn/haar vertegenwoordiger, of met andere mensen. Neem ook de tijd om vragen te stellen indien er onduidelijkheden zijn of indien u bijkomende informatie wenst. Dit proces wordt 'informed consent' of 'geïnformeerde toestemming' genoemd. Eens u de beslissing heeft genomen met betrekking tot deelname aan de studie zal men u vragen om het toestemmingsformulier achteraan deze bundel te ondertekenen.

1. WAT IS HET DOEL VAN DE STUDIE?

Deze klinische studie heeft als doel het nagaan van serumconcentraties amoxicilline-clavulaanzuur, piperacilline-tazobactam en temocilline bij zieke patiënten met een geriatrisch profiel.

De opdrachtgever van deze studie is het UZ Gent. Studenten geneeskunde zullen deel uitmaken van het onderzoeksteam en betrokken worden bij de afname van informed consent, het verzamelen van gegevens uit het medisch dossier en bloedafnames bij de patiënt. De studenten ondergaan hiervoor een training en worden gesuperviseerd door het onderzoeksteam.

Momenteel is onvoldoende gekend over de snelheid van verschijnen en verdwijnen van bovenvermelde antibiotica in de bloedbaan bij patiënten ouder dan 75 jaar. In het onderzoek dat de behandelende arts voorstelt worden daarom een aantal bloedstalen verzameld om na te gaan wat de hoeveelheid antibiotica is in het bloed over verloop van de tijd. Deze gegevens zijn van belang om in kaart te brengen of de standaarddosering van dit antibioticum voldoende is om zijn werking maximaal te kunnen uitoefenen. We weten immers uit vorig onderzoek dat een bepaalde hoeveelheid antibioticum in het bloed nodig is om een optimale werking te hebben tegen de ziekmakende bacteriën.

2. WAT HOUDT DEELNAME AAN DE STUDIE IN?

De patiënt werd opgenomen via de afdeling spoedgevallen. Omwille van tekenen van een bacteriële infectie werd door de arts beslist om te behandelen met een antibioticum. Tijdens het verblijf in het ziekenhuis zal dit antibioticum gedurende een aantal dagen via de bloedbaan (via een katheter in de arm of hand) worden toegediend.

De dosis antibioticum die toegediend wordt, werd overgenomen uit internationaal geldende richtlijnen. Om deze richtlijnen te kunnen opstellen werd de dosis van deze antibiotica bestudeerd bij een patiëntengroep jonger dan 75 jaar.

Deelname aan deze studie houdt in dat er bloedstalen zullen worden afgenomen. Deelnemers van de studie ontvangen de standaard therapie. Er worden geen experimentele behandelingen toegepast.

3. HOEVEEL PATIËNTEN ZULLEN AAN DEZE STUDIE DEELNEMEN?

Er zullen in totaal tot 180 personen aan deze studie deelnemen.

4. WAT IS DE DUUR VAN DEZE STUDIE?

De verwachte totale duur van de studie voor uw familielid is 3 tot 7 dagen. De deelname aan de studie omvat geen extra bezoeken in vergelijking met een behandeling zonder deelname aan de studie.

5. WAT WORDT VERWACHT VAN DE DEELNEMER?

De deelnemer hoeft zelf niks bijkomstig te doen in het kader van deze studie.

6. WELKE PROCEDURES VINDEN TIJDENS DE STUDIE PLAATS?

Procedures:

Om de bloedstalen af te nemen, wordt bijkomend geprikt. Hierbij wordt een katheter geplaatst. Langs deze katheter worden tijdens de ziekenhuisopname een aantal bloedafnames uitgevoerd, verspreid over ongeveer 3 – 4 dagen. In totaal wordt maximaal 40 mL bloed afgenomen. Studenten geneeskunde die hiervoor werden opgeleid, kunnen deze bloedafnames uitvoeren. Na 3 – 4 dagen wordt de katheter verwijderd. Op het einde van de behandeling met antibiotica, als de infectie genezen is, wordt nog eenmalig een bloedafname uitgevoerd. Hiervoor dient uw familielid niet bijkomend geprikt te worden aangezien deze afname wordt gecombineerd met een standaard bloedafname tijdens het verblijf op geriatrie.

Verder worden in deze studie een aantal klinische gegevens verzameld. Deze gegevens kunnen we deels terugvinden in de medisch dossier, andere zullen in een gesprek worden bevestigd. Met deze gegevens wordt uiteraard strikt vertrouwelijk omgegaan. Studenten geneeskunde kunnen assisteren in deze dataverzameling en -verwerking.

Studieverloop:

Zoals hierboven vermeld, zal er rond de toediening van antibioticum op maximaal 5 verschillende tijdstippen, een bloedstaal afgenomen worden. Deze procedure kan eventueel nog een tweede keer herhaald worden na een volgende dosis antibioticum.

De amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam stalen zullen overgebracht worden naar het labo Toxicologie van het Universitair Ziekenhuis Gent, waar ze geanalyseerd zullen worden.

Voor temocilline stalen, zal samengewerkt worden met een labo buiten UZ Gent/UGent. Dit betreft het labo van prof. F. Van Bambeke aan de Instituut voor Geneesmiddelenonderzoek in Sint-Lambrechts-Woluwe, België.

De stalen zullen zonder uw familielid persoonsgegevens (gepseudonimiseerd) worden opgestuurd naar deze labo's. Restmateriaal zal steeds worden teruggestuurd.

De stalen van uw familielid zullen worden bewaard in de PK/PD biobank van het Heymansinstituut. Een biobank is een faciliteit waar menselijk lichaamsmateriaal (zoals bloed, urine, weefselstalen...) samen met bijkomende gegevens die betrekking hebben tot dit materiaal, worden bewaard. De stalen zullen worden bewaard voor de duur van de studie en zullen gebruikt worden om de studiespecifieke analyses op uit te voeren. Na afloop van deze periode, zullen de stalen overgebracht worden naar een prospectieve research biobank voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek waarvan de doelstellingen overeenkomen met de doelstellingen van deze studie.

De medisch beheerder van deze biobank is Prof. Dr. Peter De Paepe peter.depaepe@uzgent.be, 09/3325211. De deelnemer blijft echter "eigenaar" van zijn lichaamsmateriaal. Dat betekent dat hij/zij steeds kan eisen dat de biobank zijn opgeslagen stalen vernietigt. Er moet hiervoor contact opgenomen worden met de behandelende arts in het UZ Gent, die er dan voor zorgt dat de opgeslagen lichaamsmateriaal wordt vernietigd. De stalen die in het kader van deze studie worden afgenomen en geanalyseerd, zullen steeds gepseudonimiseerd worden na afname.

7. WAT ZIJN DE DEELNEMER RECHTEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

De deelname aan deze studie is volledig vrijwillig, er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. U kunt weigeren dat uw familielid deelneemt aan de studie en u kunt hem/haar op elk ogenblik terugtrekken uit de studie zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enige wijze een invloed zal hebben op de behandeling of de verdere relatie met de onderzoeker of de behandelende arts. Dit zal ook geen negatieve invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen en de verdere opvolging.

De deelname aan deze studie zal beëindigd worden als de arts meent dat dit in belang van de deelnemer. De deelnemer kan ook voortijdig uit de studie teruggetrokken worden door de onderzoeker als hij/zij de in deze informatiebrief beschreven procedures niet goed opvolgt of de beschreven items niet respecteert. Indien de deelnemer uit de studie gehaald wordt, zullen de reeds verzamelde gepseudonimiseerde gegevens in de databank blijven voor analyse, maar er zal geen nieuwe data toegevoegd worden

Deze studie werd vooraf goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het Universitair Ziekenhuis van Gent en de Universiteit Gent. De studie wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies. In geen geval dient u de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.

Vertrouwelijkheid

In overeenstemming met de Belgische wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt, de Algemene Verordening Gegevensbescherming (of GDPR) (EU) 2016/679 van 27 april 2016 (die vanaf 25 mei 2018 in voege is) en de Belgische wet van 30 juli 2018, betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens, zal de deelnemers persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en kan u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.

De toestemming om deel te nemen aan de studie betekent dat we gegevens van de deelnemer verwerken voor het doel van de klinische studie. Deze verwerking van gegevens is wettelijk voorzien op basis van artikel 6, § 1, (b), (e) of (f) en artikel 9, § 2(j) van de Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Alle informatie die tijdens deze studie verzameld wordt, zal gepseudonimiseerd worden (hierbij kan men de gegevens nog terug koppelen aan de deelnemers persoonlijk dossier). De sleutel tot deze codes zal enkel toegankelijk zijn voor de onderzoekende en behandelende arts of de door hem/haar aangestelde vervanger. Enkel de gepseudonimiseerde gegevens zullen gebruikt worden voor analyse van de gegevens en in alle documentatie, rapporten of publicaties (in medische tijdschriften of congressen) over de studie. Vertrouwelijkheid van de gegevens wordt dus steeds gegarandeerd. Zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande de deelnemers gezondheid zullen verwerkt en bewaard worden gedurende minstens 25 jaar. De verwerkingsverantwoordelijke van de gegevens is de hoofdonderzoeker, prof. Dr. P.

De Paepe. Zijn/haar onderzoeksteam zal toegang krijgen tot de persoonsgegevens van de deelnemer.

De Data Protection Officer kan u desgewenst meer informatie verschaffen over de bescherming van de persoonsgegevens. Contactgegevens: Katya Van Driessche, email: dpo@uzgent.be.

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden, allen gebonden door het beroepsgeheim, hebben rechtstreeks toegang tot de medische dossiers om de procedures van de studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen, stemt u in met deze toegang.

De Belgische toezichthoudende instantie die verantwoordelijk is voor het handhaven van de wetgeving inzake gegevensbescherming is bereikbaar via onderstaande contactgegevens:

Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA)
Drukpersstraat 35 – 1000 Brussel
Tel. +32 2 274 48 00
e-mail: contact@apd-gba.be
Website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be

Verzekering

De opdrachtgever voorziet in een vergoeding en/of medische behandeling in het geval van schade en/of letsel ten gevolge van deelname aan deze klinische studie. Voor dit doeleinde is een verzekering afgesloten met foutloze aansprakelijkheid conform de wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004 (KBC Insurance – Polisnummer W8/28963726/0100). Indien de arts-onderzoeker van mening is dat er verband met de studie mogelijk is (er is geen verband met de studie bij schade ten gevolge van het natuurlijke verloop van de ziekte of ten gevolge van gekende bijwerkingen van de standaardbehandeling), zal hij/zij de aangifteprocedure bij de verzekering starten. Op dat ogenblik kunnen uw gegevens doorgegeven worden aan de verzekeraar. In het geval van onenigheid met de arts-onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u, of in geval van overlijden uw rechthebbenden, de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (KBC Insurance NV; Professor Roger Van Overstraetenplein 2, 3000 Leuven; Tel: +32 16 24 55 81).

8. WAT ZIJN DE RISICO'S EN VERWACHTE VOORDELEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Aangezien de deelnemer de antibiotica krijgt volgens de huidige richtlijnen zijn er voor hem/haar geen negatieve of positieve gevolgen te verwachten bij deelname aan de studie. Wanneer uw familielid deelneemt aan deze studie is de behandeling exact

dezelfde als wanneer hem/haar niet deelneemt. De resultaten van deze studie kunnen in de nabije toekomst echter wel een voordeel betekenen voor andere patiënten mocht blijken dat de hoeveelheid antibioticum in het bloed onvoldoende of te hoog is.

U hebt het recht op elk ogenblik vragen te stellen over de mogelijke en/of gekende risico's van deze studie. Als er in het verloop van de studie gegevens aan het licht komen die een invloed zouden kunnen hebben op de bereidheid om te blijven deelnemen aan deze studie, zult u daarvan op de hoogte worden gebracht. Mocht uw familielid door deelname aan de studie toch enig nadeel ondervinden, zal hem/haar een gepaste behandeling krijgen.

9. ZIJN ER KOSTEN VERBONDEN AAN DE DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Deelname aan deze studie brengt geen extra kosten mee.

10. IS EEN VERGOEDING VOORZIEN BIJ DEELNAME AAN DEZE STUDIE?

Er is geen onkostenvergoeding of bezoldiging voorzien voor patiënten die deelnemen aan dit onderzoek.

11. TOT WIE KUNT U ZICH RICHTEN IN HET GEVAL VAN PROBLEMEN OF INDIEN U VRAGEN HEEFT?

Als er een letsel optreedt ten gevolge van de studie, of als u aanvullende informatie wenst over de studie of over de rechten en plichten, kunt u in de loop van de studie op elk ogenblik contact opnemen met de arts-onderzoeker of een medewerker van zijn of haar team:

Naam: Dr. Tania Desmet

Adres: C. Heymanslaan 10, 9000 Gent

Email: tania.desmet@uzgent.be

Telefoonnummer: 0032 9 3321559

Hoofdonderzoeker: Prof. Dr. P. De Paepe, diensthoofd spoedgevallendienst

TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR DE DEELNAME AAN EEN KLINISCHE STUDIE

Referentienummer en volledig naam van de deelnemer voor deze studie		
*Aankruisen door de wettelijke vertegenwoordiger indien akkoord		
Ik heb het document "Informatiebrief voor de deelnemers aan een experiment" pagina 1 tot en met 8 gelezen en begrepen en ik heb er een kopij van gekregen. Ik heb uitleg gekregen over de aard, het doel, de duur, de te voorziene effecten van de studie en over wat men van mijn familielid verwacht. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico's en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie en ik heb op al mijn vragen een bevredigend antwoord gekregen, ook op medische vragen.	*	
Ik stem ermee in om volledig samen te werken met de arts-onderzoeker. Ik zal hem/haar op de hoogte brengen als mijn familielid onverwachte of ongebruikelijke symptomen ervaart.	*	
Ik begrijp dat deelname aan de studie vrijwillig is en dat ik de deelnemer op elk ogenblik uit de studie mag terugtrekken zonder een reden voor deze beslissing op te geven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op zijn verdere behandeling.	*	
Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie voor Medische Ethiek of bevoegde overheden, de deelnemersgegevens mogelijk willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen geef ik toestemming voor deze controle. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever. Ik geef hiervoor mijn toestemming. Te allen tijde zal de privacy van de deelnemer gerespecteerd worden.	*	
Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en de Universiteit Gent en dat deze studie zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.	*	
Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande de gezondheid worden verwerkt en bewaard gedurende minstens 25 jaar. Ik stem hiermee in en ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en op verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medisch-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot deze gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot deze gegevens, zal ik mij richten tot de arts-onderzoeker die verantwoordelijk is voor de verwerking.	*	
Ik ben op de hoogte gesteld dat bepaalde stalen opgestuurd kunnen worden naar deelnemende labo's, zoals beschreven in deze informatiebrief. De stalen zullen steeds zonder uw familielid persoonsgegevens (gepseudonimiseerd) opgestuurd worden. Het materiaal dat niet gebruikt wordt, zal teruggestuurd worden naar de biobank waar het materiaal initieel opgeslagen was.	*	
OPTIONEEL: Ik stem ermee in dat de stalen na afloop van de studie overgebracht worden naar een prospectieve research biobank voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek waarvan de doelstellingen overeen komen met de doelstellingen van deze studie.	*	
OPTIONEEL: Ik ga akkoord met het feit dat geneeskundestudenten als studiemedewerker gegevens verzamelen uit de elektronisch medisch dossier en deze behandelen volgens de hoger beschreven Belgische en Europese wetgeving.	*	
OPTIONEEL: Ik ga akkoord met het feit dat geneeskundestudenten als studiemedewerker de studie voorstellen en informed consent afnemen op voorwaarde dat zij hiervoor zijn opgeleid.	*	
OPTIONEEL: Ik ga akkoord met het feit dat geneeskundestudenten als studiemedewerker bloedafnames verrichten op voorwaarde dat zij hiervoor werden opgeleid.	*	
Ik verklaar hierbij dat ik instem met deelname van mijn familielid aan dit onderzoek.	*	
Naam en voornaam van de wettelijke vertegenwoordiger	Handtekening	Datum

Naam en voornaam van de arts-onderzoeker**	Handtekening	Datum
--	--------------	-------

2 kopieën dienen te worden vervolledigd. Het origineel wordt door de onderzoeker bewaard in het ziekenhuis gedurende 20 jaar, de kopie wordt aan de deelnemer gegeven.

**** Aankruisen door de onderzoeker indien akkoord**

Ik verklaar de benodigde informatie inzake deze studie (de aard, het doel, en de te voorziene effecten) mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de vertegenwoordiger van de deelnemer te hebben verstrekt.	**
Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer, noch op zijn/haar vertegenwoordiger, is uitgeoefend om hen te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.	**

Bijlage 4: Afnameschema amoxicilline-clavulaanzuur

	<i>First dose</i>					<i>Steady state dose</i>				
Staalnummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Moment van bloedstaalname (minuten na start AB toediening)	Voor AB	30	90	180	360	Voor AB	30	90	180	360

Tabel A: afnameschema amoxicilline-clavulaanzuur. AB=Antibiotica..

Bijlage 5: Afnameschema piperacilline-tazobactam

	<i>First dose</i>					<i>Steady state dose</i>				
Staalnummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Moment van bloedstaalname (minuten na start AB toediening)	Voor AB	30	120	210	360	Voor AB	30	90	180	360

Tabel B: afnameschema piperacilline-tazobactam. AB=Antibiotica.

Bijlage 6: Case report form

Case Report Form (CRF)

Page 1 of 6

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

CASE REPORT FORM

Antibiotic dosing in Geriatric patients at the Emergency Department (AGED)

Version 1.0 – 09/04/2018

Case Report Form (CRF)

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

1. Trial data**1.1. Antibiotic infusion data: piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanic acid (encircle)**

Dose number	Dose (mg)	Infusion rate (ml/h)	Start date	Start Time (24h clock)	Stop date (after catheter flush)	Stop time (24h clock)	Catheter (encircle)
1			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central
2			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central
3			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central
4			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central
5			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central
6			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central

Note: every dose should be noted in the CRF from the first till the last sampled dose

Version 1.0 – 09/04/2018

Case Report Form (CRF)

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

Dose number	Dose (mg)	Infusion rate (ml/h)	Start date	Start Time (24h clock)	Stop date (after catheter flush)	Stop time (24h clock)	Catheter (encircle)
7			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central
8			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central
9			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central
10			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central
11			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central
12			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central
13			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central
14			__/__/__	__:__	__/__/__	__:__	Peripheral - central

Note: every dose should be noted in the CRF from the first till the last sampled dose

Version 1.0 – 09/04/2018

Case Report Form (CRF)

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

1.2. Blood sampling

- Cfr. added complete blood sampling scheme.

1.3. Cultures taken during hospitalization

Date	Time	Sample type	Identification infecting organism	MIC of infecting organism (mg/l)
___/___/___	___:___			
___/___/___	___:___			
___/___/___	___:___			
___/___/___	___:___			

Version 1.0 – 09/04/2018

Case Report Form (CRF)

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

1.4. Co-medication during hospitalization

- Copy co-medication from start till 24h after last blood sample

1.5. Adverse events log

Adverse event	Start Date / Time	Stop Date / Time	Intensity*	Frequency **	Investigator short signature

Intensity*: mild – moderate – severe

Frequency**: once – intermittent – continuous

Version 1.0 – 09/04/2018

Case Report Form (CRF)

Patient initials:

Patient number : recruitment centre 1/2/3/4/5 -

2. Declaration of end of trial

Date and hour last trial contact (= end of hospitalization)

___ / ___ / ___ (dd/mm/yy)

___ : ___ (hh/mm)

Name and signature physician-researcher

.....

Date:

Patient initials:

Patient number: 1/2/3/4/5 -

BLOOD SAMPLING SCHEME – before PK Sampling: Piperacillin-tazobactam/Amoxicillin-Clavulanic acid (encircle)

Planned date	Planned time	Sample number (recruitment centre – patient number – sample number – first letter antibiotic)	Sample date	Sample time (24h clock)	WBC (* 10 ³ /μL)	CRP (mg/L)	Procalcitonin (ng/mL)	Creatinin (mg/dL)	Cystatin (mg/L)	Albumin (g/L)	Catheter used for sampling (encircle)
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 01 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 02 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 03 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 04 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 05 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 06 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 07 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 08 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 09 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 10 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous

Page 1 of 3

Patient initials:

Patient number: 1/2/3/4/5 -

BLOOD SAMPLING SCHEME – PK sampling: Piperacillin-tazobactam/Amoxicillin-Clavulanic acid (encircle)

Planned date	Planned time	Sample number (recruitment centre – patient number – sample number – first letter antibiotic)	Sample date	Sample time (24h clock)	WBC (* 10 ³ /μL)	CRP (mg/L)	Procalcitonin (ng/mL)	Creatinin (mg/dL)	Cystatin (mg/L)	Albumin (g/L)	Catheter used for sampling (encircle)
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 11 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 12 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 13 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 14 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 15 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 16 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 17 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 18 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 19 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 20 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous

Page 2 of 3

Patient initials:

Patient number: 1/2/3/4/5 -

BLOOD SAMPLING SCHEME – after PK sampling: Piperacillin-tazobactam/Amoxicillin-Clavulanic acid (encircle)

Planned date	Planned time	Sample number (recruitment centre – patient number – sample number – first letter antibiotic)	Sample date	Sample time (24h clock)	WBC (* 10 ⁹ /μL)	CRP (mg/L)	Procalcitonin (ng/mL)	Creatinin (mg/dL)	Cystatin (mg/L)	Albumin (g/L)	Catheter used for sampling (encircle)
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 21 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 22 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 23 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 24 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 25 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 26 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 27 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 28 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 29 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous
_/ _/ _	__: __	1/2/3/4/5 – ___ – 30 – PT – AC	_/ _/ _	__: __							Arterial/ peripheral venous/ central venous

Bijlage 7: eGFR formules

eGFR volgens Cockcroft-Gault (ml/min/1,73m ²)	$(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht} / (0.81 \times \text{creatinine } (\mu\text{mol/l}))$ [x 0,85 bij vrouwen]
eGFR volgens CKD-EPI creatinine (ml/min/1,73m ²)	$141 \times \min(\text{creatinine } (\mu\text{mol/l}) / \kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{creatinine } (\mu\text{mol/l}) / \kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{leeftijd (jaren)}}$ [x 1,018 bij vrouwen] κ vrouwen = 61.9 en κ mannen = 79.6 α vrouwen = -0.329 en α mannen = -0.411
eGFR volgens CKD-EPI cys c 2012 (ml/min/1,73m ²)	$133 \times \min(\text{creatinine } (\mu\text{mol/l}) / 0,8, 1)^{-0.499} \times \max(\text{creatinine } (\mu\text{mol/l}) / 0,8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{\text{leeftijd (jaren)}}$ [x 0.932 bij vrouwen]
eGFR volgens CKD-EPI <i>combined</i> 2012 (ml/min/1,73m ²)	$135 \times \min(\text{creatinine } (\mu\text{mol/l}) / \kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{Cr} / \kappa, 1)^{-0.601} \times \min(\text{cystatine (mg/l)} / 0.8, 1)^{-0.375} \times \max(\text{cystatine (mg/l)} / 0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{leeftijd (Jaren)}}$ [x 0,969 bij vrouwen] κ vrouwen = 0,7 en κ mannen = 0,9 α vrouwen = -0.248 en α mannen = -0.207

Tabel C: eGFR formules: eGFR volgens Cockcroft-Gault, CKD-EPI creatinine, CKD-EPI cys c 2012, CKD-EPI combined 2012. eGFR=estimated glomerulaire filtratiesnelheid, CKD-EPI=Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Bijlage 8: BMI-classificatie

BMI	Classificatie
Minder dan 18,5 kg/m ²	Ondergewicht
18,5-24,9 kg/m ²	Normaal
25-29,9 kg/m ²	Overgewicht
30-34,9 kg/m ²	Obesitas klasse 1
35-39,9 kg/m ²	Obesitas klasse 2
meer dan 40 kg/m ²	Obesitas klasse 3

Tabel D: BMI-classificatie. BMI = Body Mass Index.

Bijlage 9: Mediane vrije piek- en dalconcentraties

		Amoxicilline	Clavulaanzuur	Piperacilline	Tazobactam
Mediane vrije piek-concentratie (mg/l) (IQR)	FD	40,3 (31,4-53,4)	6,8 (5,5-11,0)	102,8 (73,5-102,8)	13,1 (9,5-13,1)
	SS	46,2 (34,9-60,9)	7,5 (6,0-10,0)	50,6 (31,8-73,8)	7,1 (4,9-15,5)
Mediane vrije dal-concentratie (mg/l) (IQR) staal 6		5,6 (3,9-17,2)	1,0 (0,5-2,0)	20,4 (15,9-32,6)	4,2 (3,2-8,0)

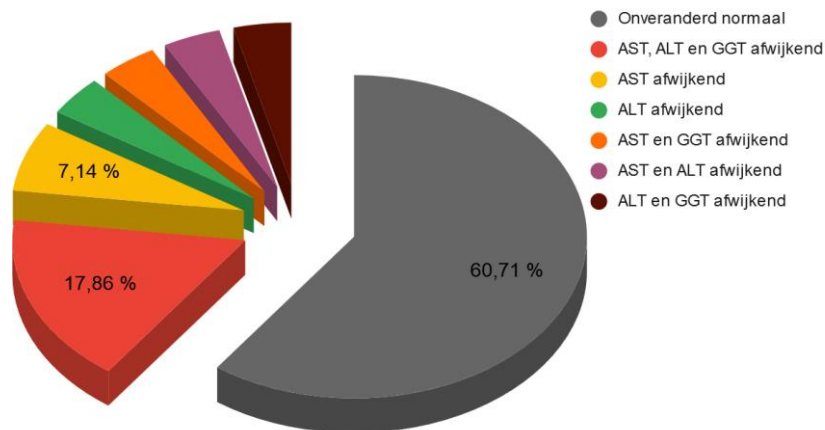
Tabel E: Mediane vrije piek- en dal-concentraties van de β -lactam-antibiotica en de β -lactamase-inhibitoren. IQR=Interkwartielafstand, FD=first dose, SS=steady state dose.

Bijlage 10: Hepatologische referentiewaarden UZ Gent

	Volwassen man	Volwassen vrouw
AST (U/l)	0-37	0-31
ALT (U/l)	7-40	7-31
GGT (U/l)	<64	<36

Tabel F: Normaalwaarden voor leverenzymen AST, ALT en GGT gehanteerd in UZGent. AST=Aspartaat-aminotransferase, ALT=Alanine-aminotransferase, GGT=Gamma-glutamyltransferase, UZ=Universitair Ziekenhuis.

Bijlage 11: Leverwaarden



Figuur A: Leverwaarden bij opname van de patiënten, behandeld met Amoxicilline-clavulaanzuur. Totaal (n=28), onveranderd normaal (n=17), AST afwijkend (n=2); ALT afwijkend (n=1), AST & ALT afwijkend (n=1), AST en GGT afwijkend (n=1), ALT en GGT afwijkend (n=1) en AST, ALT en GGT afwijkend (n=5). AST=Aspartaat-aminotransferase, ALT=Alanine-aminotransferase, GGT=Gamma-glutamyltransferase.