

Antybiotykoterapia u osób z dużymi różnicami w stosunku do prawidłowej masy ciała

dr n. med. Marcin Bitel

specjalista chorób wewnętrznych i farmakologii klinicznej

Katedra i Zakład Farmakologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Oraz
Pomorskie Centrum Toksykologii

Problem kliniczny

- Ulotki leku czy informacje producenta nie zawierają informacji o dawkowaniu dla osób z dużymi różnicami w porównaniu do prawidłowej masy ciała
- Skutkuje to często nieadekwatnym dawkowaniem antybiotyków:
 - Nieefektywne leczenie – wydłużenie leczenia/zwiększenie kosztów/zgon
 - Eskalacja z użyciem antybiotyków o szerokim spektrum
 - Rozwijanie oporności

Metody oceny masy ciała i otyłości

- BMI
- IBW - idealna masa ciała
- ABW (Adjusted BW) – dostosowana masa ciała
- LBW – beztłuszczowa masa ciała

- $IBW = 45,4 \text{ kg} (49,9 \text{ dla mężczyzny}) + 0,89 \times (\text{wzrost w cm} - 152,4)$
- $ABW = IBW + 0,4 (\text{współczynnik korekty}) \times (TBW - IBW)$
- $LBW \text{ mężczyzna: } 1,1 \times TBW - 0,0128 \times BMI \times TBW$
- $LBW \text{ kobieta: } 1,07 \times TBW - 0,0148 \times BMI \times TBW$

- <http://globalrph.com/medcalcs/adjusted-body-weight-ajbw-and-ideal-body-weight-ibw-calc/>
- <http://www.manuelsweb.com/IBW.htm>

Zmiany farmakokinetyki spowodowane otyłością

- Wchłanianie
 - Opóźnione opróżnianie żołądka – $\downarrow C_{max}$, \downarrow absorpcji
 - Posiłek tłuszczowy - \uparrow absorpcji
- Dystrybucja:
 - $Vd = \text{dawka} / C$ w surowicy
 - Duże zwiększenie Vd dla antybiotyków rozpuszczalnych w tłuszczach
 - Ale EBW to w 30% woda
- Metabolizm
 - Stłuszczenie wątroby
 - Zwiększenie sprzęgania proporcjonalne do TBW
- Wydalanie
 - Zespół metaboliczny a funkcja nerek vs nieproporcjonalny do wagi wzrost klirensu

Clin Pharmacokinet 2010;49:71-87
Clin Pharmacokinet 2012;51:277-304

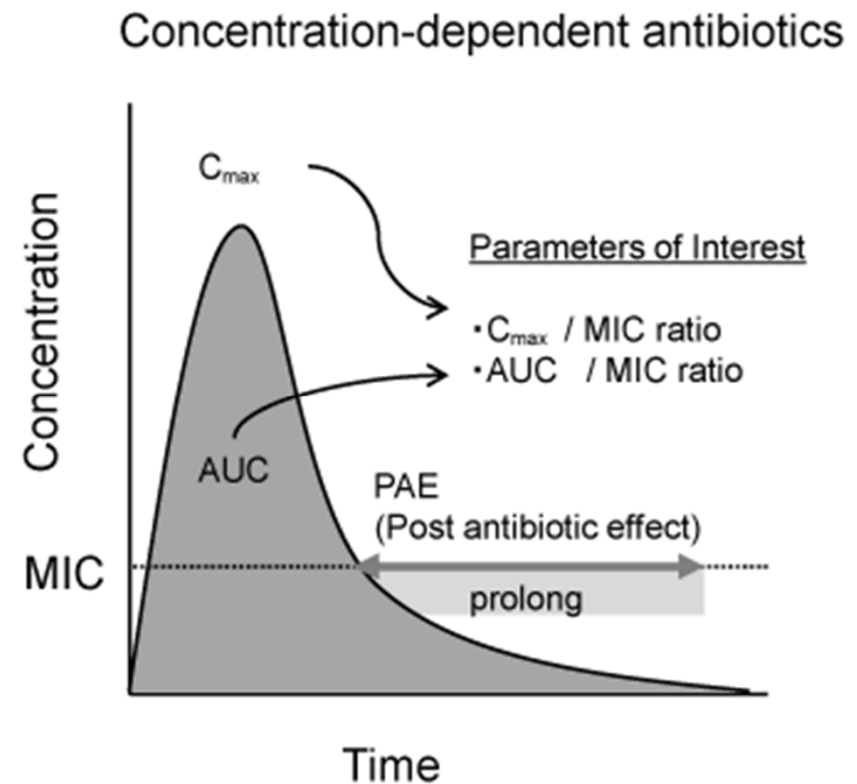
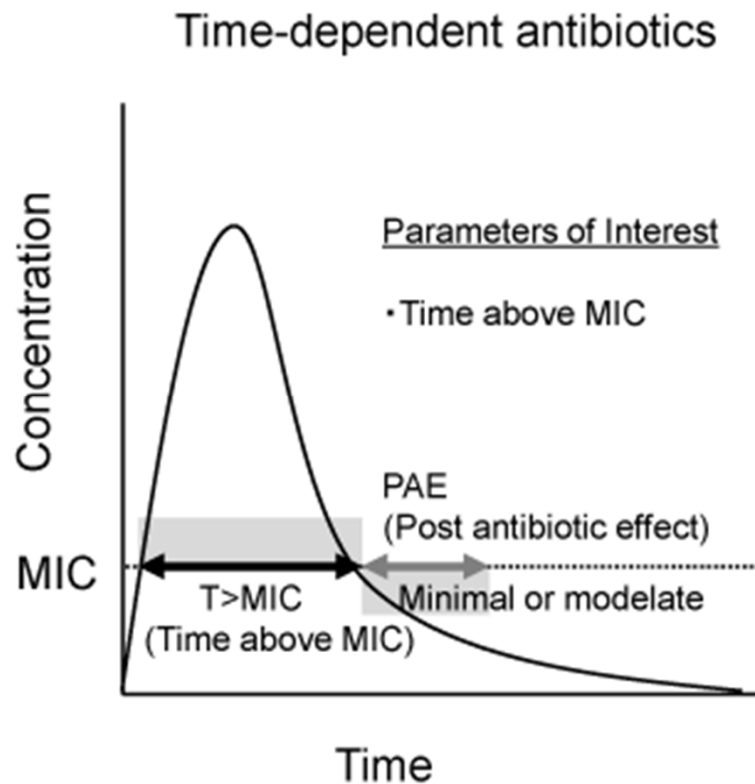
Zmiany farmakokinetyki spowodowane niedowagą

- Wchłanianie
 - Zaburzenia wchłaniania/ stan kosmków jelitowych
 - Posiłki niskotłuszczowe – zaburzenie wchłaniania leków lipofilnych
- Dystrybucja:
 - **Zmniejszenie V_d dla antybiotyków rozpuszczalnych w tłuszczach – proporcjonalne do niedowagi**
- Metabolizm
 - Zmniejszenie przepływu wątrobowego
 - Zaburzenia funkcji cytochromów – reakcje I fazy
- Wydalanie
 - Spadek klirensu leków rozpuszczalnych w wodzie spowodowany ograniczeniem ilości przyjmowanych płynów
- **Zmiany w farmakokinetyce na tyle małe, że można stosować dawkowanie w oparciu o TBW (wyjątek: imipenem).**

Podział antybiotyków

Hydrofilne	Lipofilne
<p data-bbox="533 564 842 900">β-laktamy Glikopeptydy Aminoglikozydy Polimyksyny Fosfomycyna Daptomycyna</p>	<p data-bbox="1263 564 1839 1011">Makrolidy Fluorochinolony Tetracykliny Linezolid Rifampicyna Linkozamidy Tigecyklina Trimetoprim/sulfametoksazol</p>
<p data-bbox="344 1166 1032 1378">LBW; IBW; ABW Większy pacjent – większa objętość całkowita wody = większa Vd (EBW to w 30% woda)</p>	<p data-bbox="1144 1166 1951 1326">TBW Większy pacjent – większa ilość tłuszczu = większa Vd</p>

Trudności w uzyskaniu właściwego T>MIC



Wskaźniki efektywności farmakokinetycznej i farmakodynamicznej antybiotyków

Działanie	Antybiotyk	Skuteczne wartości PK/PD u pacjentów krytycznie chorych
zależne od stężenia i przedłużony efekt poantybiotykowy	aminoglikozydy fluorochinolony ketolidy metronidazol	C _{max} /MIC: 10 AUC/MIC: >125 AUC/MIC: nieokreślone AUC/MIC: >70
zależne od czasu i minimalny efekt poantybiotykowy	β-laktamy fosfomycyna linezolid	T >MIC: 70–100% T >MIC: 60–70% T >MIC 85%; AUC/MIC >80
zależne od czasu i umiarkowane do przedłużonego efektu poantybiotykowego	wankomycyna makrolidy azytromycyna klindamycyna tigecyklina	AUC/MIC: 400 T >MIC: nieokreślone AUC/MIC: nieokreślone T >MIC: nieokreślone AUC/MIC: nieokreślone

Typowe sposoby dawkowania

Table 1

Summary of the typical dosing paradigm for major antimicrobial classes and correlated pharmacokinetic–pharmacodynamic index

Drug class	Dominant dosing paradigm	C _{max} /MIC	AUC/MIC	T > MIC
Beta-lactams	Fixed dose			X
Macrolides, azalides, ketolides	Fixed dose		X	X
Lincosamides	Fixed dose		X	X
Fluoroquinolones	Fixed dose	X	X	
Tetracyclines	Fixed dose		X	
Glycyclines	Fixed dose		X	
Oxazolidinones	Fixed dose		X	X
Fosfomicin	Fixed dose		X	
Nitroimidazole	Fixed dose		X	
Sulfonamides	Fixed dose and weight-based			X
Glycopeptides	Fixed dose and weight-based		X	X
Lipoglycopeptides	Fixed dose and weight-based		X	
Streptogramin	Weight-based		X	
Lipopeptide	Weight-based	X	X	
Aminoglycosides	Weight-based	X	X	
Polymyxin B and E	Weight-based		X	

Aminoglikozydy

- Odmienne dawkowanie u osób otyłych – leki hydrofilowe
- Należy obliczyć IBW
- Następnie ocenić stosunek TBW/IBW x 100%
- Jeśli stosunek ten przekracza **125%** należy użyć DW (dosing weight) aby obliczyć dawkę dla tego pacjenta

$$DW = IBW + 0,4 (TBW - IBW)$$

- Częstość dawkowania ustala się na podstawie CrCl
- W celu oszacowania CrCl ze wzoru Cocrofta-Gaulta, należy użyć LBW, ponieważ wykazano, iż najlepiej koreluje ze zmierzonym CrCl

$$CrCl = [(140 - Age) \times LBW / (72 \times SCr) \times (0.85 \text{ if female})]$$

Am J Hosp Pharm. 1994;51:2125–2130. 61.
Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:545–548.
J Clin Pharmacol. 1982;21:288–293.
Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1980;18:549–553. 64.
J Infect Dis. 1978;138:499–505.
Am J Hosp Pharm. 1980;37:519–522.
Eur J Clin Pharmacol. 1983;24:643–647.
Clin Pharmacol Ther. 1979;26:508–512.

Częstość dawkowania

CrCl (mL/min)	Kolejne dawki
≥60	co 24 godz.
40–59	co 36 godz.
20–39	co 48 godz.
<20	Zalecane użycie alternatywnego schematu dawkowania

Aminoglikozydy

- Zalecane użycie metod TDM jeśli dostępne i oparcie kolejnych dawek na pomiarach stężenia leku w surowicy
- Jest to szczególnie ważne u pacjentów otyłych:
 - z współistniejącą niedomogą nerek
 - w wieku powyżej 65 r.ż.
 - u których aminoglikozydy są stosowane dłużej niż 5 - 7 dni

Otyłość a wankomycyna

- $V_d \uparrow$ o 13-49%, $Cl \uparrow$ o 31- 56%
- Korelacja Cl , V_d i TBW ($r=0.490$, $p<0.05$)
- Korelacja Cl i ABW; tylko ABW „przewiduje” Cl
- Niemal liniowy $\uparrow Cl$ z wagą i różny V_d
- $T_{1/2} \uparrow$ lub \downarrow

- Krótszy odstęp między dawkami – unikanie dużych C_{peak} ; krótszy $T_{1/2}$ - \downarrow ryzyka kumulacji*

*Antimicrob Agents Chemother 1982;21:575–80.
Antimicrob Agents Chemother 1993;37:436–40.
Ther Drug Monit 1994;16:513–18.
Eur J Clin Pharmacol 1998;54:621–5.

Wankomycyna a otyłość

- C_{trough} 15-20 mg/l – rekomendowane w bakteriemii, zapaleniu m. sercowego, kości, opon, szpitalnym zapaleniu płuc o etiologii *S. aureus*
- Powinno to dać $\text{AUC}/\text{MIC} > 400$ u większości chorych, jeśli $\text{MIC} < 1$ mg/L.
(Level of evidence, III; grade of recommendation, B.)
- Aby szybko osiągnąć w/w – rozważyć dawkę nasycającą 25–30 mg/kg (TBW)
(Level of evidence, III; grade of recommendation, B.)
- $\text{AUC}/\text{MIC} > 400$ nieosiągalne dawkowaniem konwencjonalnym, gdy $\text{MIC} > 2$ mg/L u chorego z prawidłową funkcją nerek – ? alternatywne leczenie
- Dawka wstępna w ciężkich zakażeniach **15–20 mg/kg (TBW)** przy dawkowaniu co 8–12 h – dla większości chorych, aby osiągnąć C_{trough} przy prawidłowej funkcji nerek i $\text{MIC} < 1$ mg/L.
- **Dostępne nomogramy – niedostosowane do otyłych!**
- **Kolejne dawki – należy mierzyć stężenie!**

Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists Clin Infect Dis. (2009) 49 (3): 325-327

Teikoplanina u otyłych

- Nieznany model dostosowania dawkowania
- Maksymalne dawki w literaturze
 - 2mg/kg co 12 godz 3x, potem 6-12 mg/kg/db;
 - 15mg/kg;
 - 30mg/kg
- sugerowane TDM

Int J Antimicrob Agents 2008;32:455-58
J Antimicrob Chemother 1994;4(Suppl1):1-30

Otyłość a linezolid

- **↑Cl, ↓C w surowicy – bez wpływu na skuteczność; dawkowanie bez zmian**
Ann Pharmacother. 2005;39:427–432.
J Antimicrob Chemother 2011; 66 Suppl 4: iv7–iv15
Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:1144–1149.
- **Cl, Vss – bez różnicy**
Antimicrob Agents Chemother 2003;47:548–53
- **↑Vd, ↓Cmax (BMI 86 kg/m²) - wyleczenie**
Am J Health-Syst Pharm 2005;62:464-467.
- **Nie ma podstaw do sugerowanie empirycznie zmienionego dawkowania**
Pharmacotherapy. 2007;27:1081–1091
- **Nie dostosowywać do BMI; do 150 kg dawkowanie bez zmian**
Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:1144-9
- **Wlew ciągły w zapaleniu płuc?**
J Antimicrob Chemother 2012; 67:1207–1210.

Beta-laktamy u otyłych

- Hydrofilne, Małe Vd, Eliminacja nerkowa
- Słabo zbadane; dominują cefalosporyny
- ↑Vd i CI (42–68% i 14–63%) – cefotaksym i cefotiam; cefamandol, ceftriakson
Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1188–92
Ther Drug Monit 1986;8:189–94.
- Cefazolina 2 g - C w surowicy i tłuszczu u otyłego (BMI 47) jak po 1 g u nieotyłego
- **U otyłych zwiększenie dawki profilaktycznej do 2 g skuteczniejsze w profilaktyce zakażeń pooperacyjnych niż 1 g**
Surgery 1989;106:750–7.
- Cefazolina - dawka 2 g - dobry profil do 4 godzin
Eur J Clin Pharmacol. 2011;67:985–992
- Cefalosporyny – podwojenie dawki „nieotyłej”
Pharmacotherapy. 2007;27:1081–1091
- Cefepim - 3x2 g aby %T>MIC był co najmniej 60%.
Obes Surg. 2012;22:465–471.
- Ograniczone dane – rozważyć górny limit dawki dla nieotyłego z dostosowaniem przerw do funkcji nerek
- Dane przemawiają za cefazoliną 2 g, cefepim 2 g i piperacylina - tazobaktam 4,5 g
Eur J Clin Pharmacol. 2011;67:985–992.
Surgery. 1989;106:750–756.
Obes Surg. 2012;22:465–471.
Ann Pharmacother. 2007;41:1734–1739.
J Antimicrob Chemother. 2012;67:782–783.
Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:708–715.
- **Cefalosporyny – dawkowanie jak u nieotyłych – stężenie w tkankach niewystarczające**

Otyłość a penicyliny

- Największa z dopuszczalnych dawek
- Podwójna dawka, jak cefalosporyny?

Intensive Care Med. 2004;30:18-32

Pharmacotherapy. 2007;27:1081-1091

Piperacylina + Tazobaktam

- 4 x 4,5 g, 30 min wlew; 220 kg
- PK różne od „ulotki”, ale ostatecznie profil PK/PD i wynik leczenia zadowalające;
- Dla wyższego MIC – **wydłużyć wlew/ciągła infuzja**

J. Antimicrob. Chemother. 2012 Mar;67(3):78

- 3,375 g co 4 godz, 167 kg – C_{max}, ss i AUC 0-4 mniejsze niż u szczupłych przez >50% czasu między dawkami

Ann Pharmacother 2007;41:1734–1739.

Karbapenemy

- **Ertapenem**

- Otyłość ogranicza uzyskanie efektu terapeutycznego – większe dawki, zwłaszcza dla opornych szczepów

Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1222–7.

- 1g/db – identyczny efekt dla infekcji wewnątrzbrzusznych BMI < 30 vs ≥ 30

Surg Infect 2012;13:38-42

- **1 g w profilaktyce w bariatrii BMI >40 – stężenie za małe nawet dla małych MIC**

Minerva Anesthesiol 2014 Epub ahead of print

- **Imipenem/cilastatyna** – brak danych literaturowych w otyłości

- **u osób z niedowagą: TBW (kg) x dawka standardowa / 70**

Karta charakterystyki preparatu Imectin

Karbapenemy

- **Meropenem**

- Vd ↑ o 38%, Cl ↑ o 28%; krótki T1/2 → bez wpływu na T>MIC – sugestia – brak podstaw wynikających z otyłości odnośnie zmiany dawkowania

Program and abstracts of the 45th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2005:2.

- Maksymalna dopuszczalna dawka

Curr Opin Infect Dis 2012;25:634-649

- **Doripenem**

- 0,5g/1 godz lub meropenem 1 g/0,5 godz co 8 godz
- FK różna, ale zalecane dawkowanie wystarczające dla szczepów wrażliwych
- Zasadna wydłużona 4 godz. infuzja przy ↑ CrCl i ↓ wrażliwości

Ann Pharmacother 2014;48:178-86.

Critical Care Medicine 2013;41: 489–495

Otyłość a fluorochinolony

- **Ciprofloksacyna**

- 400mg; $\uparrow V_{ss}$ i Cl, ale $V_{ss}/TBW \downarrow$ = częściowa penetracja do tk. tłuszczowej – dawkowanie wg ABW (0,45)

Clinical Pharmacology and Therapeutics 1993; 54:368-373

- Sugerowane użycie wzoru $IBW + 0,3(TBW-IBW)$

Clin Pharmacol Ther. 1993 Oct;54(4):368-73.

- 2 x 600 mg raczej niż 2 x 400 mg – poprawia stosunek C_{max}/MIC

J Crit Care. 2008 Sep;23(3):422-30.

- **Lewofloksacyna**

- 750mg /90 min;

- C_{peak} po 1,5 godz jak u nieotyłych; AUC obniżone u pacjentów z normalną funkcją nerek

Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3240–3243

- 2x750 mg vs 1x750 mg (4mg/kg TBW); 179 kg – AUC 2 x wyższe niż u nieotyłych

Antimicrob Agents Chemother. 2011;66:1653-1654

Otyłość a kolistyna

- Europa - 50000–75000 IU/kg w 2–3 dawkach podzielonych
- U otyłych dawkę obliczamy w oparciu o IBW
- W niewydolności nerek:

Kreatynina (mg/dl)	2 mln IU
1,3 – 1,5	co 8 godz.
1,6 – 2,5	co 12 godz.
<2,6	co 24 godz.

Ann Intensive Care 2011; 1:30
Curr Opin Infect Dis. 2013; 27: 165–173

Otyłość a makrolidy

- **Erytromycyna**

- Cpeak podobne (250 mg p.o.)

Cyt. w Clin Infect Dis. 1997;25:112–118.

- Opisywano użycie dawek do 6g/dobę – uwaga na wydłużenie QTc

- **Klarytromycyna**

- Typowe dawkowanie dożylnie 2 x 500 mg

ChPL Klacid do infuzji

- ↓stopień eradykacji (55 vs 85,4%) przy dawkowaniu jak u nieotyłych (3x250mg)

Obes Surg. 2008;18:1450–1454.

- Lepsza eradykacja (80 vs 67%) przy terapii 14 vs 7 dni

- ↑ dawki (2g?) lub czasu trwania terapii

Obes Surg. 2011;21:1377–1381.

Daptomycyna

- 4 mg/kg TBW (GFR<30ml/min) – ryzyko toksyczności (mięśnie)
- ↑ całkowity Cl i Vd
- Cl normalizowany do TBW ↓ o 15% - 23%,
- C_{max} i AUC_{0-∞} ↑ o 25 i 35%
- Powód- różnice w klirensie nerkowym
- **Dawkowanie – w oparciu o TBW**
- zalecane monitorowanie toksyczności, monitorowanie funkcji nerek

Styczeń 2013; CUBICIN® (daptomycin for injection)
for Intravenous Use Initial U.S. Approval: 2003;
J Clin Pharmacol. 2005;45:48-56.

Klindamycyna

- Dawkowanie oparte o TBW

Antimicrob Agents Chemother. 2017 Apr; 61(4):2014-16.

- W ciężkich infekcjach dawki do 4,8 g/ dobę w 3 – 4 dawkach podzielonych

ChPL Clindamycin Kabi

- Dawki $<10\text{mg/kg}/24$ godz. wiązały się z gorszymi wynikami u otyłych (leczenie p.o.)

Curr Opin Infect Dis. 2012 Dec;25(6):634-49.

Trimetoprim/sulfametoksazol u otyłych

- Zalecane używanie IBW lub ABW dla dawkowania TPM/SMX

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2014, 39,584–60 8

- Opisywano użycie dawek sulfametoksazolu do 100 mg/kg/dobę i trimetoprimu do 20 mg/kg/dobę w leczeniu *Pneumocystis pneumoniae*

Brak danych w literaturze

- Tetracykliny
- Glicykliny (tygecyklina)

Podsumowanie

- Dawkowanie leków u osób otyłych stanowi problem kliniczny ze względu na narastającą częstość otyłości w populacji
- Wiele leków ma zmienioną farmakokinetykę i dawkowanie ich zgodnie ze zmierzoną wagą ciała pacjenta może prowadzić do niepomyślnych rezultatów leczenia.
- Stosując antybiotyki u osoby otyłej należy kierować się wytycznymi dotyczącymi konkretnego leku.