

Morbide obesitas: meropenem

7038

BMI = Body Mass Index; Cl = klaring, fT > MIC = tijd van het doseringsinterval dat de vrije concentratie boven de MIC ligt, FFM = fat-free mass; MIC = minimum inhibitory concentration, IBW = ideal body weight, LBW = lean body weight, PTA = probability of target attainment; TBW = Total Body Weight, V1 = verdelingsvolume centrale compartiment, V2 = verdelingsvolume perifere compartiment

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Chung EK ea. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in nonobese, obese, and morbidly obese patients. J Clin Pharmacol. 2017;57:356-368. NIEUW	2	BMI < 30 kg/m², TBW 72 kg (n=11) BMI 30-40 kg/m², TBW 96 kg (n = 9) BMI > 40 kg/m², TBW 176 kg (n = 20)	40 patiënten kregen 500 mg elke 6 uur, elke 8 uur of elke 12 uur of 1 g elke 6 uur of elke 8 uur, per infusie gedurende 0,5 uur. Met Monte-Carlo simulaties werd de PTA berekend voor de volgende doseringsregimes (bij ClCr ≥ 50 ml/min) -500 mg elke 8 uur; -500 mg elke 6 uur; -1 g elke 8 uur; -1 g elke 6 uur; -2 g elke 8 uur. Voor elke regime werden infusietijden van 1/2 en 3 uur gesimuleerd. Voor elke regime werd de PTA berekend voor 40%, 54% en 100% fT>MIC voor MIC's van 0,015 tot 64 mg/l. Een PTA van ≥ 90% werd beschouwd als optimaal. Resultaten: -voor 40% fT > MIC werd bij alle doseringsregimes een PTA > 90% gehaald, uitgaande van een MIC van ≤ 2 mg/l (concentratie waarvoor P. aeruginosa gevoelig is) -voor 54% fT > MIC (≤ 2 mg/l) faalde alleen het regime van 500 mg (0,5 uur-infusie) elke 8 uur bij het halen van >90% PTA (bij niet-obese en morbide obese patiënten) -bij alle patiëntengroepen was de PTA om een MIC van ≤ 1 mg/l te halen >90%. -voor 100% fT>MIC (≤ 2 mg/l) werd een PTA>90% alleen bereikt bij 1 g elke 6 uur en 2 g elke 8 uur (3 uur-infusie, bij niet-obese en morbide obese patiënten).	Auteurs: -de farmacokinetiek van meropenem is vergelijkbaar tussen niet-obese, obese en morbide obese patiënten. Met standaard doseringsregimes wordt doel 40% en 54% fT>MIC bereikt. Langere infusies met hogere doses zijn nodig om 100% fT>MIC te halen. -Aanpassing van de dosering alleen op basis van het gewicht is niet noodzakelijk. -bactericide activiteit voor carbapenems is gemaximeerd op 40% fT>MIC, 54-83% fT>MIC is nodig voor meropenem bij lagere luchtweginfecties en febrile neutropenie, 100%fT>MIC kan nodig zijn bij kritisch zieke patiënten Na correctie voor TBW hadden morbide obese patiënten significant langzamere Cl en een kleinere V1 en V2 en Vss dan niet-obese patiënten. Na correctie voor LBW of IBW, waren CL, V1, V2 en Vss vergelijkbaar tussen alle patiëntengroepen. ► GIC: in studie waren geen morbide obesitaspatiënten met ClCr < 50 ml/min meegenomen
Alobaid AS ea. Effect of Obesity on the Population	2	BMI 24 kg/m², 71 kg (n = 6)	19 patiënten kregen doseringsregimes van 500 mg, 1 g en 2 g.	Auteurs: -Als meropenem wordt gebruikt tegen micro-organismen met MIC's van < 2 mg/l zal

Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:4577-84. NIEUW		BMI 33 kg/m², 103 kg (n = 7) BMI 41 kg/m², 109 kg (n = 6)	Met Monte-Carlo simulaties werd de PTA (voor 40% fT>MIC (2 mg/ml) bepaald tijdens eerste 24 uur van de behandeling voor diverse MIC's bij verschillende Clcr's (30,50 en 150 ml/min) en voor drie BMI-categorieën (niet-obees, obees en morbide obees). Dit uitgevoerd voor de volgende regimes: -500 mg iv elke 8 uur (intermitterende 30 min-infusie of verlengde infusie gedurende 3 uur) -1000 mg elke 8 uur (intermitterende of verlengde infusie) -2000 mg elke 8 uur (intermitterende of verlengde infusie) Resultaten: -Er was geen statistisch significant verband tussen V1 en Cl en het gem. lichaamsgewicht voor de 3 BMI-categorieën. -Toenemende Clcr geassocieerd met lagere PTA voor 3 BMI-categorieën. -Bij Clcr 150 ml/min PK/PD-target voor MIC 2 mg/l bij bijna alle BMI-groepen niet gehaald bij intermitterende doseringsregimes van 500 en 1000 mg -Alle verlengde infusies + intermitterende infusies van 2000 mg haalden PK/PD-targets tot een MIC van minstens 2 mg/l bij alle groepen.	dosisaanpassing zelden nodig zijn -wanneer BMI werd meegenomen in doseringssimulaties, had verschil in BMI geen sterke invloed op het halen van de PK/PD-targets. Een hogere Clcr daarentegen was bij alle patiënten geassocieerd met in mindere mate bereiken van de PK/PD-targets. Bij verminderde en normale nierfunctie werden deze doelen wel gehaald. -Als de MIC van het micro-organisme onbekend is en empirische behandeling nodig is, moeten hogere doses en/of verlengde infusie worden overwogen.
Alobaid AS ea. What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? J Antimicrob Chemother. 2016;71:696-702. NIEUW	2	BMI 18,5-29,9 kg/m² (n = 347) BMI ≥ 30 kg/m² (n = 134)	-Gem. C_{trough} meropenem niet statistisch verschillend tussen non-obese (n= 347) en obese (n = 134 patiënten: 11,0 mg/l vs. 10,3 mg/l). -Studie bij 1400 patiënten waarvan er 481 meropenem kregen en 919 piperacilline (► GIC: piperacilline blijft buiten beschouwing) Regime meropenem voor alle patiënten: -2-3 g per 24 uur in 2-3 verdeelde doses -155 niet-obese en 63 obese patiënten kregen meropenem als intermitterende bolus -192 niet-obese en 71 obese patiënten kregen meropenem als infusie (>2 uur). Onderzochte PK/PD-targets:	Auteurs: Er was geen statistisch significant verschil tussen obesen en niet-obesen in het halen van fT 100% > MIC (resp. bij 85,8 vs. 83,3% van de patiënten) en fT 100% > 4 MIC (resp. bij 59,7 vs. 62,5% van de patiënten).

			-fT 100% > MIC fT 100% > 4x MIC -Voor meropenem werd MIC van 2 mg/ml aangehouden.	
Wittau M ea. Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Meropenem in Plasma and Tissue of Morbidly Obese Patients after Laparoscopic Intraperitoneal Surgery. J Antimicrob Chemother 2015;59:6241/6247.	2	morbide obesen (n=6) BMI 54,2 ± 7 kg/m ² , TBW 158 ± 33,5 kg	Een reductie van 27,9% in de [meropenem] _{interstitiële vloeistof} in het onderhuidse vetweefsel bij morbide obesen ten opzichte van de [meropenem] _{serum} na gift van meropenem 1 gram intraveneus. Dosering meropenem 3 x daags 1 gram intraveneus > 90% PTA bij een MIC van 2 mg/L (serum). Totale klaring bedroeg 18,7 L/uur, het verdelingsvolume bedroeg 27,6 L.	In deze studie is de concentratie meropenem in de interstitiële vloeistof gemeten met behulp van microdialyse. De totale klaring en het verdelingsvolume zijn allometrisch geschaald op de FFM.
Cheatham ea. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in morbidly obese patients hospitalized in an intensive care unit. J Clin Pharmacol. 2014;54:324-30.		Morbide obesen (n=9) BMI 54,7 ± 8,6 kg/m ² , TBW 152,3 ± 31 kg	Twee groepen. Groep 1 (n=5) meropenem 4 x daags 1 g intraveneus > 90% PTA bij een MIC van 2 mg/L (serum). Groep 2 (n=4) meropenem 4 x daags 0,5 g intraveneus behaalde <i>niet</i> een > 90% PTA bij een MIC van 2 mg/L (serum). Totale klaring bedroeg 10,2 ± 5,0 L/h, het verdelingsvolume bedroeg 37,4 ± 14,7 L.	
Hites M ea. Case-control study of drug monitoring of beta-lactams in obese critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57:708-15.		Obesen (n=49) BMI 40 kg/m ² (range 30-60 kg/m ²) TBW 116 kg (range 80-178 kg) Niet-obesen (n=59) BMI 22 kg/m ² (range 15-25 kg/m ²) TBW 61 kg (range 37-80 kg)	De patiënten konden één van de drie antibiotica krijgen waaronder meropenem. 37 patiënten hebben meropenem ontvangen. Gemiddelde dagdosering meropenem bedroeg 3 gram (range 2-3 gram). Dagdosering meropenem 3 g intraveneus bij obesen biedt > 90% PTA bij een MIC van 4 mg/L (serum). Totale klaring bedroeg 10,1 L/h (range 1,6-29,3 L/h), het verdelingsvolume bedroeg 40 L (range 8-191 L) .	Retrospectieve studie onder ICU-patiënten. Binnen elke antibioticagroep is onderscheid gemaakt tussen patiënten die wel of geen nierfunctievervangende therapie hebben ontvangen. De gepresenteerde resultaten in deze tabel zijn die patiënten zonder nierfunctievervangende therapie. Het is onduidelijk welke patiënten (obees of niet) meropenem hebben ontvangen.

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
-			

Risicogroep	-
-------------	---

Opmerkingen:

-

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Nee	20 mei 2019