

Dosering av antibiotika vid fetma

Erik Eliasson, överläkare, docent, lektor

Medicinskt ansvarig, Farmakologiska laboratoriet, Klinisk Farmakologi



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
Universitetssjukhuset

Flertal oklarheter bakom dosval

- Begränsat med data i litteraturen, fetmapatienter sällan inkluderade i kliniska studier på farmakokinetik
- Hur fördelar sig ett visst läkemedel i 'övervikten' jämfört 'normal kroppsmassa'?
- Hur påverkas elimineringskapaciteten vid fetma?
- Kan man lita på vanliga njurfunktionsmått?
- Kan eller t.o.m. bör man styra dosering med koncentrationsbestämningar?

Obesitas

- Ökande förekomst, inte bara i rika länder
- Rekommenderad klassificering baserad på BMI;
 - normal BMI 18,5 h - 24,9 kg/m²
 - övervikt BMI ≥25,
 - fetma BMI ≥30
moderat 30 - 34,9, svår 35 - 39,9, morbid ≥ 40
- Men vad är bästa måttet för dosanpassning vid fetma?
 - BMI
 - Kroppsvikt (TBW)
 - LBM (lean body mass, FFM, fat free mass)
 - IBW (ideal body weight, se formel)
 - ABW (adjusted body weight)
 - Kroppsyta
 - Kreatinin CL
 - Uppmätt koncentration

Vad man vet

1. Läkemedlets biokemiska/fysikaliska egenskaper avgör dess fördelning i fett jämfört med övrig, mer vattenrik vävnad
2. Distributionsvolymen tillsammans med clearance avgör halveringstid och hur snabbt man når steady state, liksom vad som är lämpligt dosintervall
3. Stabil exponeringsnivå (koncentrationen vid steady state) för ett läkemedel bestäms av underhållsdos i förhållande till clearance

Vad man vet

1. Läkemedlets biokemiska/fysikaliska egenskaper avgör dess fördelning i fett jämfört med övrig, mer vattenrik vävnad
 - Det absoluta dosbehovet (mg/dag) av ett vattenlösligt läkemedel kommer inte att påverkas lika mycket vid fetma som dosbehovet av ett läkemedel som ffa fördelas till fettvävnad
 - Vid övervikt/fetma ökar även LBM, ej bara fett, så även vattenlösliga läkemedel får en i varierande grad ökad distributionsvolym vid fetma

Vad man vet

2. Distributionsvolymen tillsammans med clearance avgör halveringstid och hur snabbt man når steady state, liksom vad som är lämpligt dosintervall

- Det kan vara omöjligt att förstå när man når steady state i perifera compartments jämfört med plasma.
- Om det perifera compartment (dvs utanför plasma/serum) har stor Vd och lågt clearance kan det ta mycket lång tid innan jämviktsnivåer nås där.
 - *Påverkar både terapeutisk effekt och risken för biverkningar i detta perifera compartment över tid*
- I plasma/serum har man för många antibiotika ofta så pass korta halveringstider att steady state nås inom några doser men egentligen handlar ju denna exponering om 'koncentrationsspikar' i plasma.
 - *Vad relaterar bäst till antibiotisk effekt (PKPD)?*

Vad man vet

3. Stabil exponeringsnivå (koncentrationen vid steady state) för ett läkemedel bestäms av underhållsdos i förhållande till clearance
 - Clearance bör i princip inte påverkas av mer fettväv men sannolikt är gruppen obesa mycket heterogen beträffande cardiac output och njurfiltration varför data kan se olika ut
 - En del data indikerar att njur-CL ökar vid fetma men att ökningen inte är proportionell till total viktökning (klart mindre), substansberoende och ev mer proportionell till ökning av LBM
 - Skattat kreatininclearance som mått på GFR (formeln baserad på serumkreatinin, kroppsvikt, ålder, kön) fungerar därför sämre vid fetma och man överskattar GFR

Aminoglykosider

- Bäst studerat map kinetik vid fetma
- Funnit en korrektionsfaktor för excess-vikten

$$ABW = IBW + 0,4 \times (TBW - IBW)$$

vilken bör ersätta faktisk kroppsvikt vid mer korrekt skattning av krea CL och fingervisning om dosintervall liksom distributionsvolym och val av laddningsdos.

Koncentrationsmätningar starkt rekommenderade!

Ciprofloxacin

- Mycket begränsat med data som antyder likheter med aminoglykosider beträffande farmakokinetikförändringar vid obesitas
- Föreslaget att dos i mg/kg bör anpassas efter $ABW = IBW + 45\% \text{ av } (TBW - IBW)$, och inte TBW

Vankomycin

- Studier antyder att CL ökar i proportion till till ökning av TBW
- Med andra ord kan dos ges i mg/kg TBW
- Ökat clearance kan kräva tätare dosering
- Koncentrationsmätningar starkt rekommenderat

Betalaktamer

- Dåligt studerat
- Möjligen ett behov av högre doser än ordinärt,
- men en studie av meropenem visar ingen betydande påverkan på halveringstid då både Vd och CL ökar
- Andra data på cefotaxim antyder att ökningen i dessa parametrar är mer proportionell mot kroppsytan en TBW
- Vid kirurgiprofylax finns data som antyder bättre effekt av dubbel dos till patienter med morbid fetma

Koncentrationsmätningar

- Kan underlätta dosering vid fetma, i synnerhet vid kardiovaskulär sjukdom och/eller njurfunktionsnedsättning
- Visar när stabila nivåer i plasma/serum nås
- Visar inte vilka nivåer som nås perifert
- Provtagning i relation till vad som är känt om PKPD mot trolig patogen

Aminoglykosider

tobramycin
gentamicin
netilmicin
amikacin

Tuberkulostatika

isoniazid
etambutol
rifampicin
rifabutin

Glykopeptider

vankomycin
teikoplanin

Antimykotika

flukonazol
ittrakonazol
vorikonazol
posakonazol
(caspofungin)

Betalaktamer

ceftazidim
cefuroxim
cefepim
cefotaxim
kloxacillin
flukloxacillin
piperacillin
meropenem

Övrigt

sulfametoxazol
trimetoprim
ciprofloxacin

Antivirala

aciclovir
ganciklovir
oseltamivir
ribavirin
atazanavir
lopinavir
ritonavir
efavirenz
nevirapin
darunavir
(tenofovir)

Litteratur, översikter:

Bearden DT & Rodvold KA, Dosage adjustments for antibacterials in obese patients. Applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38:415-26

Cheymol G, Effects of obesity on pharmacokinetics. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:215-231

Erstad BL, Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med* 2004;30:18-32

Hanley MJ, Abernethy DR, & Greenblatt DJ, Effects of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:71-87

Tack till Dr Athanasios Tsirelis, Klinisk Farmakologi Karolinska, för litteraturgenomgång!