

ABW, adjusted body weight; BMI, body mass index; FW, fat weight (gewicht van vetweefsel); IBW, ideal body weight; MO, morbid obesity; TBW, total body weight; TDM, therapeutic dose monitoring; Vd, verdelingsvolume

CONCLUSIE

Bij patiënten met morbid obesity kan het verdelingsvolume en de klaring van amikacine zijn toegenomen ten opzichte van niet-obese patiënten. Daarnaast is er een positieve correlatie gevonden tussen het gewicht van het vetweefsel en het verdelingsvolume. De halfwaardetijd lijkt echter onveranderd.

De werkgroep adviseert voor amikacine het doseernormogram toe te passen dat is ontwikkeld voor gentamicine en tobramycine. Hierbij wordt verondersteld dat de kinetiek tussen amikacine, gentamicine en tobramycine vergelijkbaar is.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Mogelijk vindt bij patiënten met morbid obesity meer verdeling van amikacine naar het perifere component plaats, dan bij niet-obese patiënten.

In andere populaties, zoals bij kinderen, is een vergelijkbare farmacokinetiek tussen amikacine, en gentamicine en tobramycine aangetoond. [1][2]

1. A neonatal amikacin covariate model can be used to predict ontogeny of other drugs eliminated through glomerular filtration in neonates. De Cock RF, Allegaert K, Sherwin CM, Nielsen EI, de Hoog M, van den Anker JN, Danhof M, Knibbe CA. Pharm Res. 2014 Mar;31(3):754-67. doi: 10.1007/s11095-013-1197-y. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24065592
2. Simultaneous pharmacokinetic modeling of gentamicin, tobramycin and vancomycin clearance from neonates to adults: towards a semi-physiological function for maturation in glomerular filtration. De Cock RF, Allegaert K, Brussee JM, Sherwin CM, Mulla H, de Hoog M, van den Anker JN, Danhof M, Knibbe CA. Pharm Res. 2014 Oct;31(10):2643-54. doi: 10.1007/s11095-014-1361-z. Epub 2014 May 2. PMID: 24789450

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP															
Bauer, LA <i>et al.</i> Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. European journal of clinical pharmacology. 1983;24: 643-7. Retrospectieve studie	3	Morbide obesen (n = 8) TBW = 147,3±16,3 kg Niet-obesen (n = 8) TBW = 72,4±4,2 kg	Retrospectieve studie waarin patiënten met MO werden gematcht aan niet-obesen o.b.v. leeftijd, geslacht, ideal body weight (IBW), serumcreatinine en type infectie. Farmacokinetische parameters werden bepaald o.b.v. een 1-compartmentmodel. <table><tr><th>Para-meter</th><th>MO</th><th>Niet-obees</th></tr><tr><td>T1/2 (h)</td><td>2,0±0,4</td><td>2,2±0,3</td></tr><tr><td>V (l/kg TBW)*</td><td>0,18±0,02</td><td>0,26±0,03</td></tr><tr><td>V (l/kg IBW)**</td><td>0,44±0,09</td><td>0,26±0,03</td></tr><tr><td>Cl (ml/min /kg TBW)*</td><td>1,07±0,26</td><td>1,37±0,30</td></tr></table> * p <0,01; ** p <0,05 De benodigde dosering om adequate piek- en dalspiegels te bereiken was 1970 mg/dag voor MO en 1420 mg/dag voor niet-obesen (p <0,005). De correctiefactor om het verdelingsvolume o.b.v. IBW te	Para-meter	MO	Niet-obees	T1/2 (h)	2,0±0,4	2,2±0,3	V (l/kg TBW)*	0,18±0,02	0,26±0,03	V (l/kg IBW)**	0,44±0,09	0,26±0,03	Cl (ml/min /kg TBW)*	1,07±0,26	1,37±0,30	• De gewenste steady-state piekspiegel was 20-30 µg/ml en de steady-state dalspiegel moest < 5 µg/ml zijn. Volgens de TDM-monografie wordt in Nederland over het algemeen naar een piekspiegel van 45-60 mg/l gestreefd. De dalspiegel komt wel overeen. • De bevindingen voor amikacine zijn vergelijkbaar met de andere aminoglycosiden (tobramycine, gentamicine). • Er was sprake van multi-dose regimes. • Het voorgestelde regime is op basis van adjusted bodyweight (ABW).
Para-meter	MO	Niet-obees																	
T1/2 (h)	2,0±0,4	2,2±0,3																	
V (l/kg TBW)*	0,18±0,02	0,26±0,03																	
V (l/kg IBW)**	0,44±0,09	0,26±0,03																	
Cl (ml/min /kg TBW)*	1,07±0,26	1,37±0,30																	

			normaliseren was $0,4 \times$ het gewicht van vetweefsel (FW). Opmerkingen auteurs De initiële oplaaddosis zou gebaseerd moeten zijn op IBW + $(0,4 \times \text{FW})$. Aangezien de halfwaardetijd onveranderd is, hoeft het doseerinterval niet te worden aangepast.	
--	--	--	---	--

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Bauer LA et al. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. Am. J. Hosp. Pharm. 1980;37(4):519-522 Prospectieve studie	Gemiddeld gewicht = $166,5 \pm 36,9$ kg	Prospectieve farmacokinetische studie om het schijnbaar verdelingsvolume (V_d) van amikacine bij morbide obese patiënten te bepalen. Daarnaast is gekeken welke correctiefactor moet worden toegepast om het verdelingsvolume (V_{area}) te normaliseren naar $0,26$ l/kg. Deze correctiefactor is de fractie vetweefsel die bij het 'ideal bodyweight' (IBW) moet worden opgeteld. MO werd gedefinieerd als $(\text{TBW}-\text{IBW})/\text{IBW} > 0,95$. Het gewicht van vetweefsel (FW) = $\text{TBW}-\text{IBW}$. Zeven patiënten, die een gastric bypass hadden ondergaan, werden geïncubeerd en ontvingen eenmalig 1250 mg amikacine. Spiegels werden gedurende 8 uur bepaald. Alle patiënten hadden een adequate nierfunctie. V_{area} werd berekend o.b.v. een twee-compartimentenmodel en was gemiddeld $0,42 \pm 0,10$ l/kg IBW en $0,17 \pm 0,02$ l/kg TBW. De correctiefactor om V_{area} te normaliseren naar $0,26$ l/kg IBW was $0,38 \pm 0,18$. Voor zowel V_{area} als V_2 werd een positieve correlatie gevonden met het gewicht van het vetweefsel. Conclusie auteurs Bij het berekenen van de oplaaddosis amikacine bij MO kan het best worden gerekend met $V_{\text{area}} = 0,26 \times (\text{IBW} + 0,38 \times \text{FW})$.	- De auteurs gaan bij obesen uit van een dosering o.b.v. IBW en niet van ABW. $\text{ABW} = \text{IBW} + 0,4 \times (\text{TBW} - \text{IBW})$ - Patiënten hebben bariatrische chirurgie ondergaan. Bij parenterale toediening wordt er echter geen invloed van de bariatrische chirurgie verwacht.
Serna-Romero O et al. Effect of patient body weight on the pharmacokinetic behaviour of amikacin. Euro. J. Hosp. Pharm. Sci. Pra. 2023;30:A57-A58 Conference abstract	Normaal gewicht: BMI <30 kg/m² Obees: BMI >30 kg/m²	Retrospectieve studie om de farmacokinetische parameters van amikacine bij gehospitaliseerde te bepalen. Gegevens werden verzameld van patiënten behandeld tussen januari en augustus 2022. Patiënten met een glomerulaire filtratie ratio <30 ml/min werden geëxcludeerd. De parameters werden berekend m.b.v. MwPharm o.b.v. een een-compartimentsmodel. Er werden 42 patiënten geïncubeerd (52% vrouw), waarbij 156 amikacinespiegels waren bepaald. Hiervan waren er 59% met een normaal gewicht en 41% obees. Klaring bij obesen was $2,67 \pm 1,41$ L/h en $1,92 \pm 1,04$ L/h bij normaal gewicht ($P =$	Het is onbekend of er morbide obesen zaten in de groep met obese patiënten. Morbide obesitas is gedefinieerd als een BMI van 40 kg/m² of meer, de groep obesen had een BMI van 30 kg/m² of meer.

		0,04). Het verdelingsvolume verschilde niet significant en was $0,314 \pm 0,068$ L/kg voor obesen en $0,28 \pm 0,034$ L/kg voor normaal gewicht.	
Taccone FS et al. The impact of body weight on optimal dosing of amikacin in patients with severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2009;35:S266 Conference abstract		In deze studie ontvingen patiënten met sepsis of septische shock 25 mg/kg amikacine, gebaseerd op TBW. Spiegel werd gedurende 24 uur bepaald en farmacokinetische parameters berekend. O.b.v. deze parameters werd een voorspelling voor BMI >30 kg/m ² gedaan o.b.v. 25 mg/kg gebaseerd op IBW + 0,4 (TBW – IBW). Een adequate piekspiegel was een spiegel >64 mg/ml. Met 25 mg/kg TBW hadden 8/9 patiënten met BMI >30 een adequate piekspiegel. De berekende piekspiegel o.b.v. gecorrigeerd lichaamsgewicht was in 6/9 patiënten met BMI >30 adequaat.	• Patiënten met morbide obesitas (BMI >40 kg/m²) werden geëxcludeerd. • Patiënten met sepsis/septische shock hebben veelal een hoger verdelingsvolume en daardoor mogelijk een hogere dosering nodig.
Malone M. Altered Drug Disposition in Obesity and after Bariatric Surgery. Nutr. Clin. Prac. 2003;18(2):131-135 Review	Obesen: gewicht $132 \pm 21,5$ kg	In deze review worden kort de resultaten van Blouin et al. (1985) besproken (geen full-tekst artikel of abstract gevonden). De farmacokinetische parameters werden vergeleken tussen 8 niet-obesen en 5 obesen die bariatrische chirurgie ondergingen. Klaring was respectievelijk $131,2 \pm 19,6$ versus $83,2 \pm 12,5$ ml/min voor obesen en niet-obesen. Het verdelingsvolume was $20 \pm 2,9$ l voor obesen en $11,6 \pm 2,0$ l voor niet-obesen. De terminale halfwaardetijd was vergelijkbaar in beide groepen. Blouin et al concluderen dat er hogere doses amikacine nodig zijn bij MO. Blouin R et al. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients undergoing gastric-bypass surgery. CLIN. PHARM. 1985;4(1):70-72	Het is onbekend op welke manier amikacine werd gedoseerd.
Amikacine Hospira 500 mg/2ml (19-07-2023)		Geen informatie over (morbide) obesitas	

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	03-10-2023