

Morbide obesitas: Fosfomycine

7130/7168

BMI= Body Mass Index; IV = intraveneus; ISF = Interstitial Fluid ; C_{max} = piekconcentraties; AUC = Area Under the Curve; C_{max} = piekconcentratie

Samenvatting

Bij parenterale toediening van fosfomycine zijn er aanwijzingen dat een hogere dosering nodig kan zijn. Het is echter onbekend wat de dosisverhoging zou moeten zijn, vandaar dat globaal wordt geadviseerd de keerdosering of frequentie te verhogen. Bij orale toediening is onduidelijk of een hogere dosering nodig is. Fosfomycine is geen eerstekeusmiddel en een alternatief zal niet altijd mogelijk zijn. Bij fosfomycine oraal is daarom geen actie nodig.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Dorn C ea. Plasma and tissue pharmacokinetics of fosfomycin in morbidly obese and non-obese surgical patients: a controlled clinical trial. J antimicrob Chemother 2019: 74.	3	<u>obese groep</u> (n=13) Gewicht gemiddeld 123 (96–177) kg BMI gemiddeld 42,0 (37,5–50,3) kg/m² <u>niet-obese groep</u> (n=14) Gewicht gemiddeld 76 (61–103) kg BMI gemiddeld 26,2 (20,1–29,3) kg/m²	Prospectieve, observationele cohortstudie Fosfomycine plasma- en ISF concentraties na eenmalige, kortdurende IV toediening van 8 gram fosfomycine bij patiënten met (morbide) obesitas, gedurende of vlak na bariatrische chirurgie, zijn vergeleken met die van niet-obese patiënten, gedurende of vlak na een buikoperatie. <u>Resultaten</u> - C_{max} van fosfomycine was bij (morbide) obesitas-patiënten significant verlaagd in het plasma én het ISF t.o.v de niet-obese groep. - Plasma C_{max} (gemiddelde ± SD) (morbide) obesitas-patiënten: 468±139 mg/L vs niet-obese patiënten: 594± 149 mg/L; p = 0.040 - ISF C_{max} (gemiddelde ± SD) (morbide) obesitas-patiënten: 235±88 mg/L vs niet-obese patiënten: 511± 143 mg/L; p < 0.001 - De AUC_{ISF} van fosfomycine was bij patiënten met (morbide) obesitas significant verlaagd. - AUC_{plasma} (gemiddelde ± SD) (morbide) obese patiënten: 1275±477 mg/L vs niet-obese patiënten: 1515±352 mg/L; p = 0.16 - AUC_{ISF} (gemiddelde ± SD) (morbide) obese patiënten: 1052±394 mg/L vs niet-obese patiënten:	Er bestaat een discussie over farmacokinetische/ farmacodynamische index van fosfomycine; mogelijk is de AUC/MIC-ratio een geschikte maat voor bacteriedodend. De auteurs concludeerden dat de AUC/MIC in de ISF bijna 50% verlaagd was bij de obese patiënten t.o.v. de niet-obese patiënten (AUC_{ISF}/MIC = 99 bij obese patiënten versus AUC_{ISF}/MIC = 181 bij niet-obese patiënten). De AUC van fosfomycine bij obese patiënten was tevens verlaagd, dit was echter niet significant. <u>GIC</u> -De patiënten in de studie kregen fosfomycine toegediend 0,5 uur voor de operatie. Gedurende de operatie en vlak hierna (afhankelijk van de lengte van de operatie) werden er spiegels bepaald. Klaring wordt beïnvloed gedurende operaties. Deze variatie is echter te verwaarlozen door de korte operatieduur. -Weefselpenetratie is mogelijk verlaagd bij obese patiënten. Hierdoor is er mogelijk sprake van een verminderde werking van fosfomycine IV.

			1929± 725 mg/L; p = 0.0010 (afname 45%) Weefsel plasma ratio De weefsel plasma ratio (AUC_{ISF}/AUC_{plasma}) van de obese patiënten was significant verlaagd t.o.v. de niet-obese patiënten (p=0,047)	
--	--	--	--	--

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
SmPC Monuril, granulaat voor drank, 19-12-2014		Geen informatie over (morbide) obesitas	Kinetiek: Fosfomycine wordt verdeeld over de nieren, de blaaswand, de prostaat en de zaadblaasjes. Fosfomycine concentraties in de urine, hoger dan de MIC, zijn gedurende 24 tot 48 uur aangetroffen na orale toediening.
SmPC Fomicyt poeder voor oplossing voor infusie, 30-07-2018		Geen informatie over (morbide) obesitas	Waarschuwingen: 1 g fosfomycine (overeenkomend met 1,32 g dinatriumfosfomycine) bevat 14 mmol (320 mg) natrium, overeenkomend met 16% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale dagelijkse inname via het voedsel van 2 g natrium door een volwassene. Eén fles met 2 g fosfomycine bevat 28 mmol (640 mg) natrium, één fles met 4 g fosfomycine bevat 56 mmol (1280 mg) natrium en één fles met 8 g fosfomycine bevat 111 mmol (2560 mg) natrium. Het hoge natriumgehalte bij het gebruik van fosfomycine kan de hoeveelheid kalium in serum of plasma verminderen. Het wordt aanbevolen tijdens de behandeling een natrium-beperkt dieet aan te houden. In sommige gevallen kunnen kaliumsupplementen nodig zijn. Tijdens de behandeling met Fomicyt moeten de elektrolytwaarden in het serum en de waterbalans worden opgevolgd. Voorzichtigheid is geboden wanneer fosfomycine wordt gebruikt bij patiënten met hartinsufficiëntie, hypertensie, hyperaldosteronisme, hypernatriëmie of longoedeem. Tijdens langdurige behandeling met hoge doses dienen de kaliumspiegels in het bloed gemonitord te worden, met name bij patiënten met hartfalen die digitalismedicatie gebruiken (mogelijke hypokaliëmie).

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

Opmerkingen:

- Fosfomycine wordt voornamelijk toegepast als oraal antibioticum bij urineweginfecties. Mogelijk is de piekconcentratie na orale toediening tevens verlaagd bij morbide obese patiënten.
- Door een halvering van de AUC/MIC-ratio in de ISF bij obese patiënten bestaat de mogelijkheid van niet volledige dekking van het pathogeen (in het geval van huidinfecties); hierop dient mogelijk de dosering gecorrigeerd te worden.
- Bij blaasontsteking is de werking van fosfomycine gerelateerd aan de verblijftijd in de blaas. De AUC_{plasma} is niet significant verlaagd bij morbide obesitas. De AUC_{plasma} van fosfomycine na orale toediening is niet bekend bij morbide obesitas.

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja (parenteraal)	Ja	10 februari 2020
Beslissing werkgroep	Onbekend (oraal)	Nee	10 februari 2020