

Hvordan skal antiinfektiva doseres ved overvekt/fedme?

Grader av overvekt/fedme klassifiseres i henhold til personens kroppsmasseindeks (KMI = BMI). Fedme er definert hos voksne som en KMI høyere enn 30 kg/m² (1). Fedme fører til fysiologiske forandringer hos personen, som kan påvirke effekten av antiinfektiva (2). Omfanget av disse endringene er variable og er avhengig av pasientkarakteristikker (for eksempel grad av fedme, underliggende organfunksjon) og legemidlenes kjemiske egenskaper (3). Konsentrasjoner som oppnås av antiinfektiva i blodet med konvensjonelle doser, kan derfor avvike signifikant mellom pasienter med og uten fedme (3).

Dosering av antiinfektiva til pasienter med fedme er utfordrende på grunn av manglende muligheter for terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM). I tillegg, er det viktig med tidlig og riktig behandling til kritisk syke pasienter. Pasienter med fedme er generelt underrepresentert i kliniske studier, og derfor er dokumentasjon om riktig dosering og effektivitet begrenset i denne pasientgruppen (4). Dette dokumentet oppsummerer gjennomgått dokumentasjon per 2016 om dosering av antiinfektiva til voksne pasienter med fedme.

Absorpsjon

De fleste publiserte studier viser at absorpsjonsgraden er tilnærmet lik mellom pasienter med og uten fedme, men dette kan være et resultat av få studier som er utført (5).

Distribusjon

Distribusjonsvolumet (Vd) bestemmer metningsdosen og beregnes ved å dividere dosen gitt på plasmakonsentrasjonen. Høy Vd indikerer at legemidlet i stor grad er fordelt ut i vev og lav Vd at legemidlet er konsentrert i plasma (6). Endringer i Vd hos pasienter med fedme avhenger av legemiddelets fysiokjemiske egenskaper og andre egenskaper som f.eks. graden av proteinbinding og graden av fedme (5). Det finnes lite dokumentasjon på hvordan overvekt påvirker Vd, og Vd er ofte legemiddel spesifikk (5).

Clearance

Metabolisme:

Fedme er bl.a. knyttet til ikke alkoholisk fettleversykdom, og akkumulering av fett i leveren hos disse overvektige pasientene kan endre blodstrømmen i lever, noe som igjen kan påvirke levermetabolismen av legemidler (7). Det er lite evidens på at fedme øker levermetabolismen av enkelte legemidler ved å øke konjugeringsreaksjonene (4, 5). Det er også lite evidens på en økt cytokrom P450 (CYP 2E1) aktivitet ved overvekt (7). I tillegg er det få legemidler som er substrater av CYP 2E1, slik at den kliniske relevans av dette sannsynligvis er minimal (7).

Renal eliminasjon/clearance:

Effekten av fedme på renal clearance er uklar. Studier der kreatininclearance (CrCl) brukes til å estimere glomerulær filtreringshastighet (GFR), har vist økt, redusert eller

Hvordan skal antiinfektiva doseres ved overvekt/fedme?		Org.enhet: Oslo universitetssykehus HF		Nivå: 1
Versjon: 4	Utarbeidet av: Farmasøytiske Tjenester, Sykehusapotekene Oslo	Godkj. av: Hilde Myhren	Dato 05.04.2022	Side 1 av 7

lik GFR-målinger hos pasienter med og uten fedme (7). Hanley og medarbeidere antyder at dette skyldes presisjonen av CrCl som et mål for GFR (7).

Måling av nyrefunksjon ved overvekt:

Mange antiinfektiva utskilles renalt, og det er nødvendig å estimere GFR for å kunne dosere legemidlet. MDRD-formelen og CKD-EPI-ligningen er normalisert til et standard kroppsoverflateareal (BSA) på 1,73 m². For pasienter med BSA større enn 1,73 m² kan man underdosere legemidlet (8). Men, CKD-EPI har muligheter for justering av vekt ved å dividere på 1,73 og multiplisere med pasientens egen kroppsoverflate der man har høyde og vekt.

Flere anbefaler å bruke absolutt GFR eller CrCl beregnet med Cockcroft og Gault-formelen (8) hos pasienter med KMI over 30 kg/m². Cockcroft-Gault-ligningen bruker total kroppsvekt noe som overestimerer nyrefunksjon hos overvektige pasienter som igjen kan føre til overdosering av legemidlet. Det er uenighet om hvilken vekt man skal bruke ved Cockcroft-Gault-ligningen (8). Ved å bruke ideell kroppsvekt (IBW), har man vist å underestimere CrCl (3, 8). Noen studier foreslår at justert kroppsvekt (AdjBW) med en korreksjonsfaktor på 0,4 er mest nøyaktig, mens andre studier antyder bruken av «mager» (lean) kroppsvekt. Brown og medarbeidere foreslår at når Cockcroft-Gault brukes til legemiddeldosering, bør et «funksjonelt område» av CrCl brukes. Det gjøres ved å bruke IBW i ligningen for å bestemme den nedre grensen og total kroppsvekt (TBW) for å bestemme øvre grense (8, 9).

Måling av CrCl i urin kan være nødvendig hos kritisk syke overvektige pasienter, da nøyaktigheten av beregningen i CrCl ligningene ikke er god og sannsynligvis svært variabel i denne pasientgruppen (2).

Hvilken vektmåling skal brukes?

Ved dosering av antiinfektiva som doseres etter vekt, er det utfordrende å vite hvilken vekt man skal bruke til overvektige pasienter. For de fleste antiinfektiva, er samspillet mellom legemiddelets farmakokinetikk og kroppsmasseindeks (BMI) vanskelig. Det finnes flere relevante måter å måle vekt på som kan brukes til å beregne doseringen (Tabell 1), men det er ikke alltid konsensus for hvilken vektmåling som skal brukes til å beregne dosen (2). Der det foreligger dokumentasjon om det mest nøyaktige målet for vekt som skal brukes til dosering for bestemte legemidler, er det angitt i Tabell 2.

Tabell 1: Vanlige vektmålinger som brukes ved dosering av antiinfektiva ved overvekt/fedme

Vekt (kg)	Hvordan / Hva måles
Total kroppsvekt (TBW)	Vekt i kg (faktisk vekt)
Body Mass Index (BMI) (Kroppsmasseindeks (KMI))	TBW (kg) / (høyde (m) x høyde (m))
Ideell kroppsvekt (IBW)	Tommelfingerregel: høyde (cm) – 100 = IBW IBW menn = 49,9 + 0,89 (høyde i cm – 152,4) IBW kvinner = 45,4 + 0,89 (høyde i cm – 152,4)
Lean (“mager”) kroppsvekt (LBW)	Menn = (9270 x TBW [kg]) / [6680 + (216 x BMI)] Kvinner = (9270 x TBW [kg]) / [8780 + (244 x BMI)]
Justert kroppsvekt (AdjBW)	IBW + Justeringsfaktor (dette er variabelt, men 0,4 er vanligvis brukt) x (TBW-IBW)

Hvordan skal antiinfektiva doseres ved overvekt/fedme?		Org.enhet: Oslo universitetssykehus HF	Nivå: 1
Versjon: 4	Utarbeidet av: Farmasøytiske Tjenester, Sykehusapotekene Oslo	Godkj. av: Hilde Myhren	Dato 05.04.2022 Side 2 av 7

Doseringsanbefalinger for utvalgte antiinfektiva ved overvekt/fedme

Det finnes dokumentasjon for bruk av enkelte antiinfektiva til pasienter med overvekt. Tabell 2 er ikke ment som en omfattende forskrivningsveiledning, da den ikke dekker alle antiinfektiva. Den er kun ment som en oppsummering av dokumentasjonen som finnes for dosering av antiinfektiva ved overvekt per 2016.

Tabell 2: Litteratur anbefalinger for dosering av utvalgte antiinfektiva ved overvekt/fedme

Tallene i parentes viser til referansene.

Antimikrobielle midler	Doseringsvekt	Anbefalinger fra litteratur
Aminoglykosider (10-15)		
Amikacin	AdjBW	De fleste studier anbefaler en initial dosering basert på AdjBW, med en korreksjonsfaktor på 0,4. Videre dosering etter serumkonsentrasjonsmålinger.
Gentamycin	AdjBW	
Tobramycin	AdjBW	
Betalaktamer		
Penicilliner (10-13, 16-18)	Ingen justering for vekt	Mangelfull dokumentasjon, men det anbefales at doseringen skal ligge i øvre område av doseringsskalaen.
Piperacillin/tazobaktam (6, 10-13, 19-24)	Ingen justering for vekt	Anbefales at dosene skal ligge i øvre område av doseringsskalaen. Forlenget infusjonstid bør vurderes.
Cefalosporiner (10, 11, 16-18, 22, 25-27)	Ingen justering for vekt	Anbefales at dosene skal ligge i øvre område av doseringsskalaen.
Ertapenem (6, 16)	Ingen justering for vekt	Manglende dokumentasjon. Høyere doser enn 1 g kan være nødvendig ved behandling av svært resistente bakterier, spesielt til overvektige pasienter med normal nyrefunksjon
Meropenem (6, 10, 11, 28)	Ingen justering for vekt	De fleste studier angir at doser i øvre område av doseringsskalaen skal brukes. Case reports har kommet med gode resultater ved bruk av forlenget infusjonstid, eller kontinuerlig infusjon.
Imipenem (10-13)	Ingen justering for vekt	Manglende dokumentasjon.
Doripenem (10-13)	Ingen justering for vekt	Stanford (13) angir lenger infusjonstid ved resistente bakterier (høyere MIC).
Kinoloner		

Hvordan skal antiinfektiva doseres ved overvekt/fedme?		Org.enhet: Oslo universitetssykehus HF	Nivå: 1
Versjon: 4	Utarbeidet av: Farmasøytiske Tjenester, Sykehusapotekene Oslo	Godkj. av: Hilde Myhren	Dato 05.04.2022 Side 3 av 7

Ciprofloksacin (10-13, 16, 17, 29, 30)	Ingen justering for vekt	Motstridende dokumentasjon i forhold til farmakokinetikk ved overvekt. Doser på 800 mg x 2 har vært brukt på svært overvektige pasienter. Bruk høyeste anbefalte dose.	
Levofloksacin (6, 10-13, 31, 32)	Ingen justering for vekt	Manglende dokumentasjon Bruk høyeste anbefalte dose.	
Moksifloksacin (6, 10-13, 32)	Ingen justering for vekt	Manglende dokumentasjon	
Andre antibiotika			
Klindamycin (6, 10-13)	Ingen justering for vekt	Dokumentasjon som finnes indikerer at høye doser behøves. Doser opp mot 4,8 g (4800 mg) daglig har blitt brukt.	
Daptomycin (6, 10, 11, 13, 15)	AdjBW	TBW eller AdjBW Konkludert med at å dosere i AdjBW er det riktige pga. fare for myopati ved overdosering og risiko for det ved bruk av TBW. Stanford anbefaler også AdjBW (13).	
Vankomycin (6, 10-13, 15, 32-34)	TBW Maks enkeltdose, metningsdose ved overvekt: 2,5 g	Dokumentasjonen er motstridende i forhold til om det skal brukes TBW eller AdjBW til metningsdosen. Valgt å bruke TBW, ref. også Stanford (13). Videre dosering skal baseres på estimert clearance og legemiddelmonitorering. Kortere doseringsintervall kan være nødvendig ved overvekt evt. kontinuerlig infusjon. Brukt maksdose anbefalinger fra Stanford sine guidelines (13).	
Kolistimetanatrium (10-13, 15, 35, 36)	IBW	Overdosering ved bruk av TBW har blitt assosiert med høyere risiko for nefrotoksisitet.	
Linezolid (10-13, 32, 37-39)	Ingen justering for vekt	Lite dokumentasjon.	
Teikolanin (9-11)	TBW	Ingen dokumentasjon SPC angir at man skal dosere etter kroppsvekt uavhengig av hvor mye pasienten veier. Ingen dokumentasjon i litteratur vedrørende bruk ved overvekt.	
Erytromycin (6, 10, 11, 16, 17, 40)	Ingen justering for vekt	Kan vurdere å bruke TBW ved vektbasert intravenøs dosering. Doser opptil 6 g/døgn er rapportert.	
Klaritromycin (6, 10, 11, 16, 17, 40)	Ingen justering for vekt	Dose som ved normal vekt	
Hvordan skal antiinfektiva doseres ved overvekt/fedme?		Org.enhet: Oslo universitetssykehus HF	Nivå: 1
Versjon: 4	Utarbeidet av: Farmasøytiske Tjenester, Sykehusapotekene Oslo	Godkj. av: Hilde Myhren	Dato 05.04.2022 Side 4 av 7

Metronidazol (6, 10, 11)	Ingen justering for vekt	Dose som ved normal vekt
Doksycyklin (6, 10, 11)	Ingen justering for vekt	Manglende dokumentasjon
Tigecyklin (6, 10-13, 32, 41)	Ingen justering for vekt	Dose som ved normal vekt
Trimetoprim/sulfa (6, 10-13, 15)	AdjBW	Lite dokumentasjon tilgjengelig
Trimetoprim (10, 11)	Ingen justering for vekt	Lite dokumentasjon tilgjengelig. Bruk høyeste anbefalte dose
Antimykotika		
Flukonazol (10-13, 42)	Ingen justering for vekt	Dose er ikke basert på vekt. Studie som sier 12 mg/kg ut fra TBW, maks 1200 mg/døgn.
Vorikonazol (10-13, 15, 16, 42)	AdjBW	Dosering basert på AdjBW eller IBW anbefales. Bruker AdjBW, Stanford (13).
Mikafungin (10, 11, 42)	Standard dose BMI>30: 200 mg x 1	Ved BMI>30: 200 mg x 1.
Anidulafungin (10, 11, 42)	Ingen justering for vekt	Begrenset dokumentasjon.
Kaspofungin (10-13, 42)	Ingen justering for vekt	Begrenset dokumentasjon >80 kg: 70 mg x 1
Amfotericin B (10-13, 15, 16, 42)	AdjBW	Begrenset dokumentasjon. Studier anbefaler IBW, eller AdjBW. Unngå å bruke TBW pga. nefrotoksisitet. AdjBW anbefales også i Stanford sine retningslinjer (13).
Antiviralia		
Aciklovir (10-13, 15)	AdjBW	Begrenset dokumentasjon. AdjBW anbefales i Stanford sine retningslinjer (13).
Foskarnet (10-13, 15)	AdjBW	Begrenset dokumentasjon. AdjBW anbefales i Stanford sine retningslinjer (13).
Ganciklovir (10-13, 15)	AdjBW	Begrenset dokumentasjon. Finner AdjBW i Stanford sine retningslinjer (13).

Referanser

1. Norsk Helseinformatikk [Available from: <https://nhi.no/>.
2. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1081-91.
3. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(5):415-26.

Hvordan skal antiinfektiva doseres ved overvekt/fedme?		Org.enhet: Oslo universitetssykehus HF	Nivå: 1
Versjon: 4	Utarbeidet av: Farmasøytiske Tjenester, Sykehusapotekene Oslo	Godkj. av: Hilde Myhren	Dato 05.04.2022 Side 5 av 7

4. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet*. 2010;375(9710):248-51.
5. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SW, Lee JE, et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):77-89.
6. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(6):634-49.
7. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(2):71-87.
8. Brown DL, Masselink AJ, Lalla CD. Functional range of creatinine clearance for renal drug dosing: a practical solution to the controversy of which weight to use in the Cockcroft-Gault equation. *Ann Pharmacother*. 2013;47(7-8):1039-44.
9. Specialist Pharmacy Service: How should antibiotics be dosed in obesity? [Available from: <https://www.sps.nhs.uk/articles/how-should-antibiotics-be-dosed-in-obesity/>].
10. Statens Legemiddelverk; norsk preparatomtale (SPC).
11. The Renal Drug Database [Available from: <https://renaldrugdatabase.com/>].
12. Stanford Health Care Antimicrobial Dosing Reference Guide 2017 [Available from: http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/dosing-protocols/jcr:content/main/panel_builder/panel_0/download/file.res/2017%20SHC%20ABX%20Dosing%20Guide%202017-07-26.pdf].
13. Stanford Antimicrobial Dosing Guide for Obesity 2017 [Available from: http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/dosing-protocols/jcr:content/main/panel_builder/panel_0/download/760043325/file.res/SHC%20Obesity%20Dosing%20Guide.pdf].
14. Pai MP, Nafziger AN, Bertino JS, Jr. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4006-11.
15. Polso AK, Lassiter JL, Nagel JL. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(6):584-608.
16. Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(2):165-73.
17. Madsen H, Brøsen K, Frimodt-Møller N, Gahrn-Hansen B. Antibiotika og overvægt. *Ugeskrift for Læger*. 2005;167:2266-9.
18. Lee JB, Winstead PS, Cook AM. Pharmacokinetic alterations in obesity. *Orthopedics*. 2006;29(11):984-8.
19. Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Chung CE, Shea KM, Humphrey ML, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(1):52-6.
20. Chung EK, Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Shea KM, Kays MB. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese and nonobese patients. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(8):899-908.
21. Deman H, Verhaegen J, Willems L, Spriet I. Dosing of piperacillin/tazobactam in a morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):782-3.
22. Hites M, Taccone FS, Wolff F, Cotton F, Beumier M, De Backer D, et al. Case-control study of drug monitoring of beta-lactams in obese critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(2):708-15.
23. Newman D, Scheetz MH, Adeyemi OA, Montevicchi M, Nicolau DP, Noskin GA, et al. Serum piperacillin/tazobactam pharmacokinetics in a morbidly obese individual. *Ann Pharmacother*. 2007;41(10):1734-9.
24. Sturm AW, Allen N, Rafferty KD, Fish DN, Toschlog E, Newell M, et al. Pharmacokinetic analysis of piperacillin administered with tazobactam in critically ill, morbidly obese surgical patients. *Pharmacotherapy*. 2014;34(1):28-35.

Hvordan skal antiinfektiva doseres ved overvekt/fedme?		Org.enhet: Oslo universitetssykehus HF		Nivå: 1
Versjon: 4	Utarbeidet av: Farmasøytiske Tjenester, Sykehusapotekene Oslo	Godkj. av: Hilde Myhren	Dato 05.04.2022	Side 6 av 7

25. Barbour A, Schmidt S, Rout WR, Ben-David K, Burkhardt O, Derendorf H. Soft tissue penetration of cefuroxime determined by clinical microdialysis in morbidly obese patients undergoing abdominal surgery. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(3):231-5.
26. Justo JA, Mayer SM, Pai MP, Soriano MM, Danziger LH, Novak RM, et al. Pharmacokinetics of ceftaroline in normal body weight and obese (classes I, II, and III) healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(7):3956-65.
27. van Kralingen S, Taks M, Diepstraten J, van de Garde EM, van Dongen EP, Wiezer MJ, et al. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(10):985-92.
28. Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Chung EK, Shea KM, Humphrey ML, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in morbidly obese patients hospitalized in an intensive care unit. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(3):324-30.
29. Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R, Muller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(3):354-8.
30. Roe JL, Fuentes JM, Mullins ME. Underdosing of common antibiotics for obese patients in the ED. *Am J Emerg Med*. 2012;30(7):1212-4.
31. Cook AM, Martin C, Adams VR, Morehead RS. Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin administered at 750 milligrams in obese adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3240-3.
32. Hites M, Taccone F. Optimization of antibiotic therapy in the obese, critically ill patient. *Réanimation*. 2015;24(3):278-94.
33. Russell JM, Nick-Dart RL, Nornhold BD. Development of a pharmacist-driven protocol for automatic medication dosage adjustments in obese patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(19):1656-63.
34. Lin H, Yeh DD, Levine AR. Daily vancomycin dose requirements as a continuous infusion in obese versus non-obese SICU patients. *Crit Care*. 2016;20(1):205.
35. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):565-71.
36. Alobaid AS, Hites M, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(4):259-68.
37. Corcione S, Pagani N, Baietto L, Fanelli V, Urbino R, Ranieri VM, et al. Pharmacokinetics of high dosage of linezolid in two morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(10):2925.
38. Muzevich KM, Lee KB. Subtherapeutic linezolid concentrations in a patient with morbid obesity and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother*. 2013;47(6):e25.
39. Muzevich KM. Reply to comments on "Subtherapeutic linezolid concentrations in a patient with morbid obesity and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: case report and review of the literature". *Ann Pharmacother*. 2014;48(3):430.
40. Buehler K, Yancey A. Underdosing in obesity-an epidemic: Focus on antibiotics. *Formulary*. 2013:232-5.
41. Pai MP. Serum and urine pharmacokinetics of tigecycline in obese class III and normal weight adults. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(1):190-9.
42. Payne KD, Hall RG. Dosing of antifungal agents in obese people. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(2):257-67.

Hvordan skal antiinfektiva doseres ved overvekt/fedme?		Org.enhet: Oslo universitetssykehus HF		Nivå: 1
Versjon: 4	Utarbeidet av: Farmasøytiske Tjenester, Sykehusapotekene Oslo	Godkj. av: Hilde Myhren	Dato 05.04.2022	Side 7 av 7