

Bariatrische chirurgie: Moxifloxacin

7154

RYGB: Roux-en-Y gastric bypass; BB: biologische beschikbaarheid; BI: betrouwbaarheidsinterval; AUC: area under the inhibitory curve; CG: Cockcroft & Gault; PTA: probability of target attainment; CL: klaring; i.v.: intraveneus; p.o.: oraal; AUC: Area under the curve; BMI: Body mass index; SD: Standaarddeviatie; TBM: Total body mass; LBM: Lean body mass

Samenvatting

Er zijn onvoldoende gegevens over de toepassing van moxifloxacin bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan. Gegevens over langdurige behandeling met moxifloxacin na bariatrische chirurgie ontbreken. Bij kortdurende behandeling lijkt aanpassen van de dosering niet nodig. Het is van belang om moxifloxacin op geleide van het effect te doseren. Actie is daarom niet nodig.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
De Smet J et al. Oral bioavailability of moxifloxacin after Roux-en-Y gastric bypass surgery. J Antimicrob Chemother. 2012 Jan;67(1):226-9	3-4	N=12 (4M/8F) BMI= 23–38 kg/m ²	Open-label Single center gerandomiseerde cross-over studie 12 vrijwilligers die minstens 6 maanden voor inclusie een RYGB hadden ondergaan en 3 maanden voorafgaand aan inclusie, een stabiel gewicht hadden bereikt. Elke vrijwilliger kreeg twee keer een toediening van moxifloxacin 400 mg. Een orale toediening en een intraveneuze toediening. Tussen de orale toediening en de intraveneuze toediening zat een wash-out periode van een week. De i.v. toediening werd gegeven in de vorm van infusie gedurende 1 uur. Vrijwilligers konden vanaf middernacht voorafgaand aan de toediening, tot 4 uur na toediening enkel water innemen. Ook mochten ze in deze periode geen andere medicatie innemen. Kinetische parameters: Absolute gemiddelde BB _{oraal} = 88.32 (90% (BI) 85.64% – 91.08%). Range: 80.12% – 96.31% <u>Gegeven als mean (SD)</u> AUC _∞ (mg.uur/L) p.o.: 46.2±1.4 AUC _∞ (mg.uur/L) i.v.: 52.3±1.3 t _{1/2} (uur) p.o.: 14.1±1.3 t _{1/2} (uur) i.v.: 14.1±1.3	Auteur: Er is geen dosis aanpassing nodig bij patiënten die RYGB hebben ondergaan. De studie laat zien dat de blootstelling aan moxifloxacin voor orale en intraveneuze toediening equivalent is. Deze bevindingen met de bevinding dat de C _{max} lager is na orale toediening in vergelijking met intraveneuze toediening, komen overeen met bevindingen in andere studies van gezonde vrijwilligers. Verklaringen voor hogere AUC- en C _{max} waarden in vergelijking met gezonde mannelijke vrijwilligers die geen RYGB hebben ondergaan: - Er kon geen formele statistische vergelijking worden uitgevoerd tussen de studies. - in het referentie artikel waren alleen mannen geïncludeerd. De huidige studie bestaat merendeels uit vrouwen. Het is bekend dat vrouwen een 18% hogere AUC hebben na orale toediening. In de huidige studie was de AUC 27% hoger in vrouwen in vergelijking met mannen. - Het is mogelijk dat veranderingen in de enterohepatische kringloop en hepatische klaring hebben gezorgd voor hogere moxifloxacin AUC. KNMP: De vrijwilligers waren gezond waardoor mogelijke veranderingen in de PK/PD door een infectie niet zijn meegenomen.

			Cmax (mg/L) p.o.: 3.38±1.41 Cmax (mg/L) i.v.: 4.53±1.43 CL (mL/min) p.o.: 151±47 CL (mL/min) i.v.: 132±37 <u>Gegeven als mediaan (min-max)</u> Tmax (uur) p.o.: 1.75 (0.75–4.00) Tmax (uur) i.v.: 1.03 (0.75–2.50) De verkregen absolute AUC-en Cmax waarden in deze studie zijn hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers die geen RYGB hebben ondergaan: AUC p.o.: 54% hoger; AUC i.v.: 51% hoger Cmax p.o.: 35% hoger; Cmax i.v.: 25% hoger	Gegevens over moxifloxacinetijdens langdurige behandeling ontbreken.
Colin P et al. Moxifloxacin dosing in post-bariatric surgery patients. Br J Clin Pharmacol. 2014 Jul;78(1):84-93.		Zie artikel De Smet <i>et al.</i> hierboven Gebaseerd op 432 totale plasmac concentraties. Gegeven als mediaan (range) TBM: 78.1 kg (57.4–104.0) LBM: 51.7 kg (41.9–77.6) Clcr(Cockroft & Gault) 131.9 ml/min (100.4–221.5)	PK-PD simulatie studie Model gebaseerd op de studie van De Smet <i>et al.</i> die hierboven beschreven staat. AUC (uur) = AUC_{24 uur} / MIC AUC streefwaarde voor bacteriële vernietiging hoger dan 100 uur AUC streefwaarde voor onderdrukking van bacteriële resistentie hoger dan 200 uur Het effect van deze therapie weergegeven in een plot waarbij de AUC uit is gezet tegen een Streptococcus pneumoniae MIC waarden Resultaten: - voor MIC waarden tot 0.5 mg/l waren de gesimuleerde AUC waarden boven de streefwaarde voor bacteriële vernietiging. - voor MIC waarden boven de 0.5 mg/l kwamen de voorspelde AUC waarden lager uit dan de streefwaarde van 100 uur. Dit heeft geleid tot een PTA waarde onder 50%. - De AUC streefwaarde voor onderdrukking van de bacteriële resistentie werd bij minder dan 25% van de simulatie populatie behaald bij MIC waarden vanaf 0.25 mg/L. patiënten met een hogere LBM (78 kg) hadden een lagere	Auteur: Geen bewijs voor een klinisch significante vertraging van de absorptie van moxifloxacinet Patiënten na bariatrische chirurgie met een LBM hoger dan 78 kg zullen waarschijnlijk de AUC streefwaarden (van 100 en 200 uur) niet halen. De populatie waaruit de simulatie gemaakt is, hadden over het algemeen een goede conditie. In geïnfecteerde personen kan er meer variabiliteit zijn in PL en PTA. Voor dosering van dit antibioticum kan het "one dose fits all" principe niet toegepast worden. Het is van belang dat rekening wordt gehouden van het effect van LBM op de PK/PD. Individualisatie van de dosering is dus nodig. KNMP: Dit is een simulatiestudie en hieruit kunnen geen harde conclusies worden getrokken. De studie toont wel het belang aan om op geleide van het effect te doseren.

			PTA voor alle MIC waarden in de plot, in vergelijking met de patiënten met een lagere LBM (42 kg). De PTA naderde het nulpunt voor een MIC waarde van 0.5 mg/l voor alle patiënten met een hoog LBM.	
--	--	--	--	--

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
-			

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

Opmerkingen:

-

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Nee	10-02-2020