

Morbide obesitas: co-trimoxazol/ trimethoprim 7127/7128

BMI = Body Mass Index; PK = farmacokinetiek; PD = farmacodynamiek. AUC = Area Under the Curve; C_{max} = piekplasmaconcentratie; TBW = total body weight; TMP/SMX = trimethoprim en sulfamethoxazole

Samenvatting

De C_{max} en AUC van co-trimoxazol is verlaagd bij patiënten met obesitas. Daarnaast is therapiefalen gezien, hoewel niet uit te sluiten is dat dit (mede) door andere factoren komt. Co-trimoxazol is veelal een tweede- of derde keus antibioticum; andere antibiotica zijn al geprobeerd. Therapeutic drug monitoring lijkt niet zinvol. De MIC is veelal niet bekend en ook is niet bekend of de concentratie in het doelorgaan wel wordt bereikt. De werkgroep concludeert dat een advies eigenlijk wel nodig is, maar dat onvoldoende duidelijk is wat het advies moet zijn. Dosisverhoging kan onvoldoende worden onderbouwd o.b.v. de literatuur. Het advies is daarom ja/nee.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Hall RG et al. Fractal geometry-based decrease in trimethoprim-sulfamethoxazole concentrations in overweight and obese people. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2016;5:674-681	2	BMI < 25 kg/m ² (n=12) BMI: 25-40 kg/m ² (n=12) BMI > 40 kg/m ² (n=12) BMI: 30,3 kg/m ² (range 16,2 – 59,1 kg/m ²) Gewicht: 90 kg (range 45-232 kg)	PK/PD studie bij gezonde vrijwilligers waarbij o.a. het effect van BMI en gewicht op een eenmalige orale toediening van TMP/SMX 320mg/1600 mg werd voorspeld m.b.v. PK model. Er was sprake van een 5.6- en 6.9-voudig verschil in sulfamethoxazol AUC ₀₋₂₄ en C _{max} tussen patiënten met normaal gewicht en de zwaarste patiënten.	TBW en BMI beïnvloeden de afbraak van trimethoprim en sulfamethoxazol. Zwaardere patiënten bereikten een lagere C _{max} en AUC ₀₋₂₄ voor sulfamethoxazol Patiënten met een groter lichaamsoppervlak bereikten een lagere C _{max} en hadden een groter verdelingsvolume voor trimethoprim. Bij BMI en gewicht werd deze relatie niet gevonden voor trimethoprim. GIC: - De AUC ₀₋₂₄ van trimethoprim is ook verlaagd. Op basis van figuur 2C lijkt dit ongeveer in dezelfde orde van grootte als sulfamethoxazol. De C _{max} van trimethoprim wordt niet beschreven in het artikel.

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
SPC co-trimoxazol tabletten 2019		Geen informatie over morbide obesitas	
Halilovic J et al. Risk factors for clinical failure in patients hospitalized with cellulitis and cutaneous abscess. Journal of infection 2012;65;128-134.	<u>Totale studie-populatie</u> Gemiddeld gewicht: 101 (48-360) kg Gemiddelde BMI: 34,2 (16,5-110,5) kg/m ²	Retrospectieve analyse waarbij risicofactoren voor therapiefalen bij de behandeling van cellulitis en huidabscessen werden onderzocht bij 106 patiënten. Van deze populatie waren 46 patiënten (21,9%) morbide obese. Bij deze studie bleek een gewicht > 100 kg (OR = 5,20, p = 0,01) en een BMI ≥ 40 kg/m ² (OR =4,10, p = 0,02) een risicofactor voor het falen van therapie. Bij subgroepanalyse van 73 patiënten bleken lage doseringen van onder andere co-trimoxazol (160/800 mg PO	Auteurs: -Gegevens van de subanalyse en de posthoc-analyse zijn niet beschreven in het artikel. GIC: -Het gaat hier om een retrospectieve studie. Een grote beperking is het relatief lage aantal patiënten en het feit dat clindamycine, co-trimoxazol en vancomycine als 1 groep geanalyseerd zijn. Het is dan ook niet bekend hoeveel patiënten met morbide obesitas co-trimoxazol gebruikten.

	<u>Subgroep analyse</u> Gemiddeld Gewicht: n.b. Gemiddelde BMI n.b.	2x per dag) bij morbide obese patiënten therapiefalen te induceren ($p=0,002$). De auteurs concluderen dat morbide obesitas is geassocieerd met therapiefalen bij patiënten met co-trimoxazol een monotherapie (160/800 mg PO 2x per dag). Een posthoc analyse bij de patiënten die 5 mg/kg/dag (in verdeelde doses) co-trimoxazol als monotherapie ontvingen toonde aan dat morbide obese patiënten, die deze ondergrens van de keerdosis toegediend kregen, een grotere kans hadden op therapiefalen (OR = 11,7 $p < 0,001$)	- Het is niet duidelijk of het verschil in therapiefalen wordt veroorzaakt door obesitas of door verschillen in de onderliggende infectie (eventueel in combinatie met kinetische veranderingen door obesitas).
Rose L et al. Guideline for antimicrobial dosing in extremes of body weight. Nottingham University Hospitals. Version 2.0, April 2019		Bij patiënten met obesitas zijn doses van 120 mg/kg/dag gebruikt. Morbide obesen hebben mogelijk een hoger risico op therapiefalen als lage doses worden toegepast. Houdt rekening met de nierfunctie bij het kiezen van de dosering. Voor de behandeling van pneumocystis pneumonie zijn doseringen van 20 mg/kg – 100 mg/kg sulfamethoxazol gebruikt.	In het John Hopkins ziekenhuis wordt bij ernstige infecties aangeraden te doseren op het totale gewicht. Hier is echter geen onderbouwing voor. De klinische uitkomsten moeten nauw gemonitord worden. GIC: - De genoemde doseringen zijn gebruikelijk voor de indicatie pneumocystis-pneumonie. De overige indicaties hebben een vaste dosering, waarbij veel minder duidelijk is of dit voldoende is.
Risicogroep	-		

Opmerkingen:

- Hall et al (2016) rapporteren voornamelijk een effect op sulfamethoxazol concentraties bij hogere BMI. Er is echter wel een effect op trimethoprim door het grotere lichaamsoppervlak bij morbide obesitas. Gezien de zeer beperkte data is ervoor gekozen om geen onderscheid te maken tussen co-trimoxazol en trimethoprim in de toepasbaarheid bij morbide obesitas.

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Nee	10-2-2020