

Afkortingen: ABW: adjusted body weight, AUC_{24ss}: AUC over 24 uur bij een steady state, BSA: body surface area, CLcr: creatinineklaring, IBW: ideal body weight, LBW: lean body weight, NR: not reported, Vd: schijnbaar verdelingsvolume, Vss: schijnbaar verdelingsvolume in steady-state, TBW: total bodyweight, ZH: ziekenhuis

Conclusie

Er zijn geen direct vergelijkende studies over levofloxacin tussen patiënten met morbide obesitas en patiënten met een normaal BMI. Er zijn aanwijzingen dat gezonde vrijwilligers met obesitas in vergelijking met patiënten met obesitas een hogere klaring van levofloxacin hebben. Dit komt mogelijk door een betere nierfunctie, wat echter pas relevant lijkt te worden bij een creatinineklaring > 100 mL/min (gemeten met Cockcroft-Gault en LBW). Omdat de meeste morbide obese patiënten een creatinineklaring onder deze waarde hebben, is over het algemeen geen actie nodig: in Pai et al. was de gemiddelde CrCL met CG en IBW 63,2 mL/min waarbij ze volgens het nomogram de standaarddosering krijgen (CrCl 60 – 90 mL/min).

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Cook AM et al. Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin administered at 750 milligrams in obese adults. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jul;55:3240-3	2	Cohort 1: Obesen opgenomen in het ZH met een indicatie voor levofloxacin n=12 BMI: 54.8±23.5 kg/m² Gew. 161.9±67.1 kg Cohort 2: Gezonde vrijwilligers met obesitas n= 3 BMI: 37.4±5.9 kg/m² Gew. 113.3±12.3 kg Historische controle groep¹: Gezonde vrijwilligers met normaal gewicht n=4 BMI: NR Gew: NR	Prospectieve farmacokinetische studie Incl. criteria: 18-55 jaar, normale nierfunctie en BMI > 35 kg/m² Excl. criteria: CLcr < 50 mL/min (Salazar-Corcoran vergelijking), gebruik van levofloxacin 7 dagen voorafgaand aan het onderzoek Dosering: Alle deelnemers kregen 750 mg levofloxacin i.v. in 90 min Serum concentratie meetpunten: 1.5, 3, 4, 5, 8, 12 en 24 uur na het begin van toediening Resultaten: Cohort 1 t_{1/2}: 6.93 ± 4.27 uur Cohort 2 t_{1/2}: 2.63 ± 0.687 uur Controlegroep t_{1/2}: 6.91 ± 0.83 uur Cohort 1 Vd: 82.7 ± 20.5 L Cohort 2 Vd: 79.4 ± 12.8 L Controlegroep Vd: 106 ± 12 L Cohort 1 Cl_{systemisch}: 139.7 ± 70.4 mL/min Cohort 2 Cl_{systemisch}: 348.8 ± 3.5 mL/min Controlegroep Cl_{systemisch}: 186 ± 5 mL/min Cohort 1 AUC₀₋₂₄: 90.12 ± 40.8 (mg.uur/L) Cohort 2 AUC₀₋₂₄: 36.8 ± 6.4 (mg.uur/L)	Auteur: Obesen uit cohort 1 hadden een vergelijkbare t_{1/2} in vergelijking met de controlegroep. Cohort 2 met obese gezonde vrijwilligers had een hogere CLcr t.o.v. cohort 1 (184.3±20.8 vs. 135.6±71 mL/min). Hierdoor was de AUC_{0-24h} in cohort 2 significant lager dan in cohort 1. Het Vd van beide cohorten kwam overeen met de controlegroep. De farmacokinetiek van levofloxacin in obesen kan afwijken van patiënten met een normaal gewicht, voornamelijk door een toename in nierfunctie. Meer onderzoek is nodig om obese patiënten met een verhoogde klaring te identificeren. KNMP: Levofloxacin wordt voornamelijk renaal geklaard. Een verandering in nierfunctie heeft daarmee invloed op de slagingskans van de behandeling. Uit de nierfunctiewaarden is het volgende af te leiden: - Gezonde, obese vrijwilligers hebben een hogere klaring van levofloxacin dan gezonde vrijwilligers met normaal gewicht. - Obesen opgenomen in het ziekenhuis (cohort 1) hebben een licht verminderde nierfunctie, aangezien de gezonde vrijwilligers met obesitas een hogere klaring hebben. De klaring van levofloxacin was in deze groep ook lager dan de klaring bij gezonde vrijwilligers.

			Controlegroep AUC ₀₋₂₄ : 61.1 ± 1.3 (mg.uur/L)	De dosering levofloxacin is hoger dan de gangbare dosering in Nederland voor vergelijkbare indicaties (500 mg/dag). De controlegroep was historisch en i.t.t. de obese patiënten afkomstig uit het Verenigd Koninkrijk.
Pai MP et al. Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI ≥40 kg/m ²) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. Clin Pharmacokinet. 2014;53:753-62.	2	n=68 BMI: 45.5±7.48 kg/m ² TBW: 131±24.3 kg (98-250 kg) BSA: 2.48±0.253	Retrospectieve cohort-studie met als doel een doserings-nomogram voor levofloxacin voor morbid obese op te stellen. Data van patiënten (≥18 jaar, BMI ≥40 kg/m ²) werden geïncordeerd als spiegelbepalingen waren gedaan. Routinematig werd C _{max} en C _{min} bij de derde gift afgenomen. Daarna op aanvraag van behandelend arts. - C_{max} 0.5 uur na i.v. en 2 uur na orale toediening - C_{min} vlak voor de volgende toediening Overige PK-parameters werden o.b.v. een gevalideerd model ² geschat. De correlatie tussen AUC _{24ss} en dosis/CLcr werd bepaald voor schattingen van CLcr o.b.v. Cockcroft-Gault met TBW, ABW, LBW, IBW of BSA). De CLcr met de beste correlatie met AUC _{24ss} werd gebruikt om een nomogram op te stellen. Hiervoor werden Monte Carlo simulaties gebruikt, gebruik makend van de variabiliteit in de relatie tussen CLcr en AUC _{24ss} . Resultaten: Er was een significante correlatie voor CL _{levo} en lengte (p < 0.05), maar niet voor TBW (p = 0.665). De correlatie tussen AUC _{24ss} en dosis/CLcr o.b.v. IBW was het sterkst (R ² = 0.615, p < 0.05). O.b.v. het model met CLcr_IBW werd geschat welke dosis in een AUC _{24ss} van 100 mg*h/L zou resulteren. De benodigde dosis was hoger bij individuen met een hogere	Auteurs: In morbid obese zijn hogere doseringen levofloxacin nodig t.o.v. patiënten met normaal gewicht bij geschatte nierfunctie > 90 ml/min. De dosis kan worden bepaald o.b.v. het nomogram met CLcr berekend volgens Cockcroft-Gault met IBW en kan hoger of lager zijn dan de standaarddosering van 750 mg/dag. KNMP: Het gebruikte model is o.b.v. patiënten met een normaal gewicht (77.5 ± 18.2 kg). Er werd een AUC _{24ss} van 100 mg*h/L gekozen, aangezien dit het gemiddelde is na toediening van de standaarddosering van 750 mg in patiënten met een normaal gewicht. Dit is hoger dan de dosering die in Nederland wordt gebruikt (500 mg/dag). De auteurs benadrukken dat uit deze studie niet geconcludeerd kan worden dat IBW de beste maat is om CLcr te schatten in morbid obese. Het nomogram is niet prospectief gevalideerd. Uit deze studie komt naar voren dat dosisaanpassing op basis van nierfunctie noodzakelijk kan zijn. Dit geldt zowel voor patiënten met morbid obesitas als voor patiënten met een normaal BMI. Gewicht is niet voorspellend voor de levofloxacineklaring.

			geschatte nierfunctie (obv CG-IBW). Met de geschatte doseringen werd een nomogram opgezet, gestratificeerd naar CLcr_IBW. Doseringen werden gekozen o.b.v. beschikbare toedieningsvormen. De kans dat met dit nomogram een AUC_{24ss} 50-150 mg*h/L werd bereikt was voor ieder stratum >90%.	
--	--	--	--	--

¹ Chow AT et al. Safety and pharmacokinetics of multiple 750-miligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers. Antimicrob. Agents Chemother. 2001;45:2122-2125

² Preston SL et al. Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(5):1098-104

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Luque S et al. Levofloxacin weight-adjusted dosing and pharmacokinetic disposition in a morbidly obese patient. J Antimicrob Chemother. 2011;66:1653-4	n=1 BMI: 56.2 kg/m² Gew: 179 kg Lengte: 1.74 m	Case report met kinetische parameters Patiënt opgenomen op de spoedeisende hulp met acuut respiratoir falen t.g.v. een lage luchtweginfectie en cocaïnemisbruik. Dosering levofloxacin i.v. (gebaseerd op ABW en het ciprofloxacin doseringsadvies bij obesitas): 4 mg/kg/12 uur (infusie van 750 mg 2dd) in 1.5 uur Behandeling: gedurende 6 dagen 750 mg 2dd i.v. en vervolgens 4 dagen 500 mg 2dd oraal. Bloed samples gemeten na 0, 1.5, 3, 4, 5, 8 en 12 uur Kinetische parameters: C_{max} (mg/L): 8.68 T_{max} (uur): 1.5 AUC_{0-12h} (mg.uur/L): 71.6 CL (L/uur): 10.47 t_{1/2} β (uur): 16.15 V_{ss} (L): 243.9 De CLcr was 78 ml/min. Deze verbeterde gedurende behandeling naar 102.3 ml/min. De C_{max} en CL waren vergelijkbaar met die van niet-obese gezonde vrijwilligers na een dosering van 750 mg/dag. De AUC_{0-24h} was in deze patiënt 2x zo hoog als bij gezonde vrijwilligers. Daarnaast waren V_{ss} en t_{1/2} was verhoogd.	Auteur: De dosering op basis van ABW was 2x zo hoog als bij niet-obesitas voor deze indicatie (750 mg 2dd vs. 750 mg 1dd). Deze dosering resulteerde in een 2x hogere AUC_{0-24h}. Mogelijk is dosisaanpassing bij morbide obesitas niet nodig. De hogere t_{1/2} en V_{ss} wijzen op verhoogde weefselpenetratie. Dit suggereert dat een oplaaddosis nodig kan zijn om snel een steady state te bereiken. Vervolgens moet de doseerfrequentie verlaagd worden om accumulatie van het geneesmiddel te voorkomen. KNMP: De patiënt had een verlaagde nierfunctie aangezien bij morbide obesitas normaliter een hogere klaring aanwezig is. Het is mogelijk dat de 2x zo hoge AUC bij deze patiënt veroorzaakt wordt door de verminderde nierfunctie. In dat geval is uit deze case report niet te concluderen dat een hogere dosering bij morbide obesitas niet nodig is.
Richtlijn: Stanford Antimicrobial Safety and Sustainability Program, Dosing Guide for Obesity, Revision date 7/24/2017			Geadviseerd wordt een dosering van 750 mg eenmaal per dag aan te houden. Auteur: PK reportedly unaltered by obesity, however, serum levels

			may be sensitive to CrCl: 1,000 mg q24h has been suggested for CrCl_{IBW} > 110 ml/min to target gram negative pathogens. KNMP: De geadviseerde dosering bij niet-obesen is hoger dan de gangbare dosering in Nederland.
SPC Levofloxacin Mylan augustus 2019 SPC Tavanic IV februari 2019		Geen informatie over (morbide) obesitas	

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

Opmerkingen:

De penetratie van levofloxacin in weefsel is van belang voor de werking. Het is niet bekend hoe de penetratie van levofloxacin is in bijvoorbeeld huid, long- of prostaatweefsel is bij obese patiënten doordat hier geen onderzoek naar is gedaan.

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

Afhandelingstekst	Er zijn weinig gegevens over de toepassing van levofloxacin bij morbide obese patiënten. Mogelijk is een hogere dosering nodig bij patiënten die een creatinineklaring > 100 mL/min hebben (gemeten met Cockcroft-Gault en LBW), maar bij de meeste patiënten is dit niet het geval. 1. Actie is niet nodig. Kinetische gevolgen De levofloxacin klaring is verhoogd bij gezonde obese vrijwilligers ten opzichte van vrijwilligers met een normaal gewicht. Bij morbide obese patiënten met een licht verlaagde nierfunctie is de levofloxacin klaring verlaagd ten opzichte van vrijwilligers met een normaal gewicht. De AUC₀₋₂₄ waarden kwamen hiermee overeen (obese: 36.8 ± 6.4 (mg.uur/L), morbide obese patiënten: 90.12 ± 40.8 (mg.uur/L) en vrijwilligers met gezond gewicht: 61.1 ± 1.3 (mg.uur/L). Achtergrondinformatie: Morbide obesitas is gedefinieerd als een BMI 40 kg/m² of meer. Meer informatie vindt u op de website van de Nederlandse Vereniging voor Metabole en Bariatrische Chirurgie, www.dsmb.nl. Literatuur: Zie risicoanalyse.
-------------------	--