

## Morbide obesitas: cefazoline

7297

AUC = Area Under the Curve, BMI = Body Mass Index, LBW = Lean Body Weight, LSG = Laparoscopic Sleeve Gastrectomy, MIC = minimaal inhibitoire concentratie, PK = farmacokinetiek, POPPK= populatie farmacokinetiek, PTA = Probability of Target Attainment, TBW= Total Body Weight, RYGB = Roux-en-Y Gastric Bypass, Vd = verdelingsvolume

| Onderbouwend                                                                                                                                                                                                      | Bewijs | BMI / kg                                                                     | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Opmerkingen                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Van de Garde E, Brill M, Knibbe C. P1972 Pharmacokinetic modelling of intra-operative cefazolin redosing in non-obese and morbidly obese patients. Abstract, 29 <sup>th</sup> ECCMID, Amsterdam, 13-16 april 2019 | 1      | >40 kg/m <sup>2</sup> versus niet-obesen                                     | <p>Simulatiestudie met farmacokinetisch model en parameters uit Brill et al. 2014. Doel: concentratie cefazoline groter dan MIC van 2 mg/L in interstitiële vloeistof gedurende 4 uur na toedienen van een tweede profylaxe gift (bij een operatieduur langer dan 4 uur).</p> <p>Niet obees: 2 g + 2 g (op t = 4 uur) en 2 g + 1 g (op t = 4 uur).<br/>Morbide obees: 3 g + 3 g (op t = 4 uur) en 3 g + 2 g (op t = 4 uur).</p> <p>Resultaten: 4 uur na herdoseren was PTA 100% bij 2 g + 2 g en 3 g + 3 g. PTA was 99% voor 2 g + 1 g bij niet-obesen en 98% voor 3 g + 2 g voor morbide obesen.</p> <p><u>Conclusie auteurs:</u><br/>De resultaten laten zien dat bij niet-obesen en morbide obesen bij de tweede gift een lagere cefazolinedosis kan worden gebruikt als profylaxe bij operaties omdat de Probability of Target Attainment (PTA) ruim boven de 90% blijft. Een tweede profylaxe gift wordt gegeven bij operaties die langer dan 4 uur duren, en bieden dan opnieuw bescherming tot ongeveer 4 uur na de tweede gift.</p> |                                                                                                                                                                                                                  |
| Palma EC <i>et al.</i> Efficacious Cefazolin Prophylactic Dose for Morbidly Obese Women Undergoing Bariatric Surgery Based on Evidence from Subcutaneous                                                          | 2      | Groep 1: obesen (n=4) BMI 49,7 ± 5,4 kg/m <sup>2</sup> , TBW 131,8 ± 24,7 kg | De ratio voor de weefselpenetratie naar de interstitiële vloeistof van het onderhuidse vetweefsel verschilden niet significant tussen obesen die 2 gram en 3 gram cefazoline kregen toegediend.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>Profylaxe bij bariatrische chirurgie.</p> <p>In deze studie is de ongebonden cefazoline in de interstitiële vloeistof gemeten met behulp van microdialyse, wat als de gouden standaard gezien kan worden.</p> |

|                                                                                                                                                                                                                        |   |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Microdialysis and Populational Pharmacokinetic Modeling. Pharm Res. 2018 11;35:116.                                                                                                                                    |   | <p>Groep 2: obesen (n=5) BMI <math>44 \pm 5,1</math> kg/m<sup>2</sup>, TBW <math>120,4 \pm 20,0</math> kg</p>                                                                                                                         | <p>Groep 1 bestond uit obesen die cefazoline 2 gram intraveneus kregen toegediend. Groep 2 bestond uit obesen die 3 gram cefazoline kregen toegediend.</p> <p>Gedurende vier uur werden er elke 20 min microdialyse samples afgenomen. Bloedsamples werden afgenomen op tijdstip 0, na 10 min, 30 min, 60 min, 120 min, 180 min en 240 min.</p> <p>De AUC<sub>0-∞</sub> ratio van ongebonden cefazoline in de interstitiële vloeistof en plasma bij morbide obesen (AUC<sub>tissue</sub>/ fAUC<sub>plasma</sub>) was <math>1,05 \pm 0,49</math> voor groep 1 en <math>1,10 \pm 0,37</math> voor groep 2 (p = 0,883).</p> <p>Er is een POPPK model van de data in interstitieel weefsel en plasma ontwikkeld, dat is gebruikt voor doseeradviezen.</p>                                                                                                                                                                           | <p>Alle obesen waren vrouw.</p> <p>Palma <i>et al.</i> stellen dat cefazoline 2 gram voldoende dekking biedt (PTA van 99,4%) gedurende vier uur tegen micro-organismen met een MIC van <math>\leq 1</math> mg/L. Cefazoline 2 gram is potentieel effectief tegen micro-organismen met een MIC van 2 mg/L gedurende vier uur (PTA van 89%).</p> <p>Cefazoline 3 gram had een PTA van 100% om gedurende vier uur te beschermen tegen micro-organismen met een MIC <math>\leq 1</math> mg/L en van 97,9% om gedurende vier uur te beschermen tegen micro-organismen met een MIC van 2 mg/L.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Cinotti R <i>et al.</i> Cefazolin tissue concentrations with a prophylactic dose administered before sleeve gastrectomy in obese patients: a single centre study in 116 patients. Br J Anaesth. 2018;120(6):1202-1208. | 3 | <p>Groep A: BMI 40-50 (n=79) BMI <math>44,5 \pm 2,5</math> kg/m<sup>2</sup>, TBW <math>124,3 \pm 14,7</math> kg</p> <p>Groep B: BMI 51-65 (n=37) BMI <math>54,3 \pm 4,1</math> kg/m<sup>2</sup>, TBW <math>143,2 \pm 16</math> kg</p> | <p>Er was geen verschil in vetweefselconcentraties tussen obesen met BMI 40-50 kg/m<sup>2</sup> (groep A) en obesen met BMI 51-65 kg/m<sup>2</sup> (groep B) na toediening van 4 gram cefazoline intraveneus.</p> <p>Biopsies van het vetweefsel werden afgenomen na incisie en bij het sluiten van de wond. Bloedsamples werden afgenomen na incisie, na 15 min, 30 min, 60 min en bij het sluiten van de wond.</p> <p>De vetweefselconcentraties aan het begin van de operatie waren <math>12,2 \pm 5,4</math> µg/gram in groep A en <math>12 \pm 6,1</math> µg/gram in groep B (p = 0,7).</p> <p>Bij het sluiten van de wond waren deze respectievelijk <math>9 \pm 4,9</math> µg/gram en <math>7,8 \pm 4,2</math> µg/gram (p = 0,2). Er zijn geen wondinfecties of bijwerkingen opgetreden bij patiënten.</p> <p>Een dosering van 4 gram cefazoline intraveneus bood in 95% van de gevallen in groep A, en 83,3% van de</p> | <p>Profylaxe bij gastric sleeve.</p> <p>In deze studie is de concentratie in het serum en in het vetweefsel gemeten in een biopsie waarbij geen rekening wordt gehouden hoe de cefazoline is verdeeld over intra en extracellulaire compartimenten. In groep A duurde de operatie <math>72 \pm 21,3</math> min en in groep B <math>79,6 \pm 26,1</math> min.</p> <p>Volgens de auteurs is het opvallend dat de vetweefselconcentraties in groep B even hoog zijn als in groep A, maar de vrije plasmaconcentratie significant lager. Een mogelijke verklaring is dat de albumine-plasmaconcentratie in morbide obesen lager is, waardoor het Vd wordt vergroot.</p> <p>Cinotti <i>et al.</i> concludeerden dat cefazoline intraveneus 4 gram bij morbide obesen voldoende dekking biedt tegen micro-organismen met een MIC van 2 mg/L gedurende de ingreep.</p> <p>Uitgangspunt MIC<sub>90</sub> <math>\leq 2</math> mg/L.</p> |

|                                                                                                                                                              |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                              |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | gevallen in groep B, bescherming tegen micro-organismen met een MIC van 4mg/L gedurende de operatie.<br><br>De vrije plasmaconcentratie was significant hoger in groep A dan in groep B ( $p < 0,0001$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Peppard WJ et al. Association between Pre-Operative Cefazolin Dose and Surgical Site Infection in Obese Patients. Surg Infect (Larchmt). 2017;18(4):485-490. | 3 | Groep 1: obesen (n=152) BMI 36,4 $\pm$ 5,7 kg/m <sup>2</sup> , TBW 112,0 $\pm$ 12,3 kg<br><br>Groep 2: obesen (n=284) BMI 40,1 $\pm$ 7,1 kg/m <sup>2</sup> , TBW 123,4 $\pm$ 18,5 kg                                                                                                                                                                             | Het percentage wondinfecties was niet hoger in obesen die 2 gram cefazoline ontvingen dan in obesen die 3 gram cefazoline ontvingen.<br><br>Groep 1 bestond uit obesen die cefazoline 2 gram intraveneus kregen toegediend. Groep 2 bestond uit obesen die 3 gram cefazoline kregen toegediend. De gemiddelde follow-up voor het optreden van wondinfecties was 77 dagen.<br><br>In groep 1 trad bij 7,2% van de patiënten wondinfecties op, tegenover 7,4% in groep 2 ( $p=0,95$ ). Bij patiënten die >120 kg was dit 3,7% in groep 1 en 7,6% in groep 2 ( $p=0,69$ ).                                                                                                                                                                                                                                                         | Profylaxe bij diverse ingrepen.<br><br>De obesen in groep 1 hadden een significant lager BMI en lager TBW dan de obesen uit groep 2.<br><br>Peppard <i>et al.</i> stellen dat een preoperatieve dosis cefazoline van 2 gram en 3 gram intraveneus bij morbide obesen even effectief zijn in het voorkomen van wondinfecties.                                                                                                                                                                                                            |
| Swank ML et al. Increased 3-gram cefazolin dosing for cesarean delivery prophylaxis in obese women. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(3):415.                    |   | Groep 1: BMI 30-40 kg/m <sup>2</sup> (n=14) BMI 33,82 $\pm$ 2,92 kg/m <sup>2</sup><br><br>Groep 2: BMI >40 kg/m <sup>2</sup> (n=14) BMI 45,03 $\pm$ 3,77 kg/m <sup>2</sup><br><br><i>Hist. controles:</i> BMI 30-40 kg/m <sup>2</sup> (n=10) BMI 34,12 $\pm$ 2,65 kg/m <sup>2</sup><br><br>BMI >40 kg/m <sup>2</sup> (n=9) BMI 44,48 $\pm$ 4,5 kg/m <sup>2</sup> | De patiënten uit groep 1 en 2 kregen 3 gram cefazoline intraveneus, 30-60 minuten voor de keizersnede. Biopten van het vetweefsel werden afgenomen na incisie en bij het sluiten van de wond. Bloedsamples werden afgenomen bij incisie.<br><br>Uitkomsten werden vergeleken met data uit een eerdere studie, de historische controles, waarin obesen 2 gram cefazoline kregen toegediend.<br><br>De gemiddelde cefazoline vetweefselconcentratie bij openen van de wond lag bij vrouwen met BMI 30-40 kg/m <sup>2</sup> tussen 4,2-7,2 $\mu$ g/g na toedienen van 2 gram en tussen 20,3-34,4 $\mu$ g/g na toedienen van 3 gram ( $p < 0,001$ ). Bij sluiten van de wond waren deze ranges respectievelijk 4,0-9,3 $\mu$ g/g en 18,9-34,1 $\mu$ g/g ( $p < 0,001$ ).<br><br>De gemiddelde cefazoline-vetweefselconcentratie bij | Profylaxe bij keizersnede.<br><br>De uitgangskoncentratie voor cefazoline was MIC > 8 $\mu$ g/mL.<br><br>In deze studie is de concentratie in het serum en in het vetweefsel gemeten in een biopst waarbij geen rekening met intra en extracellulaire concentraties wordt gehouden.<br><br>De studiepopulatie was te klein om een verschil in optreden van wondinfecties aan te tonen.<br><br>Swank <i>et al.</i> stellen dat een dosis van 3 gram cefazoline tot adequate concentraties leidt in obesen die een keizersnede ondergaan. |

|                                                                                                                                                                                                           |   |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                           |   |                                                                                                                                                                     | <p>openen van de wond lag bij vrouwen met BMI &gt; 40 kg/m<sup>2</sup> tussen 3,1-5,0 µg/g na toedienen van 2 gram en tussen 7,6-15,8 µg/g na toedienen van 3 gram (p = 0,002). Bij sluiten van de wond waren deze ranges respectievelijk 3,5-6,2 µg/g en 6,2-9,8 µg/g (p &lt;0,001).</p> <p>Een MIC &gt; 8 µg/ml werd in 100% van de patiënten met een BMI van 30-40 kg/m<sup>2</sup> gehaald en in 71,4% bij de patiënten met een BMI &gt;40 kg/m<sup>2</sup> na toediening van 3 gram cefazoline. Voor 2 gram cefazoline waren deze percentage respectievelijk 20% en 0%.</p> <p>De plasmaconcentraties waren significant hoger in de patiënten die 3 gram cefazoline ontvingen (p &lt;0,001).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ahmadzia HK <i>et al.</i> Obstetric Surgical Site Infections: 2 Grams Compared With 3 Grams of Cefazolin in Morbidly Obese Women. Obstet Gynecol. 2015;126(4):708-15.                                     | 3 | <p>Groep 1 (n=175) BMI 49,9 (46,8-54,2) kg/m<sup>2</sup>, TBW 139 (135-144) kg</p> <p>Groep 2 (n=160) BMI 53 (49,6-56,9) kg/m<sup>2</sup>, TBW 145 (138-156) kg</p> | <p>Deze studie toont dat 3 gram cefazoline intraveneus (groep 2) niet beter is dan 2 gram (groep 1) in het voorkomen van wondinfecties bij patiënten met morbide obesitas die een keizersnede hebben ondergaan.</p> <p>In zowel groep 1 als groep 2 traden er bij 13,1% van de patiënten wondinfecties op (p = 0,996).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Profylaxe bij keizersnede.</p> <p>Ahmadzia <i>et al.</i> concluderen dat een profylactische dosering van 3 gram cefazoline niet het risico op een wondinfectie verlaagt in vergelijking met 2 gram cefazoline.</p>                                                                                                                                                                                                                           |
| Brill, MJ <i>et al.</i> Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. J Antimicrob Chemother 2014;69:715-23. | 4 | <p>Morbide obesen (n = 7) BMI 47 ± 6 kg/m<sup>2</sup>, TBW 107-175 kg</p> <p>Niet-obesen (n=7) BMI 28 ± 3 kg/m<sup>2</sup>, TBW 72-109 kg</p>                       | <p>Lagere concentraties ongebonden cefazoline in de interstitiële vloeistof van het onderhuidse vetweefsel bij morbide obesen ten opzichte van niet-obesen na een gift van cefazoline intraveneus 2 gram.</p> <p>De AUC<sub>0-4 uur</sub> ratio van ongebonden cefazoline in de interstitiële vloeistof en plasma bij morbide obesen (AUC<sub>tissue</sub>/ fAUC<sub>plasma</sub>) was 0,7 (0,68-0,83) ten opzichte van 1,02 (0,85-1,41) bij niet-obesen (p &lt;0,05).</p>                                                                                                                                                                                                                            | <p>Profylaxe bij bariatrische chirurgie.</p> <p>In deze studie is de ongebonden cefazoline in de interstitiële vloeistof gemeten met behulp van microdialyse wat als de gouden standaard gezien kan worden.</p> <p>De lagere concentratie ongebonden cefazoline in de interstitiële vloeistof en de lagere AUC<sub>0-4 uur</sub> ratio bij morbide obesen ten opzichte van niet-obesen duidt op een sterke afname van de weefselpenetratie.</p> |

|                                                                                                                                                                                                          |   |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                          |   |                                                                                                                                                                              | Er is een populatie PK model van de data in interstitieel weefsel en plasma ontwikkeld. Dit is gebruikt voor doseeradviezen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Cefazoline intraveneus 2 gram biedt bij morbide obesen voldoende dekking (PTA van 95,6 %) gedurende vier uur tegen micro-organismen met een MIC van 2 mg/L.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Stitely M et al. Plasma and tissue cefazolin concentrations in obese patients undergoing cesarean delivery and receiving differing pre-operative doses of drug. Surg Infect (Larchmt). 2013;14(5):455-9. |   | <p>Groep 1: obesen (n=11) BMI 41,98 ± 6,85 kg/m<sup>2</sup>, TBW 117,81 ± 23,35 kg</p> <p>Groep 2: obesen (n=9) BMI 41,01 ± 8,04 kg/m<sup>2</sup>, TBW 107,78 ± 28,33 kg</p> | <p>Deze studie toont dat 2 gram cefazoline tot effectieve vetweefselconcentraties leidt.</p> <p>Groep 1 bestond uit obesen die cefazoline 2 gram intraveneus kregen toegediend als een bolus injectie. Groep 2 bestond uit obesen die 4 gram cefazoline kregen toegediend. Er zijn serummonsters afgenomen evenals en bipten uit het vetweefsel bij incisie en bij sluiten van de wond.</p> <p>De vetweefselconcentraties aan het begin van de operatie waren 18,36 ± 6,68 µg/gram in groep 1 en 40,11 ± 24,1 µg/gram in groep 2 (p = 0,0005).</p> <p>Bij het sluiten van de wond waren deze respectievelijk 21,73 ± 16,02 µg/gram en 34,89 ± 17,42 µg/gram (p = 0,044). Alle individuele vetweefselconcentraties bleven boven de streefwaarde van 4 µg/gram. Er zijn geen wondinfecties of endometritis opgetreden bij patiënten.</p> <p>De plasmaconcentraties waren significant hoger in groep 2 dan in groep 1 (p &lt; 0,05).</p> | <p>Profylaxe bij keizersnede.</p> <p>In deze studie is de concentratie in het serum en in het vetweefsel gemeten in een bipt waarbij geen rekening met intra- en extracellulaire concentraties wordt gehouden.</p> <p>Een vetweefsel concentratie cefazoline &gt; 4 µg/gram werd als drempelwaarde beschouwd.</p> <p>Stitely <i>et al.</i> stellen dat het onduidelijk is of een dosis van 4 gram cefazoline meer bescherming biedt dan 2 gram cefazoline bij obesen die een keizersnede ondergaan.</p> |
| Forse, RA <i>et al</i> Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. Surgery 1989;106:750-6; discussion 756-7.                                                                          | 3 | <p>Groep A: niet-obesen (n=8) BMI 22 ± 4 kg/m<sup>2</sup>, TBW 65 ± 10 kg</p> <p>Groep D: morbide obesen (n=11) BMI 47 ± 6 kg/m<sup>2</sup>, TBW 127 ± 19 kg</p>             | <p>Vijf patiëntengroepen waarvan drie cefazoline intraveneus kregen (groepen A, D en E). Er zijn serummonsters afgenomen evenals en bipten uit het vetweefsel bij incisie en bij sluiten van de wond. Gemiddeld werd na 1,88 uur na de gift een bipt afgenomen.</p> <p>De concentratie cefazoline in vetweefsel bij morbide obesen, groep E, na een gift cefazoline intraveneus 2 gram was 4,1 ± 1,1 µg/gram vetweefsel.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>Profylaxe bij gastroplastie.</p> <p>In deze studie is de concentratie in het serum en in het vetweefsel gemeten in een bipt waarbij geen rekening met intra- en extracellulaire concentraties wordt gehouden.</p> <p>Forse <i>et al.</i> stellen dat de concentratie cefazoline &gt; 2 µg/gram dient te liggen om voldoende dekking te bieden aan grampositieve coccen en &gt; 4 µg/gram diende te liggen om voldoende dekking te bieden aan gramnegatieve staven.</p>                               |

|                                                                                                                                                          |   |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                          |   | <p>Groep E: morbide obesen (n=10) BMI <math>47 \pm 5</math> kg/m<sup>2</sup>, TBW <math>127 \pm 17</math> kg</p>                                                                                | <p>De concentratie cefazoline in vetweefsel bij morbide obesen, groep D, na gift cefazoline intraveneus 1 gram was <math>2,4 \pm 1,0</math> µg/gram vetweefsel (p &lt;0.05).</p> <p>Bij niet-obesen, groep A, bedroeg de concentratie <math>4,1 \pm 0,8</math> µg/gram na een gift cefazoline intraveneus 1 gram (p &gt;0.05).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Aldus Forse <i>et al.</i> biedt cefazoline intraveneus 1 gram bij morbide obesen onvoldoende dekking tegen gramnegatieve staven.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>Pories, WJ, <i>et al.</i> Prophylactic cefazolin in gastric bypass surgery Surgery 1981;90:426-32.</p>                                                | 3 | <p>Obesen cefazoline (n=27) TBW <math>142 \pm 23</math> kg</p> <p>Obesen controle (n=23) TBW <math>148 \pm 24,5</math> kg</p>                                                                   | <p>Percentage postoperatieve wondinfecties betrof 4% bij de cefazoline-groep (1 gram intraveneus) ten opzichte van 21% bij de controlegroep.</p> <p>Het aantal infecties in de cefazolinegroep was significant lager dan in de controlegroep. Het percentage wondinfecties bedroeg 4% (n=1) in de cefazolinegroep ten opzichte van 21% (n=5) in de controlegroep. Hiervan waren er 4 graad III wondinfecties in de controlegroep ten opzichte van nul in de cefazolinegroep.</p> <p>De concentratie cefazoline in vetweefsel bij obesen na een gift cefazoline intraveneus 1 gram voor incisie (op <math>27 \pm 9</math> minuten) was <math>5,5</math> µg/gram vetweefsel en <math>3,5</math> µg/gram bij sluiten van de wond (op <math>152 \pm 42</math> minuten).</p> | <p>Profylaxe bij gastric bypass.</p> <p>In deze studie is de concentratie in het vetweefsel gemeten in een biopt waarbij geen rekening met intra- en extracellulaire concentraties wordt gehouden.</p> <p>Pories <i>et al.</i> hanteren voor postoperatieve wondinfecties graad I cellulitis zonder purulentie, graad II cellulitis met minimale purulentie en graad III pus waarvoor wonddrainage nodig is. Dit wijkt af van de nationaal geldende indeling. Nationale indeling postoperatieve wondinfecties<br/>Graad I: oppervlakkige infectie, graad II: diepe wondinfectie en graad III: klinisch zeer ernstige infectie al of niet met sepsis.</p> <p>Pories <i>et al.</i> schrijven dat er geen streefwaarden bekend zijn van de concentratie cefazoline in vetweefsel.</p> <p>Pories <i>et al.</i> concluderen dat de behaalde concentratie cefazoline in vetweefsel voldoende is gezien de reductie van de postoperatieve wondinfecties in de cefazolinegroep.</p> |
| <p>Mehta, UM <i>et al</i> Cefazolin use in clinically severe obese patients undergoing gastric restrictive surgery. Ann Pharmacother 1995; 29:935-6.</p> | 2 | <p>Groep A: morbide obesen (n=26) BMI <math>48</math> kg/m<sup>2</sup> <math>\pm 9,8</math></p> <p>Groep B: morbide obesen (n=29) BMI <math>46</math> kg/m<sup>2</sup> <math>\pm 6,3</math></p> | <p>Groep A bestond uit morbide obesen die cefazoline 1 gram ontvingen. Groep B bestond uit morbide obesen die cefazoline 2 gram ontvingen.</p> <p>Het aantal postoperatieve wondinfecties in groep A was 2/26 ten opzichte van 3/29 in groep B. Het aantal patiënten met een pneumonie was in beide groepen gelijk (2/26 in groep A en 2/29 in groep B). Het aantal patiënten met urineweginfecties was 3/26 in groep A ten opzichte van 5/29</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Profylaxe bij bariatrische chirurgie.</p> <p>Een retrospectief statusonderzoek waarbij het aantal en type infecties bij morbide obesen met als eerste gift cefazoline 1 gram zijn vergeleken met cefazoline 2 gram.</p> <p>Bij 18 patiënten was geen herhaalgift cefazoline gegeven na vier uur terwijl de ingrepen langer duurden dan vier uur. Uit het artikel wordt niet duidelijk hoe de</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                                                                                                |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | in groep B. In groep B ontwikkelde 1 patiënt sepsis. Er werden geen significante verschillen aangetroffen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | verdeling van deze 18 patiënten over groep A en B is.<br><br>Metha <i>et al.</i> beschrijven het gebrek aan beleid rondom antibioticaprofylaxe. Daarnaast pleiten zij voor meer aandacht voor antibioticaprofylaxe bij de obese patiëntenpopulatie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Edmiston C.E. <i>et al.</i><br>Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: Do we achieve therapeutic levels? Surgery 2004;136:738-747. | 3 | <p>Groep A<br/>BMI 40-49:<br/>(n=17)<br/>BMI <math>47 \pm 1,3</math> kg/m<sup>2</sup><br/>TBW<br/>128,5 <math>\pm</math> 14,3 kg,</p> <p>Groep B<br/>BMI 50-59:<br/>(n=11)<br/>BMI <math>53,9 \pm 2,8</math> kg/m<sup>2</sup><br/>TBW<br/>145,7 <math>\pm</math> 19,1 kg,</p> <p>Groep C<br/>BMI &gt; 60<br/>(n=10)<br/>BMI <math>69,2 \pm 10,2</math> kg/m<sup>2</sup>,<br/>TBW<br/>191,9 <math>\pm</math> 50,3 kg</p> | <p>De gemiddelde concentratie cefazoline in het vetweefsel bij sluiten van de wond betrof <math>6,9 \pm 4,4</math> µg/gram weefsel in groep A tegenover <math>4,0 \pm 3,3</math> µg/gram weefsel in groep B en <math>3,6 \pm 2,1</math> µg/gram weefsel in groep C.</p> <p>Dit komt overeen met een percentage van 48,1% in groep A met een concentratie cefazoline in vetweefsel &gt; 8 µg/gram weefsel, in groep B 28,9% en in groep C 10,2% na een gift cefazoline 2 gram intraveneus en een herhaaldosering na drie uur.</p> <p>Het percentage met een serumconcentratie cefazoline &gt; 32mg/L in groep A betrof 82,3%, in groep B 72,7% en in groep C 70% na een gift cefazoline 2 gram intraveneus en een herhaalgift na drie uur.</p> <p>Vóór toediening van de herhaalgift betrof het percentage met een serumconcentratie cefazoline &gt; 32mg/L in groep A 41,1%, in groep B 18,2% en in groep C 0% na een gift cefazoline 2 gram intraveneus.</p> | <p>Profylaxe bij gastric bypass.</p> <p>In deze studie is de concentratie van cefazoline in biopten van het vetweefsel, de huid en het buikvlies gemeten evenals van het serum. Bij metingen in een biopt wordt geen rekening gehouden met intra- en extracellulaire concentraties.</p> <p>Biopten en serummonsters zijn bij incisie, na 15 minuten, 30 minuten en 60 minuten afgenomen evenals vlak voor de herhaalgift en bij sluiten van de wond. De gemiddelde operatieduur betrof 3,7 uur bij de drie groepen.</p> <p>De serumconcentratie cefazoline 32 mg/L werd als drempelwaarde beschouwd om daarmee voldoende dekking aan <i>Staphylococci</i> en <i>Enterobacteriaceae</i> te bieden.</p> <p>Een vetweefselconcentratie cefazoline &gt; 8 µg/gram werd als drempelwaarde beschouwd aangezien daarmee voldoende dekking aan <i>Staph aureus</i>, <i>Staph epidermis</i> en <i>E. coli</i> geboden kan worden.</p> |

| Overig                                                                                                                                                                                        | BMI / kg                                                                                       | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grégoire M <i>et al.</i><br>Prophylactic cefazolin concentrations in morbidly obese patients undergoing sleeve gastrectomy: do we achieve targets? Int J Antimicrob Agents. 2018;52(1):28-34. | Morbide obesen (n=117)<br>BMI $46,95 \pm 5,39$ kg/m <sup>2</sup> , TBW<br>129,9 $\pm$ 17,63 kg | <p>De patiënten kregen 4 gram cefazoline intraveneus <math>\pm</math> 30 minuten voor de ingreep. Biopten van het vetweefsel werden afgenomen bij incisie en bij het sluiten van de wond. Bloedsamples werden afgenomen bij incisie, na 15 min, 30 min, 60 min en bij het sluiten van de wond.</p> <p>Er is een populatie PK model van de data in vetweefsel en plasma ontwikkeld. Dit is gebruikt voor doseeradviezen.</p> <p>Cefazoline 4 gram biedt gedurende 2 uur bescherming tegen micro-</p> | <p><b>Opmerkingen KNMP:</b><br/>In dit model is rekening gehouden met de nierfunctie.</p> <p>Bij metingen in een biopt wordt geen rekening gehouden met intra- en extracellulaire concentraties, waardoor er mogelijk een onderschatting is van de extracellulaire concentratie van cefazoline.</p> |

|                                                                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                   |                                                                                      | organismen met MIC $\leq$ 2mg/L (PTA>90%).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Chen X <i>et al.</i> Optimal Cefazolin Prophylactic Dosing for Bariatric Surgery: No Need for Higher Doses or Intraoperative Redosing. <i>Obes Surg.</i> 2017;27(3):626-629.                      | Obesen (n=37; 30 LSG, 7 RYGB) BMI $46 \pm 8$ kg/m <sup>2</sup> , TBW $127 \pm 29$ kg | <p>De patiënten kregen 2 gram cefazoline intraveneus toegediend, 3-5 min voor de ingreep. Bloed- en weefselsamples werden <math>\pm</math> 15 minuten na toediening van cefazoline en vlak voor het sluiten van de incisie afgenomen. Dit was gemiddeld na 90 min bij een sleeve, na 128 min bij een sleeve met aanvullende ingrepen en na 177 min bij RYGB.</p> <p>De penetratie van cefazoline in het vetweefsel was slechts 6-8% van de serumwaardes. Echter, zowel de bloed- als vetweefselconcentraties lagen <math>&gt;</math> MIC<sub>90</sub> van 1mg/L gedurende de ingreep. Er zijn geen wondinfecties of bijwerkingen opgetreden bij de patiënten.</p> | <p><b>Opmerkingen KNMP:</b><br/>In 81% van de operaties betrof het een LSG en in 19% RYGB. De gemiddelde duur van LSG was <math>90 \pm 24</math> min en van RYGB <math>177 \pm 39</math> min.</p> <p>Bij metingen in een biopt wordt geen rekening gehouden met intra- en extracellulaire concentraties</p> <p>Chen <i>et al.</i> concludeerden dat een dosis van 2 gram cefazoline intraveneus gedurende minimaal 4 uur beschermt tegen micro-organismen met MIC <math>\leq</math> 1mg/L.</p> <p>Aangezien cefazoline wateroplosbaar is (Vd = 0,2L/kg), is penetratie naar vetweefsel niet Vd en niet dosisafhankelijk. Extreem hoge doses (3g of 4g) zijn daarom onnodig.</p> |
| Koshida R <i>et al.</i> Prediction of the distribution volumes of cefazolin and tobramycin in obese children based on physiological pharmacokinetic concepts. <i>Pharm Res.</i> 1989;6(6):486-91. | Obese kinderen (n=5)                                                                 | <p>De kinderen kregen 25 mg/kg cefazoline intraveneus met een inlooptijd van 30 min. De resultaten werden vergeleken met de resultaten van kinderen met een normaal gewicht.</p> <p>Er was geen verschil in het Vd per kg TBW op steady state, de klaring per kg TBW en de t<sub>0,5</sub> tussen kinderen met obesitas en kinderen met een normaal gewicht.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>De gegevens van de kinderen met een normaal gewicht (n=6) zijn verkregen uit een eerdere studie.</p> <p>Koshida <i>et al.</i> concluderen dat de dosis cefazoline bij kinderen met obesitas gebaseerd moet worden op het TBW.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Kralingen S. <i>et al.</i> Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2011;67:985–992.                                             | Obesen (n=20) TBW $151 \pm 35$ kg                                                    | <p>Bij 100% van de patiënten was de serumconcentratie ongebonden cefazoline <math>&gt;</math> 1 mg/L vier uur na een gift cefazoline 2 gram intraveneus.</p> <p>Op basis van de metingen zou na vier uur een herhaalgift cefazoline gegeven moeten worden om boven de serumconcentratie cefazoline <math>&gt;</math> 1 mg/L te blijven.</p> <p>Het verdelingsvolume toonde een sterke correlatie met het totaal lichaamsgewicht (r =0,781; p&lt;0,001).</p> <p>De klaring van cefazoline was 4,2 L/h <math>\pm</math> 1,0 en toonde een negatieve correlatie met leeftijd (p=0,003).</p>                                                                          | <p>In deze studie is de totale en vrije serumconcentratie cefazoline gemeten. De serumconcentratie cefazoline 1 mg/L werd als drempelwaarde beschouwd omdat dit correspondeert met een MIC<sub>90</sub> van methicilline-gevoelige S. aureus-isolaten in Europa.</p> <p>In deze studie ontbreekt de meting van de concentratie ongebonden cefazoline in de interstitiële vloeistof wat als de gouden standaard gezien kan worden.</p> <p>Uitgangspunt MIC<sub>90</sub> <math>\leq</math> 1mg/L.</p>                                                                                                                                                                             |
| Koopman E. <i>et al.</i> End-of- Procedure cefazolin concentrations after administration for prevention of surgical-site infection. <i>Am J</i>                                                   | Niet obesen (n = 46) BMI $30 \pm 8$ kg/m <sup>2</sup> , TBW $88 \pm 27$ kg           | <p>De serumconcentratie cefazoline is gemeten 15 minuten na sluiten van de wond.</p> <p>De gemiddelde serumconcentratie cefazoline was <math>8,1 \pm 5,3</math> mg/L (range</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | In deze studie is de totale serumconcentratie cefazoline gemeten. Van de 57 geïncludeerde patiënten zijn er 46 patiënten meegenomen in de farmacokinetische analyse. Op                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |



|                                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Health-Syst Pharm<br>2007;64:1927-1934.   |  | <p>0,22-23,2) na een gift van 1 gram (en bij twee patiënten 2 gram), gemeten over een periode van gemiddeld <math>2,1 \pm 2</math> uur (range 0,2 - 9 uur)</p> <p>Bij 10 (22%) van de patiënten was na een gift cefazoline 1 gram (en bij twee patiënten 2 gram) de serumconcentratie ongebonden cefazoline <math>&lt; 4</math> mg/L binnen 15 minuten na het sluiten van de wond.</p> | <p>twee patiënten na kregen zij cefazoline 1 gram. De andere twee patiënten ontvingen cefazoline 2 gram waarbij één patiënt deze cefazoline 2 gram verdeeld over twee doses ontving.</p> <p>De serumspiegels zijn binnen 15 min voor het sluiten van de wond afgenomen. De operatieduur varieerde sterk van 0,2 uur tot 9 uur.</p> <p>Op basis van 83% eiwitbinding is deze serumconcentratie geëxtrapoleerd naar de ongebonden concentratie cefazoline. Overigens is bekend dat de eiwitbinding niet constant maar afhankelijk is van de concentratie en verzadigbaar is.</p> <p>De serumconcentratie ongebonden cefazoline 4 mg/L werd als drempelwaarde beschouwd, omdat dit zou corresponderen met een MIC<sub>90</sub> van methicilline-gevoelige <i>S. aureus</i>-isolaten.</p> <p>In deze studie ontbreekt de meting van de concentratie ongebonden cefazoline in de interstitiële vloeistof wat als de gouden standaard gezien kan worden.</p> |
| SmPC Kefzol pdr voor injectie, 30-01-2019 |  | Geen informatie over obesitas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### Opmerkingen

- De interstitiële vloeistof van het subcutane weefsel kan gezien worden als de plaats van werking voor antibiotica die als profylaxe bij operaties worden toegediend ter voorkoming van wondinfecties omdat alleen de ongebonden concentraties, die zich buiten de cellen bevinden (in de interstitiële vloeistof), bijdragen aan de antibacteriële werking. Met microdialyse kunnen deze (ungebonden) antibioticumconcentraties in de interstitiële vloeistof gemeten worden.
- Vetweefselconcentraties gemeten in bipten dienen van minder waarde te worden gezien ten opzichte van de metingen in de interstitiële vloeistof verkregen door middel van microdialysetechnieken in het subcutane weefsel. Bij weefselbiptmetingen wordt het biopt integraal verwerkt en opgelost waarna de concentratie in die oplossing wordt gemeten, met als gevolg dat niet duidelijk is of het antibioticum in gebonden of ongebonden vorm en wel intra of extracellulair zat. Alleen ongebonden antibioticumconcentraties kunnen verantwoordelijk gehouden worden voor een effect.
- Bij de interpretatie van de resultaten van deze artikelen is het van belang dat de MIC (minimaal inhibitoire concentratie, drempelwaarde) die toepasbaar is voor de situatie in Nederland in gedachten wordt gehouden. In Nederland wordt een MIC<sub>90</sub> van 2 mg/L aangehouden anno 2019 (Bron SWAB).
- In de studie van Brill *et al.* (2014) bleek een profylaxe dosering van 2 gram een waarschijnlijkheid te hebben van 96% om na 4 uur  $> 2$  mg/L te zitten. Echter, in de studie van Palma *et al.* (2018) werd bij deze dosering een lagere target (PTA = 89%). Een dosering van 3 gram cefazoline had een waarschijnlijkheid van 97,9% om na 4 uur  $> 2$  mg/L te zitten. Aangezien het beide kleine studies betreft is veiligheidsgehalve gekozen voor een dosering van 3 gram (bij een MIC target van 2 mg/L).

Echter, uit twee studies naar harde eindpunten blijkt 3 gram cefazoline niet effectiever te zijn dan 2 gram bij morbide obesen, hoewel er kanttekeningen te plaatste zijn bij 1 van deze studies. In de studie van Peppard *et al.* (2017) hadden de patiënten die 2 gram cefazoline kregen namelijk een significant lagere BMI (gem. BMI 36,4) dan de patiënten die 3 gram cefazoline kregen (gem. BMI 40,1).

Overige richtlijnen:

- De *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) adviseert 2 gram cefazoline voor de operatie en een tweede dosis na 4 uur bij patiënten die >80 kg wegen en een tweede dosis van 3 gram na 4 uur bij patiënten >120 kg.
- De *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* (SFAR) adviseert 4 gram cefazoline voor de operatie, gevolgd door een tweede dosis na 2-4 uur.
- De SWAB adviseert 3 gram cefazoline bij patiënten met een BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>. Dit is gebaseerd op de studie van Brill *et al.*, waaruit blijkt dat een eenmalige dosis van 2 gram en een target MIC (*S. aureus*) van 2 mg/L een waarschijnlijkheid heeft van 96% om na 240 min deze concentratie in het subcutane weefsel te behalen.

|                      | Wijziging kinetiek | Actie | Datum      |
|----------------------|--------------------|-------|------------|
| Beslissing werkgroep | Ja                 | Ja    | 14-10-2019 |