

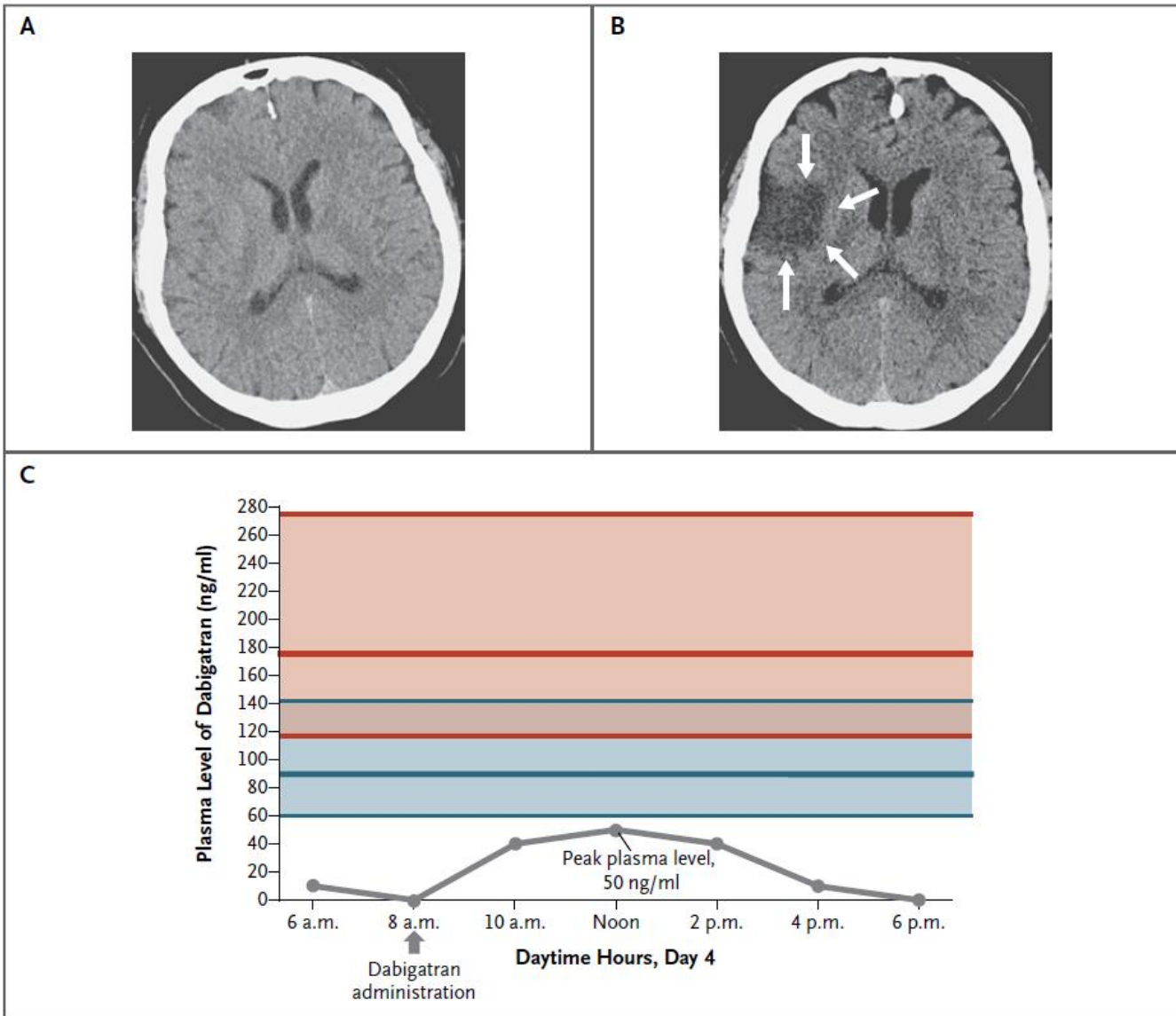
Doseren van geneesmiddelen bij morbide obese patiënten

Carli Wilmer MSc
AIOS Ziekenhuisfarmacie UMCN / CWZ

Doseren van geneesmiddelen bij morbide obese patiënten

- Casus- letter to the editor NEJM juni 2013
- Wat is morbide obese?
 - BMI & rekenformules
- Farmacokinetische veranderingen
 - ADME
- Antibiotica
- Sedativa
- LMWH's

Casus - dabigatran bij morbide obese patiënt



Wat is obese? Body Mass Index

Classification (various terminologies)	BMI (kg/m ²)	1,8 m
Underweight	<18.5	<60 kg
Normal weight	18.5 to <25	< 81 kg
Overweight	≥25	≥ 81 kg
Pre-obese	25 to <30	< 97 kg
Obese	≥30	≥ 97 kg
Obese (obesity class I)	30 to <35	<113 kg
Severely obese (obesity class II)	35 to <40	< 130 kg
Morbidly obese (obesity class III)	≥40	≥ 130 kg
Super obese	≥50	≥ 162 kg
Super-super obese	≥60	≥ 194 kg

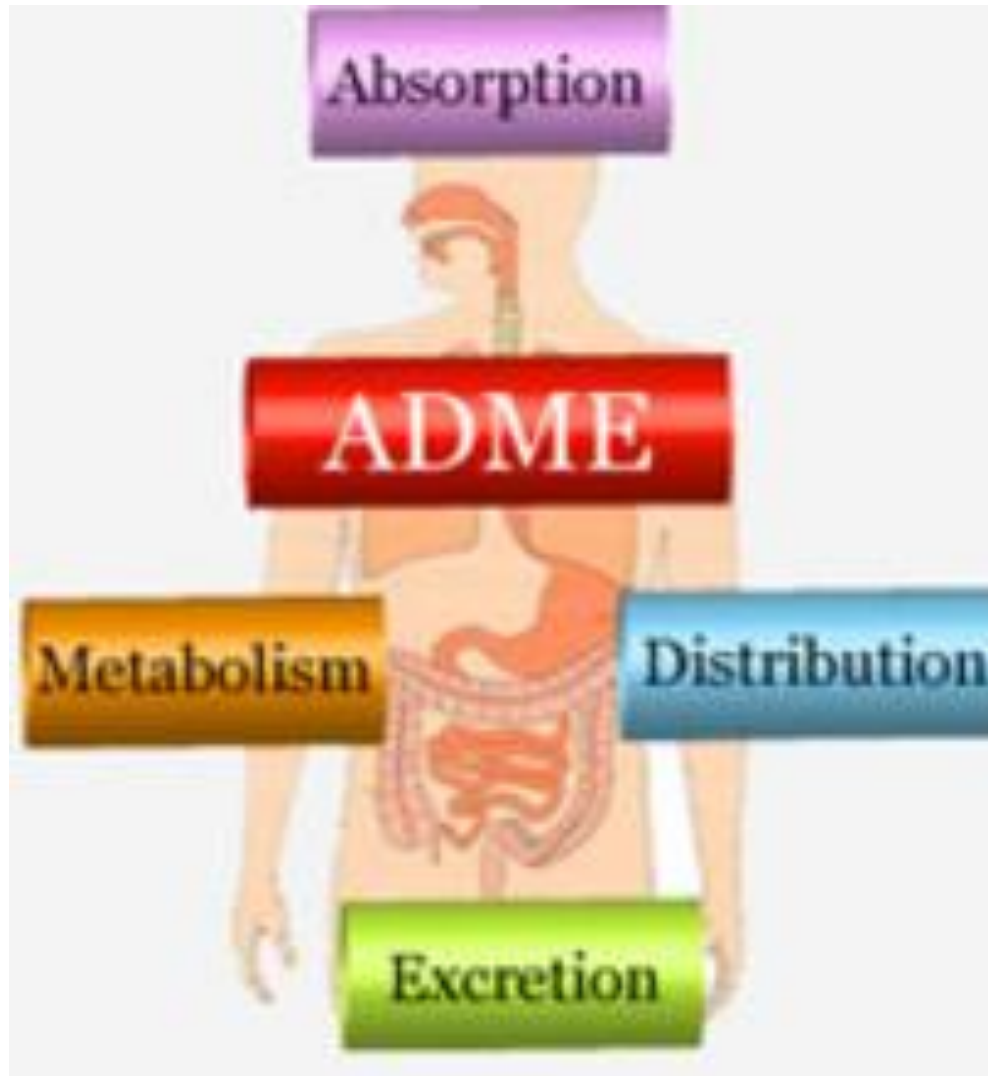
Rekenformules

Measure	Formula
BMI	$BMI = TBW / [Ht(m) \times Ht(m)]$
IBW (Devine)	$IBW = 45.4 + [0.89 \times (Ht(cm) - 152.4)]$ (+4.5 if male)
EBW	$EBW = TBW - IBW$
LBW (Janmahasatian)	Males: $LBW = (9270 \times TBW) / [6680 + (216 \times BMI)]$ Female: $LBW = (9270 \times TBW) / [8780 + (244 \times BMI)]$
FFM	Males: $FFM = (TBW \times 0.285) + [12.1 \times Ht(m)^2]$ Females: $FFM = (TBW \times 0.287) + [9.74 \times Ht(m)^2]$
ABW	$ABW = IBW + [DWCF \times (TBW - IBW)]$ $ABW = IBW + (DWCF \times EBW)$
PNW	Males: $PNW = (TBW \times 1.57) - (TBW \times BMI \times 0.0183) - 10.5$ Females: $PNW = (TBW \times 1.75) - (TBW \times BMI \times 0.0242) - 12.6$
BSA Dubois and Dubois	$BSA = TBW^{0.425} \times Ht(cm)^{0.725} \times 0.007184$
BSA Mosteller	$BSA = \sqrt{[(Ht(cm) \times Wt) / 3600]}$

Rekenformules (voorbeeld)

Man	180 cm	180 cm	180 cm
TBW	100 kg	140 kg	200 kg
BMI	30,9 kg/m ²	43,2 kg/m ²	61,7 kg/m ²
IBW	74,5 kg	74,5 kg	74,5 kg
EBW	25,5 kg	65,5 kg	125,5 kg
LBW	69,5 kg	81,0 kg	92,6 kg
FFM	67,6 kg	79,1 kg	96,2 kg
ABW met DWCF 0,4	84,7 kg	100,6 kg	124,7 kg

Farmacokinetische veranderingen



Absorptie

- IM wordt diep SC
 - gevolgen onduidelijk
- vertraagde maaglediging
 - vaak sprake van maagdilatatie en/of vet dieet
 - gevolg: absorptie \uparrow / \downarrow

Distributie

- fysisch-chemische eigenschappen gnm:
 - hydrofiel/lipofiel
 - lipofiel $\rightarrow V_d \uparrow \rightarrow$ doseren op TBW
 - hydrofiel $\rightarrow V_d \downarrow \rightarrow$ doseren op IBW/ ABW
 - Eiwitbinding (effect obesitas onbekend)
- andere factoren:
 - bloedvolume \uparrow (EBW = 30% water)
 - hartminuutvolume \uparrow
 - perifere doorbloeding \downarrow

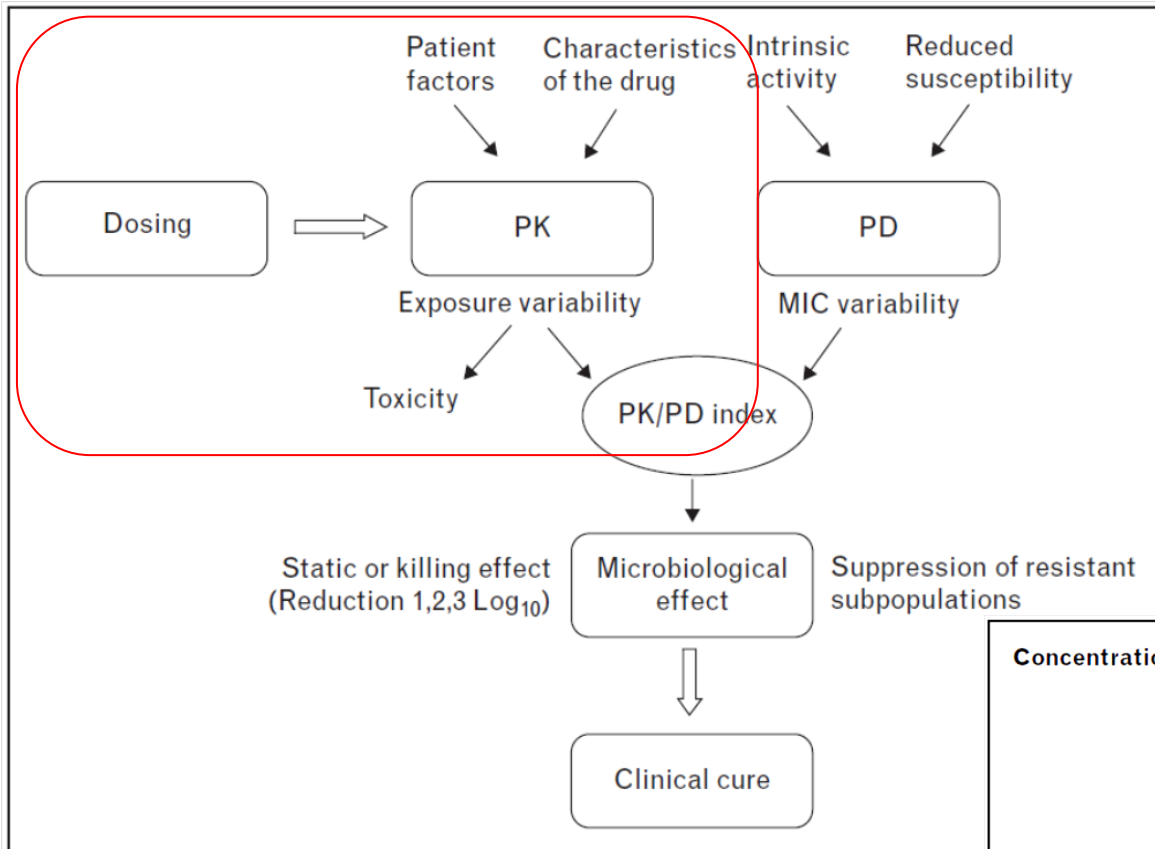
Metabolisme

- toename hepatisch volume
- fase I
 - CYP3A4 ↓
 - CYP2E1 (CYP1A2, CYP2C9/19 en CYP2D6) ↑
 - xanthine-oxidase (in kinderen) ↑
- fase II
 - UGT, N-acetyltransferase en glutathion-S-transferase ↑

Excretie

- nierfunctie
 - toename (niet proportioneel met gewicht!)
 - afname door hypertensie en diabetes
- 24-uurs urine is meest betrouwbaar
 - MDRD
 - LBW in Cockcroft-Gault

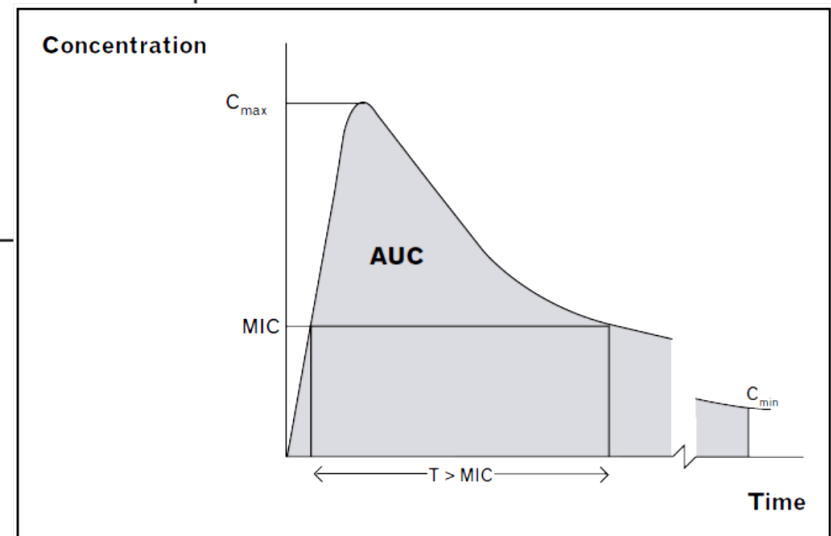
Antibiotica PK/PD



•β-lactam antibiotica:
T > MIC

•Aminoglycosides en
Fluorchinolonen:
C_{max} > MIC

•Vancomycine:
AUC_{24 h}/MIC



β -lactam antibiotica

- penicillines
 - hoog doseren (trend naar lagere spiegels)
- cefalosporines
 - cefazoline 2g vs. 1g pre-OK: ↓ wondinfecties (5,6 vs. 16,5%)
 - o.a. cefuroxim, cefamandol, cefazoline: ↓ weefselpenetratie en/ of ↑ klaring

Aminoglycosides

- Gentamicine
 - doseergewicht = $ABW (IBW + 0,4 * EBW)$
- amikacine en tobramycine idem

Vancomycine

- hogere klaring, m.n. in jonge morbide obese patiënten
- bij > 101 kg of > 4 g/dag \rightarrow nefrotoxiciteit \uparrow
- mogelijkheid:
 - oplaaddosis o.b.v. TBW
 - onderhoud o.b.v. berekende klaring + TDM (vb. klaring = $0,9 \times \text{ClCr}_{\text{cockcroft ABW}}$)

Fluorchinolonen

- ciprofloxacin
 - $ABW = IBW + 0,45 (TBW - IBW)$
 - 2,85 mg/kg (TBW); AUC ↑, maar $C_{weefsel}$ gelijk
 - 2 dd 800 mg i.v. (*severe morbidly obese*)
 - total dose = 400 mg + 3 x 0,45 (TBW-IBW) (*idem*)
- levofloxacin:
 - dosis x2 = AUCx2 (n=1, 179kg)
 - theoretisch hoger doseren; renaal geklaard
- moxifloxacin: lagere spiegels sc weefsel

NB fluorchinolonen + obese: achillespees ruptuur ↑

Sedativa

- Benzodiazepines
 - Lipofiel; $V_d \uparrow$ (zelfs na correctie voor TBW)
 - Terminale eliminatie halfwaardetijd \uparrow
 - Opladen: TBW of serie van mini-oplaaddoseringen
 - Onderhoudsdosering: IBW

LMWH's

- Distributie: intravasculair
- Morbide obese: V_d niet lineair \uparrow met TBW; doseren op LBW
- Therapeutisch doseren
- VTE, dalteparine; dosering afkappen op 190kg
- VTE, enoxaparine; dosering afkappen op 165kg
- LE, tinzaparine; dosering afkappen op 160kg
(=28,000 IU (175 IU/kg) bij 252kg (BMI 74 kg/m²);
- Profylaxe
- Enoxaparine 40mg ipv 30mg
- Dalteparine: LBW
- **Effect meten: anti Xa-spiegel bepalen**



Take home messages

- $V_d \uparrow$, dus oplaaddosering \uparrow
 - Geneesmiddel: lipofiel / hydrofiel
- $V_d \uparrow$ en perifere doorbloeding \downarrow , dus $T_{1/2} \uparrow$, T tot $C_{ss} \uparrow$
- Renale filtratie \uparrow en hepatisch metabolisme veranderd
- Doseeradviezen: Literatuur of beredeneren
- Effect meten / Therapeutic Drug Monitoring
TDM cave: perifere doorbloeding \downarrow , dus $t_{1/2} \uparrow$, T tot $C_{ss} \uparrow$

Bronnen

- Janson e.a., Dosing of antibiotics in obesity, Curr Opin Infect Dis, 2012
- Brill e.a., Impact of obesity on drug metabolism and elimination in Adults and Children, Clin Pharmacokinet, 2012
- Erstad, Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting, Intensive Care Med 2004
- Diepstraten, The influence of morbid obesity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in adolescents and adults : focus on propofol and nadroparin, proefschrift, 2013
- Wurtz e.a., Antimicrobial dosing in obese patients, Clin Inf Diseases, 1997
- Grace, Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients, J Antimicrob Chemother 2012
- Green e.a., What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese?, Br J Clin Pharmacol, 2004