

Dosisadvies van antibiotica bij obesitas (BMI 30-40 kg/m²) en morbide obesitas (BMI >40 kg/m²)

Inleiding

Bij patiënten met (morbide) obesitas zijn standaard doseeradviezen vaak niet bruikbaar vanwege andere lichaamssamenstelling en daarmee een ander(totaal) verdelingsvolume. Ook is er vaak sprake van een veranderde farmacokinetiek.

Bij doseren op mg/kg bestaat dan risico op overbehandeling en bij een vaste dosering juist op onderbehandeling.

Doel

Het geven van doseeradviezen bij de behandeling met antimicrobiële middelen bij patiënten met (morbide) obesitas.

Toepassingsgebied

Het protocol heeft betrekking op alle klinische en poliklinische patiënten van Zuyderland MC met obesitas en morbide obesitas.

Trefwoorden

antibiotica ▪ antimycotica ▪ (morbide) obesitas ▪ overgewicht

Begrippen

AjBW: adjusted bodyweight, aangepast lichaamsgewicht

BMI: Body Mass Index

IBW: Ideal Body Weight, ideaal lichaamsgewicht

LBW: Lean Body Weight

TBW: total body weight, totaal/werkelijk lichaamsgewicht

TDM: therapeutic drug monitoring / bloedspiegelbepalingen

N.B. de afkorting ABW kan zowel verwijzen naar Actual Body Weight als naar Adjusted Body Weight en dient om deze reden te worden vermeden.

Werkwijze

Algemene informatie

Ernstig overgewicht kan invloed hebben op de farmacokinetiek en -dynamiek van geneesmiddelen. Bij obese personen moet rekening worden gehouden met o.a. een verhoogde vetmassa, een verhoogd hartminuutvolume en een sterkere doorbloeding van de lever en nieren. Voor sommige geneesmiddelen geldt bij patiënten met obesitas een alternatief doseringsadvies, afhankelijk van de eigenschappen van het geneesmiddel (o.a. vetoplosbaarheid, eiwitbinding, extractieratio en klaringsroute) en patiëntkarakteristieken (bv. mate van overgewicht of aanwezigheid van lever- of nierfunctiestoornis).

Cave: gebruik standaard dosisadviezen bij (morbide) obesitas:

- bij doseren op mg/kg bestaat risico op overbehandeling;
- bij toepassen van een vaste dosering (one size fits all) juist op onderbehandeling.

Wanneer de dosis aanpassen?

Aanpassen van de dosering wordt geadviseerd bij:

1. 200% van Ideaal lichaamsgewicht (IBW) óf
2. Body mass index (BMI) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (morbide obesitas)

Let op: voor de aminoglycosiden wordt reeds bij patiënten bij wie het werkelijke lichaamsgewicht (TBW) >25% groter is dan het ideale lichaamsgewicht (IBW) een aanpassing van de dosis geadviseerd. ¹ Zie ook tabel 3 hieronder.

Veranderde farmacokinetiek bij obesitas

Absorptie

1. Subcutane absorptie kan vertraagd of incompleet zijn
2. Intramusculaire injectie kan per abuis subcutaan gegeven worden

Verdelingsvolume

Vergroot verdelingsvolume verwacht bij geneesmiddel met volgende eigenschappen:

1. Lipofiel
2. Klein molecuul
3. Lage eiwitbinding

Lipofiele farmaca hebben daardoor relatief lagere plasmaconcentraties dan minder lipofiele farmaca en dienen hoger te worden gedoseerd (volgens TBW).

Hydrofiele farmaca kunnen het best worden gedoseerd op basis van ideal of adjusted bodyweight (IBW resp. AjBW). ²

Metabolisme

1. Verhoogde lever doorbloeding
2. Veranderde activiteit van CYP450 (mogelijk inductie van CYP2E1 en gereduceerde activiteit van CYP3A4; echter weinig relevant bij antibiotica)

Eliminatie

De renale klaring kan in het begin licht verhoogd zijn, echter vanwege comorbiditeit na verloop van tijd vaker een verminderde nierfunctie.

N.B. de eGFR die wordt gerapporteerd op basis van CKD-EPI is minder betrouwbaar dan bij normaal lichaamsgewicht; indien de CKD-EPI wordt genormaliseerd voor lichaamsoppervlak (BSA), dus per $1,73\text{m}^2$, dan geeft de CKD-EPI een overschatting van de werkelijke nierfunctie (GFR).

Een betere berekening van de genormaliseerde eGFR wordt verkregen door de Cockcroft-Gault formule te gebruiken met als rekengewicht het AjBW (aangepast lichaamsgewicht). ²

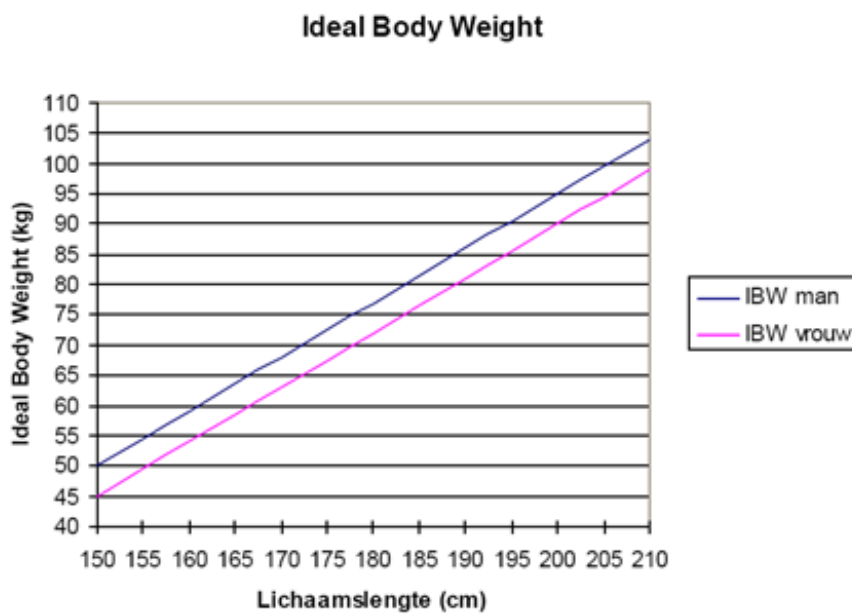
Definities en rekenhulp van aangepast lichaamsgewicht en ideaal lichaamsgewicht

Obesitas: BMI $30\text{--}40 \text{ kg/m}^2$
Morbide obesitas: BMI $>40 \text{ kg/m}^2$

Tabel 1. Definities

Definities	Formule	Toepassing in het algemeen
Aangepast lichaamsgewicht (AjBW)	$IBW + 0,4 \cdot (TBW - IBW)$	Onderhoudsdosering van lipofiele geneesmiddelen
Ideaal lichaamsgewicht (IBW)	Man: $50 \text{ kg} + 0,9 \cdot (\text{aantal cm} > 150 \text{ cm})$ Vrouw: $45 \text{ kg} + 0,9 \cdot (\text{aantal cm} > 150 \text{ cm})$	Onderhoudsdosering van hydrofiele geneesmiddelen
Totaal lichaamsgewicht (TBW)	Huidige waarde lichaamsgewicht	Oplaaddosering lipofiele geneesmiddelen

Figuur 1. Bepaling van het ideaal lichaamsgewicht (bron: SWAB AMC)



Tabel 2: Bepaling Aangepast lichaamsgewicht (AjBW) met behulp van Werkelijk (TBW) en Ideaal lichaamsgewicht (IBW). (bron: SWAB AMC)

Werkelijk lichaamsgewicht→ Ideaal lichaamsgewicht ↓	Bepaling Aangepast Lichaamsgewicht (kg)																	
	80 kg	90 kg	100 kg	110 kg	120 kg	130 kg	140 kg	150 kg	160 kg	170 kg	180 kg	190 kg	200 kg	210 kg	220 kg	230 kg	240 kg	250 kg
50 kg	62	66	70	74	78	82	86	90	94	98	102	106	110	114	118	122	126	130
55 kg	65	69	73	77	81	85	89	93	97	101	105	109	113	117	121	125	129	133
60 kg	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120	124	128	132	136
65 kg	n.a.	75	79	83	87	91	95	99	103	107	111	115	119	123	127	131	135	139
70 kg	n.a.	78	82	86	90	94	98	102	106	110	114	118	122	126	130	134	138	142
75 kg	n.a.	n.a.	85	89	93	97	101	105	109	113	117	121	125	129	133	137	141	145
80 kg	n.a.	n.a.	88	92	96	100	104	108	112	116	120	124	128	132	136	140	144	148
85 kg	n.a.	n.a.	n.a.	95	99	103	107	111	115	119	123	127	131	135	139	143	147	151
90 kg	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	102	106	110	114	118	122	126	130	134	138	142	146	150	154
95 kg	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	105	109	113	117	121	125	129	133	137	141	145	149	153	157
100 kg	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	112	116	120	124	128	132	136	140	144	148	152	156	160
105 kg	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	119	123	127	131	135	139	143	147	151	155	159	163
110 kg	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	122	126	130	134	138	142	146	150	154	158	162	166

Het AjBW kan ook berekend worden met behulp van onderstaande calculator:

[Calculator ideal and adjusted bodyweight \(UptoDate\)](#)

Tabel 3: Doseeradviezen antibiotica bij obesitas (BMI 30-40 kg/m²); aminoglycosiden en aciclovir.

Antibioticum	Doseringsadvies / doseren op:	Ref.
Aciclovir	Doseren op ILG indien tevens eGFR<60 ml/min/1,73m ² en/of >65 jr De KNMP adviseert een absolute maximumdosering van 3dd 900 mg.	1-4
Amikacine	Patiënten waarbij TBW >25% groter dan ILG: Doseren op aangepast lichaamsgewicht (zie tabel 2), daarna op geleide spiegels	2-4,10-13
Gentamicine	N.B. Het advies geldt alleen bij patiënten met normale NF - 1e gift 5 mg/kg op Adjusted Body Weight (AjBW) - pas de dosering verder aan op basis van top- en dalspiegel <u>Zie TDM samenvattingskaart gentamicine voor meer informatie</u>	1
Tobramycine	N.B. Het advies geldt alleen bij patiënten met normale NF - 1e gift 5 mg/kg op Adjusted Body Weight (AjBW) - pas de dosering verder aan op basis van top- en dalspiegel <u>Zie TDM samenvattingskaart tobramycine voor meer informatie</u>	1
Vancomycine iv	Continue toediening van vancomycine heeft de voorkeur boven intermitterende toediening. Continue toediening is potentieel minder nefrotoxisch en er kan sneller via spiegels betrouwbaar worden verder gedoseerd. N.B. Het advies geldt alleen bij patiënten met normale NF	1

	Tot 200 kg: - Continu infuus: oplaaddosis van 1500 mg, gevolgd door continu infuus van 35 mg/kg per dag, max. 5500 mg/dag. - Intermitterend: - Oplaad 15-20 mg/kg (max 3000 mg) - vervolgdosering 35 mg/kg/dag (max 5500 mg/dag), in 2-3 doses. <u>Zie TDM samenvattingskaart vancomycine voor meer informatie</u>	
--	---	--

Tabel 4: Doseeradviezen antibiotica bij morbide obesitas (BMI >40 kg/m²)

Antibioticum	Hydrofiel / lipofiel	Doseringsadvies / doseren op:	Ref.
Aciclovir	H	Doseren op Ideaal lichaamsgewicht (Figuur 1). De KNMP adviseert een absolute maximumdosering van 3dd 900 mg.	1-7
Liposomaal amfotericine B	L	Doseren op Totaal lichaamsgewicht	3-4, 8-9
Amikacine	H	Patiënten waarbij TBW >25% groter dan IBW: Doseren op aangepast lichaamsgewicht, daarna op geleide spiegels	3-4, 10-13
Amoxicilline	H	Doseren op bovengrens van normaal doseringsbereik: zie betreffende indicatie voor dosering(sbereik)	1
Amoxicilline/ clavulaanzuur	H	Doseren op bovengrens van normaal doseringsbereik: : zie betreffende indicatie voor dosering(sbereik)	1
Anidulafungine	H	>140 kg: overweeg 125% dosering	14
Benzylpenicilline	H	Doseren op bovengrens van normaal doseringsbereik: zie betreffende indicatie voor dosering(sbereik)	15
Caspofungine	H	Geen dosisadvies in literatuur, o: zie betreffende indicatie voor dosering(sbereik)verweeg anidulafungine	-
Cefazoline (profylaxe)	H	BMI >40 of TBW >120 kg: 3 gram Bij evt. vervolgdosis volgens protocol: - resterende operatieduur ≤3 uur: 2 gram - resterende operatieduur >3 uur: 3 gram	1
Ceftazidim	H	Doseren op bovengrens van normaal doseringsbereik: 9 gram per dag (continu of in 3 doses)	1
Ceftriaxon	H	Doseren op bovengrens van normaal doseringsbereik: 2dd 2000 mg	1
Cefuroxim	H	Doseren op bovengrens van normaal doseringsbereik: 3dd 1500mg KNMP-advies bij therapeutische toepassingen: er zijn geen gegevens bekend; vanuit de gegevens die bekend zijn vanuit profylaxestudies kan overwogen worden om hoger te doseren, tot maximaal 9 gram per dag.	1
Ciprofloxacin iv	L	Bij morbide obesitas lijkt de farmacokinetiek van ciprofloxacin in plasma niet veranderd te zijn. Wel is de penetratie in huid en weke delen verminderd. Bij infecties van huid en weke delen kan daarom een hogere	1

		dosering nodig zijn. Onder weke delen worden de weefsels onder de huid, rondom de organen, botten en gewrichten verstaan (bijvoorbeeld spieren, pezen, zenuwen, vet, bloed- en lymfevaten). Advies: 1. Bij infecties van huid en weke delen: a. gewicht tot 100 kg: 2x per dag 400 mg b. gewicht vanaf 100 tot 160 kg: 3x per dag 400 mg c. gewicht vanaf 160 kg: 4x per dag 400 mg 2. Bij overige indicaties: er is geen actie nodig	
Ciprofloxacin po	L	Bij morbide obesitas lijkt de farmacokinetiek van ciprofloxacin in plasma niet veranderd te zijn. Wel is de penetratie in huid en weke delen verminderd. Bij infecties van huid en weke delen kan daarom een hogere dosering nodig zijn. Onder weke delen worden de weefsels onder de huid, rondom de organen, botten en gewrichten verstaan (bijvoorbeeld spieren, pezen, zenuwen, vet, bloed- en lymfevaten). Advies: - Bij infecties van huid en weke delen: 2x per dag 750 mg - Bij overige indicaties: er is geen actie nodig	1
Clindamycine (behandeling)	L	t/m 180 kg: doseren op bovengrens van doseringsbereik >180 kg: keerdosering 900 mg (i.p.v. 600 mg)	1
Clindamycine (profylaxe)	L	t/m 180 kg: eenmalig 600 mg >180 kg: eenmalig 900 mg	1
Colistine	H	Doseren op bovengrens van normaal doseringsbereik: zie betreffende indicatie voor dosering(sbereik). Daarna evt. op geleide van TDM	2-4, 16
Cotrimoxazol	L	zie trimethoprim/sulfamethoxazol	
Doxycycline	H/L	Doseren op bovengrens van normaal doseringsbereik: 1dd 200mg	1
Erytromycine	H	Doseren op bovengrens van normaal doseringsbereik: 4dd 1000mg	1
Feneticilline	H	Doseren op bovengrens van normaal doseringsbereik: 6dd 500mg	1
Flucloxacilline	H	Doseren op bovengrens van normaal doseringsbereik: 6dd 2 gram of 12 gram/24uur	1
Fluconazol	H/L	Doseren op Werkelijk lichaamsgewicht: 12 mg/kg oplaad en 6 mg/kg onderhoud. KNMP-advies: overweeg om hoger te doseren tot max 800 mg/dag	1, 9, 17
Ganciclovir	H	Doseren op Aangepast lichaamsgewicht (tabel 2). Advies KNMP: Inductiebehandeling: < 100 kg: er is geen aanvullende actie nodig, voor de onderhoudsdosering wordt geen hoger risico op toxiciteit verwacht ≥100 kg: monitor de effectiviteit (virale load), toxiciteit (bloedbeeld) en plasmaconcentratie (TDM)	1, 4, 13
Gentamicine	H	N.B. Het advies geldt alleen bij patiënten met normale NF - 1e gift 5-6 mg/kg op Aangepast lichaamsgewicht (AjBW) - pas de dosering verder aan op basis van top- en dalspiegel Zie TDM samenvattingskaart gentamicine voor meer informatie	1

Isavuconazol	L	Doseren op Werkelijk lichaamsgewicht, vervolgens op geleide van spiegels	18
Meropenem	H	Doseren op bovengrens van doseringsbereik (minimale infusieduur 3 uur/gift): 3dd 2 gram	13
Metronidazol	H/L	Doseren op Aangepast lichaamsgewicht (tabel 2) op theoretische gronden, overweeg 4dd 500 mg ipv 3dd 500 mg (afgerond op gehele infuuszak)	-
Moxifloxacin	H	Doseren op Bovengrens van normaal doseringsbereik: 1dd 400mg	1
Piperacilline/ tazobactam	H	Doseren op Bovengrens van normaal doseringsbereik: 4dd 4500mg	1
Rifampicine	L	Doseren op Werkelijk lichaamsgewicht	19
Tobramycine	H	N.B. Het advies geldt alleen bij patiënten met normale NF - 1e gift 5 mg/kg op Aangepast lichaamsgewicht (tabel 2) - pas de dosering verder aan op basis van top- en dalspiegel Zie TDM samenvattingskaart tobramycine voor meer informatie	1
Trimethoprim/ sulfamethoxazol	L	Doseren op Aangepast lichaamsgewicht (tabel 2), daarna op geleide van spiegels	2-4
Valaciclovir	H	Op grond van beperkte gegevens is het risico op falen van therapie verhoogd bij patiënten met overgewicht of obesitas. - overweeg om maximaal te doseren passend bij de indicatie (dat wil zeggen om de dosering voor immuungecompromitteerde patiënten aan te houden)	1
Vancomycine iv	H	Continue toediening van vancomycine heeft de voorkeur boven intermitterende toediening. Continue toediening is potentieel minder nefrotoxisch en er kan sneller via spiegels betrouwbaar worden verder gedoseerd. N.B. Het advies geldt alleen bij patiënten met normale NF Tot 200 kg: - Continu infuus: oplaaddosis van 1500 mg, gevolgd door continu infuus van 35 mg/kg per dag, max. 5500 mg/dag. - Intermitterend: Oplaad 15-20 mg/kg (max 3000 mg) vervolgdosering 35 mg/kg/dag (max 5500 mg/dag), in 2-3 doses. >200 kg: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Mogelijk is er geen hogere dosering nodig >200 kg. Zie TDM samenvattingskaart vancomycine voor meer informatie	1
Voriconazol	L	Doseren op Aangepast lichaamsgewicht (tabel 2), daarna op geleide van spiegels	2-4

Verantwoordelijkheden en bevoegdheden

De behandelend arts is verantwoordelijk voor de indicatiestelling en bevoegd tot voorschrijven van antibiotica.

Arts-microbioloog is verantwoordelijk voor het bepalen van de microbiologische gevoeligheid voor antibiotica en advies op maat op basis van het antibiogram.

Ziekenhuisapotheker is verantwoordelijk voor de medicatieveiligheid en individueel dosisadvies.

Verantwoordelijke en bevoegde functionarissen dienen bij voorkeur te handelen volgens deze leidraad.

Bronnen

1. KNMP Kennisbank: <https://kennisbank.knmp.nl> Geraadpleegd 22 juni 2021.
2. ACCP guideline 2017: Meng, et al. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults. *Pharmacotherapy* 2017;37:1415-31.
3. Wurtz et al, Antimicrobial dosing in obese patients, *Clin Infect Dis* 1997;25:112-118
4. Polso et al, *J Clin Pharm Ther.* 2014 Dec;39(6):584-608.
5. Product Information: ZOVIRAX(R) IV injection, acyclovir sodium IV injection. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, 2003 [via Drugdex Micromedex]
6. UpToDate: Acyclovir (systemic): Drug information: Dosing: Obesity: In obese patient, acyclovir IV has been dosed using ideal body weight to avoid overdosing and subsequent toxicity.
7. Gantz's manual of clinical problems in infectious disease. 2013. p. 458. Weight bases drugs: Ideal body weight: Acyclovir
8. UKCPA: Drug Dosing in Extremes of Body Weight in critically ill patients 1st Edition 09-2013 Obese patients: dosing on actual body weight, suggest monitoring for toxicity in obese patients.
9. Payne KD et al. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(2):257-67.
10. Bauer LA et al; *Am J Hosp Pharm* 1980;37:519-522
11. Bauer LA et al; *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:643-647
12. UpToDate: Amikacin (systemic): drug information: Dosing: Obesity: In moderate obesity or greater, initial dosage requirement may be estimated using a dosing weight of IBW + 0.4 (TBW – IBW).
13. Tucker CE. *Clin Obes.* 2014 Dec;4(6):287-95
14. Wasmann RE, et al. Pharmacokinetics of Anidulafungin in Obese and Normal-Weight Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(7):e00063-18. doi:10.1128/AAC.00063-18.
15. UpToDate, Bariatric surgery: Intensive care unit management of the complicated postoperative patient – medication dosing – antibiotic Limited data for cephalosporins and penicillins suggest that doses at the upper end of recommended ranges (ideal body weight [IBW] based) are appropriate.
16. UpToDate: Colistin (colistimethate): Drug information: Dosing: Obesity: Doses should be based on ideal body weight in obese patients.
17. Cohen et al, *Pharmacotherapy* 1997; 17:1023-1026
18. Desai, et al. No Dose Adjustment Necessary for Isavuconazole in Obese Patients, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 3, Issue suppl_1, December 2016, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.1498>
19. Hall RG. *Curr Pharm Des.* 2015;21(32):4748-51

Bij de totstandkoming van dit protocol is gebruik gemaakt van het protocol *Advies dosering antibiotica bij obesitas* van het AMC (<https://amsterdamumc.adult.swabid.nl/node/497959>); de meest relevante literatuur staat boven vermeld.

Auteurs

Auteurs: dr. M.K. Reinders, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog
dr. D.R. Wong, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

Beoordelaars

dr. D.W. Wong, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog
drs. L. van der Velden, arts-microbioloog, voorzitter
Namens Commissie Antimicrobiële Middelen, Zuyderland Medisch Centrum

Versie 3, december 2024
Zuyderland Medisch Centrum

Wijzigingen

Versie 2: update van de adviezen bij ciprofloxacin intraveneus en oraal

Versie 3: - Titel aangepast met definitie obesitas en morbide obesitas - o.b.v. update GIC KNMP december 2024: Aciclovir (max. 3dd 900 i.p.v. op basis van IBL); valaciclovir (nieuw toegevoegd met advies KNMP); ganciclovir (toegevoegd: adviezen inductie en onderhoudsbehandeling); cefuroxim (aanvullend op bestaande: advies KNMP toegevoegd); ceftazidim (hoger doseringsbereik 9 gram ipv 6 gram); fluconazol (toegevoegd: overweeg hoger te doseren, tot max. 800 mg per dag)