

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: piperacilline / tazobactam

BMI = Body Mass Index; Clcr = creatinineklaring; t_{MIC} = tijd van het doseringsinterval dat de vrije concentratie boven de MIC ligt; IBW = ideal body weight; LBW = lean body weight; MIC = minimum inhibitory concentration PTA = probability of target attainment; TBW = Total Body Weight

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Alobaid AS <i>et al.</i> Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Critically Ill Patients. Antimicrob Agents Chemother 2017 23;61.		Obesen met BMI ≥ 40 kg/m ² (n = 12) BMI 55 ± 14 kg/m ² IBW 55 ± 16 kg LBW 38 ± 10 kg Obesen (n = 12) BMI 33 ± 2 kg/m ² IBW 60 ± 11 kg LBW 58 ± 10 kg Niet- obesen (n = 13) BMI 27 ± 3 kg/m ² IBW 68 ± 9 kg LBW 60 ± 6 kg	Alle patiënten kregen elke 6 uur een dosis, behalve 2 patiënten (met BMI 40,9 en 53,3 kg/m ²) Auteurs voerden Monte-Carlosimulatie uit met data van deze patiënten: De PTA van een vrije concentratie piperacilline boven de MIC (t_{MIC}) voor 50% van het doseringsinterval werd onderzocht bij een dosering van 4 g piperacilline bij verschillende BMI's, Clcr's en doseerregimes Een hogere Clcr was bij verschillende BMI-klassen geassocieerd met een lagere PTA. Bij Clcr 30 en 50 ml/min gaf regime van 4 g piperacilline elke 4 en 6 uur gelijke PTA's voor niet-obesen, obesen en obesen met BMI ≥ 40 kg/m ² . Intermitterende doseerregimes van piperacilline 4 g elke 4 uur bij BMI 30 en 40 kg/m ² gaven hogere PTA's (MIC's ≤ 8 mg/l) dan bij BMI 20 kg/m ² (MIC's ≤ 4 mg/l) Alle verlengde en continue-infusie-doseerregimes bereikten een MIC van minstens 8 mg/l.	Alobaid <i>et al.</i> laten zien dat zowel BMI als Clcr de kinetiek significant beïnvloeden. Verlengde en continue infusie kan zorgen dat therapeutische concentraties worden bereikt, ongeacht verandering in gewicht of nierfunctie.
Cheatham SC. <i>et al.</i> Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients. International journal of antimicrobial agents. 2013;41(1):52-6.		Obesen met BMI ≥ 40 kg/m ² (n=14) BMI $52,3 \pm 10,8$ kg/m ² , TBW 161 ± 29 kg	Na een dosering van 4,5 g 3 x daags met een inlooptijd van vier uur is het verdelingsvolume van piperacilline $33,4 \pm 14$ L en van tazobactam $37,5 \pm 15,3$ L. De renale klaring van piperacilline is $13,7 \pm 5,2$ L/h en van tazobactam $11,1 \pm 4,2$ L/h. De gebruikelijke dosering piperacilline/tazobactam van 4,5 g elke acht uur geeft een dekking van > 90 % boven de MIC.	Cheatham <i>et al.</i> adviseren een doseeradvies van 6,75 g 3 x daags met een inlooptijd van vier uur bij een MIC > 16 mg/L. De behaalde dekkingsgrens van 90% bij de dosering 4,5 g 3 x daags achtten Cheatham <i>et al.</i> onvoldoende.

Chung EK <i>et al.</i> Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese and nonobese patients. J Clin Pharmacol 2015 Aug;55(8):899-908.		Obesen met BMI ≥ 40 kg/m² (n=16) BMI $50,5 \pm 11,5$ kg/m², TBW 154 ± 34 kg. Niet-obesen (n=11) BMI $24,6 \pm 3,3$ kg/m², TBW 76 ± 11 kg	Het verdelingsvolume van piperacilline bij obesen is 32,4L (19,8-69,8L) en van tazobactam $51,2 \pm 29$ L. Het verdelingsvolume van piperacilline bij niet-obesen is 24,5L (17,1-37,7L) en van tazobactam $24,9 \pm 18,4$ L. De renale klaring van piperacilline bij obesen is $13,2 \pm 4,2$ L/h en van tazobactam $13,5 \pm 5,2$ L/h. Bij niet-obese patiënten is de renale klaring van piperacilline $9,8 \pm 2,9$ L/h en van tazobactam $7,8 \pm 3,2$ L/h. De AUC van piperacilline bij obese patiënten is 424,4 mg*hr/L vergeleken met 449,6 mg*hr/L bij niet-obesen. De AUC van tazobactam is 56,4 mg*hr/L bij obesen ten opzichte van 72,8 mg*h/L bij niet-obesen. De dosering piperacilline/tazobactam van 4,5 g elke acht uur geeft een dekking van > 90 % bij een MIC tot 16 mg/L bij obese patiënten waarbij 3,375 g elke acht uur > 90% dekking geeft bij een MIC tot 16 mg/L bij niet-obesen.	Zowel het verdelingsvolume als de renale klaring zijn significant verhoogd bij de obese patiënten tegenover de niet-obese patiënten. De AUC verschilde niet significant tussen beide patiëntengroepen. Chung <i>et al.</i> adviseren bij obese patiënten 4,5 g elke acht uur met een inlooptijd van vier uur bij concentraties piperacilline/tazobactam onder een MIC van 16 mg/L. Bij niet-obese patiënten adviseren Chung <i>et al.</i> 3,375 g elke acht uur met een inlooptijd van vier uur.
Hites, M., <i>et al.</i>, 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 ± 20 kg/m² ; TBW 116 ± 62 kg Niet-obesen (n=59) BMI 22 kg/m² (range 15-25 kg/m²) TBW 61 kg (range 37-80 kg)	De patiënten konden één van de drie antibiotica krijgen waaronder piperacilline/tazobactam. patiënten hebben piperacilline/tazobactam ontvangen. Het verdelingsvolume van piperacilline /tazobactam bij obesen is 29,6 L (14,3-51,3 L) ten opzichte van 21,3 (1,3-165,7) bij niet-obesen (p 0,068). De renale klaring van piperacilline / tazobactam bij obesen is 10,03 L/h (1,89-15,4) ten opzichte van 85 (21,7-54,7) bij niet-obesen (p 0,529). De halfwaardetijd van piperacilline/tazobactam is 3 uur (1,6-18,2) bij obesen ten opzichte van 3,5 uur (1-15,2) bij niet-obesen (p 0,674). Bij de dosering piperacilline/tazobactam 4,5 g 3 x daags intraveneus bij obesen wordt in de helft van de patiënten > 90% PTA bij een	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 (obese of niet) piperacilline/tazobactam hebben ontvangen. Hites <i>et al.</i> adviseren bij obesen op de intensive care de dosering piperacilline/tazobactam te verhogen tot 24 g per dag om voldoende hoge piperacilline/tazobactam concentratie te verkrijgen waarbij wordt opgemerkt dat de invloed van sepsis vele malen groter is dan de invloed van gewicht op

			MIC van 4-8 mg/L (serum).	farmacokinetische parameters.
Deman H <i>et al.</i> Dosing of piperacillin/tazobactam in a morbidly obese patient. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2012;67(3):782-3.		Obees met BMI ≥ 40 kg/m ² (n=1) BMI 55 kg/m ² , TBW 220 kg	Na toediening van piperacilline/tazobactam 4,5 g elke zes uur als 30 minuten infusie is het verdelingsvolume van piperacilline van 33 L. De renale klaring van piperacilline is 21 L/h. De topspiegel is 86,5 mg/L, dalspiegel 2,5 mg/L met een AUC van 181 mg*h/L. De MIC van 8 mg/L is aangehouden.	Deman <i>et al.</i> tonen dat de concentratie bij deze dosering boven de MIC blijft en adviseren piperacilline/tazobactam als infuus te geven, om te vermijden dat de piperacilline/tazobactam dalspiegel onder de MIC komt te liggen.
Sturm AW <i>et al</i> Pharmacokinetic analysis of piperacillin administered with tazobactam in critically ill, morbidly obese surgical patients. Pharmacotherapy 2014 Jan;34(1):28-35.		Obesen met BMI ≥ 40 kg/m ² (n=9) BMI 57 $\pm$ 15,3 kg/m ² , TBW 164 $\pm$ 50 kg	Bij een dosering van piperacilline/tazobactam 4,5 g 4 x daags is het verdelingsvolume van piperacilline /tazobactam bij obesen 31 $\pm$ 9 L. De renale klaring hierbij is 6 $\pm$ 1,6 L/ uur. De dosering 4,5 g elke zes uur geeft een dekking van 100 % bij een MIC onder de 16 mg/L en een dekking van > 90% bij een MIC onder de 32 mg/L.	Sturm <i>et al.</i> adviseren piperacilline/tazobactam 4,5 g elke zes uur met een inlooptijd van 30 minuten bij chirurgische intensive care patiënten te doseren.
Newman D <i>et al</i> Serum piperacillin/tazobactam pharmacokinetics in a morbidly obese individual. The Annals of pharmacotherapy. 2007;41(10):1734-9.		Obees met BMI ≥ 40 kg/m ² (n=1) BMI 50 kg/m ² , TBW 167 kg	Vier uur na de gift piperacilline/tazobactam 3,375 mg bedroeg de piperacillineconcentratie 12,2 mg/L en de tazobactamconcentratie 1,81 mg/L hetgeen 91% dekking biedt bij een MIC van 2mg/L.	Newman <i>et al.</i> pleiten voor hogere doseringen dan piperacilline/tazobactam 3,375 g per 4 uur om voldoende hoge spiegels te krijgen. Voor een concreet doseeradvies geven Newman <i>et al.</i> aan dat meer studies nodig zijn.

Opmerkingen

- Piperacilline/tazobactam is effectiever als het via een langlopend infuus wordt gegeven.
- Een MIC van 16 mg/L dient aangehouden te worden bij patiënten geïnfecteerd met *Pseudomonas*.

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	23 september 2024