

Morbide obesitas: Amoxicilline

7132

RYGB= Roux-en- Y gastric bypass, BMI= body mass index, AUC = area under the curve, C_{max}= maximale concentratie, t_{max}= tijd tot maximale concentratie, t_{1/2}= halfwaardetijd, AMX= amoxicilline, ATF =antibiotic treatment failure, HP = Helicobacter pylori, CLT= claritromycine, PPI= protonpompremmer, MTZ= metronidazol, LVF=levofloxacin, PAE= post-antibiotisch effect

Samenvatting en conclusie

Er zijn kleine kinetische en klinische studies beschreven met amoxicilline bij patienten met morbide obesitas. Deze studies waren te klein of amoxicilline werd gegeven in combinatie met andere antibiotica, waardoor geen harde conclusies getrokken kunnen worden. Er lijkt wel sprake te zijn van een verlaagde C_{max} en AUC Antibiotica moeten niet te laag worden gedoseerd, om therapiefalen te voorkomen. Daarom wordt het advies gegeven om maximaal te doseren.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Rocha et al. Impact of bariatric surgery on the pharmacokinetics parameters, Obesity Surgery 2018; 29:917-927. <u>Voor referentiegroep (niet-obese patiënten):</u> Oliveira et al. Comparative bioavailability of 4 amoxicillin formulations in healthy human volunteers after single dose administration. Int J Clin Pharmacol Ther. 2001;39(4):167-72	2	RYGB (n=8) (2 maanden geleden) BMI 46,21 ± 2,82 kg/m² (pre) BMI 39,82 ± 3,32 kg/m² (post) Gewicht: 119,44 ± 22,40 kg vs. 102,41 ± 19,50 kg	Studie: gerandomiseerde, open-label, single-dose clinical trial met twee behandelperioden 8 patiënten kregen oraal 500 mg AMX vóór RYGB. De niet-obese vrijwilligers zijn door dezelfde groep onderzocht in Oliveira et al. 48 patiënten kregen o.a. een éénmalige orale toediening van 500mg AMX. De amoxicillineconcentraties zijn tot 8 uur na inname gemeten. <u>RYGB-patiënten preoperatief versus de referentiegroep met niet-obesen:</u> AUC 2,03 ± 0,77 µg/uur/ml vs 12,44 - 12,05 µg/uur/ml C_{max} 0,62 ± 0,14 µg/ml vs 4,94 - 5,31 µg/ml	GIC: - In deze studie werd de farmacokinetiek van AMX voorafgaand aan RYGB vergeleken met de farmacokinetiek na RYGB. Deze data zijn hier niet weergegeven: alleen de waarden voorafgaand aan RYGB en de waarden in de referentiegroep. Significantie is niet bepaald.
Peters J et al. Influence of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the pharmacokinetics of paracetamol, talinolol and amoxicillin in obese patients. Presented at: Drug Metabolism Reviews 2010; 42:309. <u>Voor referentiegroep:</u> Thambavita D et al. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate. J Pharm Sci. 2017;106(10):2930-45	2	RYGB (n=8) (1 week en 1 jaar na operatie) BMI 44,3 - 61,9 kg/m²	Cross-over studie met 3 behandelperioden. 8 patiënten kregen o.a. AMX 250 mg oraal vóór RYGB en na RYGB. In de referentiegroep bij niet-obesen (aantal onbekend) werd tevens eenmalig 250 mg gedoseerd. <u>RYGB-patiënten preoperatief versus de referentiegroep met niet-obesen:</u> -AUC_{0-24h} 7,47 ± 4,58 µg/uur/ml vs AUC_{0-inf} 9,8 -13,24 mg/uur/L -C_{max} 2,57 ± 1,51 µg/ml vs 3,8 - 10,4 µg/ml	GIC: - In deze studie werd de farmacokinetiek van AMX voorafgaand aan RYGB vergeleken met de farmacokinetiek na RYGB. Deze data zijn hier niet weergegeven: alleen de waarden voorafgaand aan RYGB en de waarden in de referentiegroep. Significantie is niet bepaald. - In Thambavita et al. zijn verschillende MIC concentraties weergegeven, variërend van 0,06 µg/ml (Bifidobacterium) tot 0,5 µg/ml (Bacteroides). De uitschieter naar boven is E.Coli met 5 µg/ml. De T> MIC is onbekend, maar op basis van de C_{max} lijkt de MIC in niet-obesen ruim te worden behaald voor de meeste bacteriesoorten.

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
SPC amoxicilline 02 juli 2019		-Geen informatie over mobiele obesitas	
Cerqueria et al. Cumulative Helicobacter Pylori Eradication Rates by Adopting First- and Secondline Regimens Proposed by the Maastricht IV Consensus in Obese Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery. Obes Surg 2018; 28: 743–747	BMI >35 kg/m ² of ≥ 40 kg/m ² (n=777)	Studie: Prospectieve observationele studie van 4 jaar waarin bij obese patiënten die een RYGB zouden ondergaan de cumulatieve HP eradicaatie werd bepaald. De HP status werd 4-6 weken na de behandeling bepaald aan de hand van een ademtest <u>Resultaten:</u> 777 HP positieve patiënten kregen eerstelijns behandeling. 14 dagen lang 2 keer per dag: een PPI, CLT 500mg, MTZ 500mg en AMX 1000mg → Bij 556 patiënten (71,56%) was er sprake van HP eradicaatie. Van de overige 221 patiënten vielen 20 patiënten af (lost to follow-up) en 201 patiënten kregen gedurende 14 dagen 2 keer per dag: een PPI, 500mg L VF en 1000mg AMX. → Bij 121 patiënten was er sprake van HP eradicaatie.	Auteurs: Het HP eradicaatiepercentage na eerstelijns behandeling (71,56%) is lager dan de aanbevolen ondergrens van 80% (Maastricht richtlijnen) <u>GIC:</u> -Het gaat hier om een combinatie van middelen. Er is niet afzonderlijk gekeken naar het gebruik van AMX bij een HP-infectie. -Verder is er geen vergelijking gedaan met niet-obesen, dus je weet niet of je naar resistentie kijkt of een effect door obesitas.
Cerqueira et al. How Effective Is the Quadruple Concomitant Helicobacter Pylori Eradication Therapy for Obese Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery? Obes Surg. 2016;26:1163-6	BMI >35 kg/m ² of ≥ 40 kg/m ² (n=600)	Prospectieve observationele studie van 3 jaar waarin bij obese patiënten die een RYGB zouden ondergaan de HP eradicaatie werd bepaald. De HP status werd bepaald 4-6 weken na de behandeling aan de hand van een ademtest. <u>Resultaten:</u> 600 HP positieve patiënten kregen de eerstelijns behandeling. 14 dagen lang 2 keer per dag: een PPI, CLT 500mg, MTZ 500mg en AMX 1000mg → HP eradicaatie trad op bij 416 patiënten (69,3%)	Auteurs: Het HP eradicaatiepercentage na de 14 daagse behandeling (69,3%) is lager dan de aanbevolen minimumlimiet van 80% (Maastricht richtlijnen) <u>GIC:</u> -Het gaat hier om een combinatie van middelen. Er is niet afzonderlijk gekeken naar het gebruik van AMX bij een HP-infectie. - Verder is er geen vergelijking gedaan met niet-obesen, dus je weet niet of je naar resistentie kijkt of een effect door obesitas
Cerqueira RM et al. Helicobacter pylori Eradication Therapy in Obese Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery – Fourteen Days Superior to Seven Days. Obes Surg 2013; 23:145-9.	BMI >35 kg/m ² of ≥ 40 kg/m ² (n=373)	Retrospectieve studie met twee behandelgroepen: Groep A (n=94) kreeg gedurende 7 dagen 2 keer per dag: een PPI, 500 mg CLT en 1000 mg AMX. Groep B (n=279) kreeg dezelfde therapie gedurende 14 dagen. De HP status werd 4-6 weken na de behandeling bepaald aan de hand van een ademtest. <u>Resultaten:</u> Groep A: Bij 67% van de patiënten was er sprake van HP eradicaatie Groep B: Bij 79,9% was er sprake van HP eradicaatie	De auteurs suggereren dat een 14-daagse therapie met claritromycine, een PPI en amoxicilline overwogen moet worden als eerstelijns HP behandeling bij obese patiënten die gepland staan om RYGB te ondergaan. <u>GIC:</u> -De reductie in HP eradicaatie komt waarschijnlijk door CLT resistentie. Bij langdurig gebruik wordt het PAE van CLT mogelijk versterkt waardoor in groep B de HP eradicaatie toenam. - Groep A werd in 2005 behandeld, Groep B in 2006 en april 2008. Wellicht dat er een

		→HP eradicaie nam toe in groep B en deze toename was statistisch significant ($p = 0,016$).	verschil is in H Pylori resistentie incidentie. – er is niet expliciet aangegeven waarom de onderzoekers dit wilde onderzoeken: geen consensus om het feit dat verlenging van de kuur ging om óf de behandeling van obese mensen in het specifiek, óf de behandeling van resistente bacteriën. -Er is verder geen onderzoek gedaan naar het gebruik van enkel claritromycine bij een H. Pylori infectie. Het gaat hier om een combinatie van middelen.
Longo et al. The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort stud. Pharmacoepidemiology and drug safety 2013; 22: 970–976	BMI ≥ 30 kg/m² (n=2408) BMI 25-29,9 kg/m² (n=1327)	Epidemiologische studie waarbij gekeken is naar het effect van obesitas op ATF. 6179 patiënten deden mee waarvan 39,0% overgewicht hadden en 21,4% obees waren. 16% van de patiënten werden behandeld met AMX. Obees: BMI ≥ 30 kg/m² Overgewicht: BMI 25- 29,9 kg/m² ATF kwam vaker voor bij obese patiënten (26%) dan bij patiënten met overgewicht (6%). Van de 828 (13,4%) patiënten met ATF hadden ongeveer 64% overgewicht of waren obees.	Auteurs: Het optreden van ATF was veel hoger bij obese patiënten dan bij patiënten met overgewicht. ATF kwam in allebei de groepen vaker voor dan bij patiënten met een normaal gewicht. Conclusie: Obesitas is een significante voorspeller van ATF. <u>GIC:</u> -een hogere frequentie ATF bij obese patiënten vergeleken met patiënten met overgewicht of normaal gewicht kan duiden op een niet effectieve dosering van het antibioticum. Er zijn echter geen gegevens over doseringen genoemd en er is niet afzonderlijk naar het effect van AMX gekeken.
Abdullahi et al. The Eradication of Helicobacter pylori is Affected by Body Mass Index (BMI). Obesity Surgery 2008; 18:1450–1454	BMI ≥ 25 kg/m² (n=40) BMI 18.5-24.9 kg/m² (n=41)	81 HP positieve patiënten werden in twee groepen verdeeld op basis van BMI. Beide groepen kregen dezelfde triple therapie, namelijk: pantoprazol 40 mg voor 2 weken + AMX 1000 mg 3 keer per dag voor 1 week + CLT 250mg 3 keer per dag 1 week lang. De HP status werd 3 maanden na de behandeling bepaald aan de hand van een ademtest Resultaten: - HP eradicaie bij 55,0% van de patiënten met een BMI ≥ 25 kg/m² vs. 85,4% van de patiënten met een BMI 18,5 – 24,9 kg/m² (significant lager)	Auteurs: -geen significant verschil in leeftijd, geslacht en rokers tussen beide groepen. -alternatieve behandelingsregimes met hogere dosis en/of langere duur kan nodig zijn bij patiënten met overgewicht/obesitas om een hoger eradicaiepercentage te bereiken. <u>GIC:</u> -een 7-daagse triple therapie lijkt niet effectief genoeg te zijn bij patiënten met een BMI ≥ 25kg/m² -o.a. AMX mogelijk hoger of voor een langere tijd geven, echter het gaat hier om triple therapie. Het effect van de afzonderlijke middelen is niet beoordeeld.

Richtlijn: "How should antibiotics be dosed in obesity?" van UKCPA UK Medicines Information. Medicine Q&As; How should antibiotics be dosed in obesity. March 2017			Auteurs: Er is onvoldoende data beschikbaar. UKCPA adviseert om penicillines aan de bovengrens te doseren bij patiënten met obesitas.
--	--	--	--

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

Opmerkingen:

-De tijd boven de minimale remmende concentratie ($t > MIC$) wordt beschouwd als de belangrijkste determinant van werkzaamheid van amoxicilline. In bovengenoemde studies zijn deze waarden niet bekend, waardoor niet uitgesloten kan worden dat therapiefalen een andere oorzaak had.

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Ja	10 februari 2020