

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: fenytoïne

8360

ABW, adjusted body weight; BMI, body mass index; CL, klaring; IBW, ideal body weight; IQR, interkwartiel range; T_{1/2}, halfwaardetijd; TBW, total body weight; TDM, therapeutic drug monitoring; V_d, verdelingsvolume

CONCLUSIE

Op basis van het beschikbare onderzoek kan bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² een intraveneuze oplaaddosis van 15-20 mg/kg op basis van totaal lichaamsgewicht worden gegeven. Dit leidt in de meeste gevallen tot (vrije) fenytoïneconcentraties in de therapeutische range. In de gevallen waar concentraties in de supratherapeutische range werden gezien, ging dit niet gepaard met een verhoogd risico op bijwerkingen. Een intraveneuze oplaaddosis wordt gegeven om een status epilepticus of hartritmestoornissen te couperen. Het is hierbij van belang om snel een therapeutische concentratie te bereiken.

Er zijn geen gegevens over de toepassing van oraal fenytoïne bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². Vanwege de niet-lineaire kinetiek van fenytoïne wordt de onderhoudsdosering over het algemeen met kleine stappen op geleide van het effect en de plasmaconcentratie verhoogd. Er is daarom geen actie nodig bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m².

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² lijkt op basis van één farmacokinetisch onderzoek het verdelingsvolume (84 L versus 40 L) en de halfwaardetijd (19,9 uur versus 12,0 uur) toegenomen ten opzichte van patiënten zonder obesitas (Abernethy et al 1985). Op basis van deze gegevens adviseren de auteurs om voor intraveneuze oplaaddoses te corrigeren voor het gewicht met behulp van de volgende vergelijking: IBW + 1,33 x (TBW-IBW), waarbij TBW het totaal lichaamsgewicht en IBW het ideaal lichaamsgewicht is.

Uit verschillende retrospectieve onderzoeken blijkt echter dat een intraveneuze oplaaddosis in de range van 14,2-18 mg/kg op basis van TBW veelal leidt tot (vrije) fenytoïneconcentraties in het therapeutisch gebied (DasGupta et al 2019, Holder et al 2019, Clark et al 2017). Dit wordt ondersteund door verschillende retrospectieve onderzoeken, die alleen nog als conference abstract zijn gepubliceerd (1-3). Obese patiënten die een oplaaddosis van < 15 mg/kg TBW ontvingen, hadden een lagere fenytoïneconcentratie dan obese patiënten die een oplaaddosis van ≥ 15 mg/kg TBW kregen (Holder et al 2019). In beide gevallen lag de gemiddelde fenytoïneconcentratie nog binnen de therapeutische range van 8-20 mg/l (TDM-monografie Fenytoïne).

Keats et al lieten in hun retrospectieve studie zijn dat een intraveneuze oplaaddosis van 20 mg/kg op basis van adjusted bodyweight (ABW) bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² in meer dan 90% van de gevallen leidt tot fenytoïneconcentraties in de gestelde therapeutische range van 10-20 mg/l. De vrije fenytoïneconcentratie is in dit onderzoek echter niet bepaald.

1. Galloway C et al. Evaluation of iv phenytoin/fosphenytoin loading doses in obese patients. Crit Car Med. 2018;46(1):379
2. Yanase LR et al. Phenytoin Dosing Adjustment for Obesity may not be Necessary. Neurocrit Care. 2016;25:S1-S310
3. Peters D et al. Impact of obesity on fosphenytoin concentrations after a loading dose for patients in status epilepticus. J Am Coll Clin Pharm. 2019. DOI: 10.1002/jac5.1204

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
DasGupta R et al. Evaluation of Intravenous Phenytoin and Fosphenytoin Loading Doses: Influence of Obesity and Sex. Ann Pharmacother. 2019;53(5):458-463 Retrospectief cohortonderzoek	3	Obees (n = 54) Mediane TBW = 104,2 kg (IQR 85,4-130,0) Mediane BMI = 35,9 kg/m ² (IQR 32,5-39,9) Niet	Retrospectief onderzoek naar de invloed van obesitas en geslacht op de vrije fenytoïneconcentratie na een oplaaddosis. Volwassen patiënten werden geïnccludeerd als ze een oplaaddosis van ≥ 10 mg/kg fenytoïne-equivalenten hadden ontvangen en voorafgaand geen (fos)fenytoïne gebruikten of een niet-detecteerbare spiegel hadden. Verder moest er binnen 1-6 uur na de oplaaddosis een vrije fenytoïneconcentratie bepaald	• Niet duidelijk gedefinieerd wat het criterium voor obesitas was. Waarschijnlijk was dit BMI ≥ 30 kg/m². • De indicatie van (fos)fenytoïne is niet vermeld. • Het merendeel van de patiënten werd behandeld met fosfenytoïne (n = 137), een prodrug van fenytoïne. De halfwaardetijd van fosfenytoïne is 15 minuten. • Het is onbekend hoeveel patiënten een BMI ≥ 40

		obees (n = 141) Mediane TBW = 68,0 kg (IQR 58,1-79,1) Mediane BMI = 23,2 kg/m² (IQR 21,2-25,8)	zijn. Voor de obese groep werd post hoc berekend wat hun oplaaddosis zou zijn volgens de formule van Abernethy et al: 14 mg/kg (IBW) + 19 mg/kg (TBW – IBW). De mediane dosis voor obese patiënten was hoger dan voor niet obese patiënten (1700 mg [IQR 1517-2000 mg] vs. 1270 mg [IQR 1000-1490 mg], P < 0,001). De dosis per kg TBW was juist lager voor de obese patiënten (17 mg/kg [IQR 14,9-20,0 mg/kg] vs. 20 mg/kg [18,6-20,0 mg/kg], P < 0,001). Er was geen verschil in vrije fenytoïneconcentratie tussen beide groepen, zie hieronder. <table><tr><th></th><th>Obees</th><th>Niet obees</th></tr><tr><td>Vrije concentratie mcg/mL</td><td>1,7 (1,4-2,0)</td><td>1,8 (1,5-2,1)</td></tr><tr><td>Range, n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td><1 mcg/mL</td><td>3 (5,6)</td><td>8 (5,7)</td></tr><tr><td>1-2 mcg/mL</td><td>38 (70,1)</td><td>92 (65,2)</td></tr><tr><td>>2 mcg/mL</td><td>13 (24,1)</td><td>41 (29,1)</td></tr></table> Niet obese mannen waren zwaarder dan niet obese vrouwen (70,3 kg [IQR 60-83,3 kg] vs. 61,5 kg [IQR 55,0-77,7], P < 0,001) en kregen een hogere oplaaddosis (1320 mg [IQR 1030-1600] vs. 1200 [IQR 1000-1360], P = 0,012). De oplaaddosis per kg TBW was voor beide groepen 20,0 mg/kg. Obese mannen waren ook zwaarder dan obese vrouwen (116,9 kg [IQR 102,1-132,5] vs. 90,0 kg [IQR 78,2-106,6], P < 0,001), maar de oplaaddosis verschilde niet significant (2000 mg [IQR 1590-2070] vs. 1580 mg [IQR 1510-1900], P = 0,26). Wel was de oplaaddosis per kg TBW lager voor obese mannen dan voor obese vrouwen (15,0 mg/kg [IQR 14,0-19,2] vs. 19,9 mg/kg [IQR 15,0-20,0], P = 0,008). De vrije fenytoïneconcentratie verschilde niet tussen beide groepen (1,6 mcg/mL [IQR		Obees	Niet obees	Vrije concentratie mcg/mL	1,7 (1,4-2,0)	1,8 (1,5-2,1)	Range, n (%)			<1 mcg/mL	3 (5,6)	8 (5,7)	1-2 mcg/mL	38 (70,1)	92 (65,2)	>2 mcg/mL	13 (24,1)	41 (29,1)	kg/m² hadden. • Er is niet gekeken naar interacterende medicatie. • Obese mannen kregen een mediane dosering van 2000 mg. Mogelijk werd dit door voorschrijvers als maximumdosis beschouwd, hoewel dit niet in de protocollen stond vermeld.
	Obees	Niet obees																				
Vrije concentratie mcg/mL	1,7 (1,4-2,0)	1,8 (1,5-2,1)																				
Range, n (%)																						
<1 mcg/mL	3 (5,6)	8 (5,7)																				
1-2 mcg/mL	38 (70,1)	92 (65,2)																				
>2 mcg/mL	13 (24,1)	41 (29,1)																				

			1,2-2,1] vs. 1,7 mcg/mL [IQR 1,4-2,0], P = 0,24). De oplaaddosis voor obese patiënten verschilde niet significant van de berekende dosis met de formule o.b.v. IBW (1637 mg vs. 1700 mg, P = 0,14). De berekende dosering zou per kg TBW voor mannen ook hetzelfde uitkomen (15 mg/kg toegediend vs. 15,8 mg/kg berekend, P = 0,87). Voor vrouwen was de berekende dosis lager dan de toegediende dosis (16 mg/kg berekend vs. 19,9 mg/kg toegediend, P = 0,008). Conclusie auteurs: Obese mannen hebben een oplaaddosis van tenminste 15 mg/kg TBW nodig en obese vrouwen tenminste 20 mg/kg TBW.	
Holder MC et al. Assessment of dose capping in phenytoin loading practices in the emergency department and the impact of an emergency medicine pharmacist. J Am Coll Clin Pharm. 2019;2:633–637 Retrospectief cohortonderzoek	3	≥ 100 kg (n = 42) TBW = 119,9 ± 19,7 kg BMI = 38,7 ± 8,6 kg/m² < 100 kg (n = 75) TBW = 81,7 ± 12,5 kg BMI = 29,5 ± 4,1 kg/m²	In dit retrospectief cohortonderzoek is de oplaaddosis en gemeten fenytoïneconcentratie vergeleken tussen volwassen patiënten met een TBW < 100 kg en een TBW ≥ 100 kg die een oplaaddosis (fos)fenytoïne kregen op de spoedeisende hulp. De gemeten fenytoïneconcentratie werd aangepast o.b.v. de Sheiner-Tozer vergelijking, omdat de vrije fractie fenytoïne niet bepaald kon worden. BMI, lengte en gewicht waren groter in de groep ≥ 100 kg (P = 0,001). De oplaaddosis was hoger in de groep ≥ 100 kg dan in de groep < 100 kg (1897.6 ± 345.2 mg vs. 1520.3 ± 325.6 mg; P = 0,001). De oplaaddosis per kg TBW was juist lager in de groep ≥ 100 kg (16.0 ± 2.9 mg/kg vs. 18.6 ± 3.1 mg/kg; P = 0,001). In beide groepen bereikten evenveel patiënten de therapeutische range van 10-20 mcg/mL (64,3% bij ≥ 100 kg en 66,7% bij < 100 kg; P = 0,795). Dit veranderde niet na correctie met de Sheiner-Tozer vergelijking. De fenytoïneconcentratie was 15.1 ± 5.2 mcg/mL bij ≥ 100 kg en 16.0 ± 5.1 mcg/mL bij < 100 kg (P =	• De BMI van de controlegroep was vrij hoog, waardoor dit geen vergelijking is met patiënten met een normaal gewicht. • Er zaten significant meer mannen in de groep ≥ 100 kg (59,5% vs 29,3%, P = 0,001). • De vrije fractie is niet bepaald. De Sheiner-Tozer vergelijking is gebruikt om te corrigeren voor eventueel hypoalbuminemie en daarmee veranderde eiwitbinding van fenytoïne. • Het merendeel van de patiënten (81/117) werd behandeld met fosfenytoïne, een prodrug van fenytoïne. De halfwaardetijd van fosfenytoïne is 15 minuten.

			0,374). Patiënten ≥ 100 kg hadden wel vaker een oplaaddosis van < 15 mg/kg en deze patiënten hadden een lagere fenytoïnespiegel dan de patiënten ≥ 100 kg met een oplaaddosis $\geq 15,0$ mg/kg (11.5 ± 3.0 mcg/mL vs. 16.5 ± 5.3 mcg/mL; $P = 0,003$). Conclusies auteurs De auteurs waarschuwen dat een absolute bovengrens aan oplaaddosis mogelijk kan leiden tot significant lagere fenytoïneconcentraties. Ze geven aan dat overwogen moet worden om op TBW te doseren, zonder afkapwaarde.	
Clark SL et al. IV fosphenytoin in obese patients: Dosing strategies, safety, and efficacy. Neurol Clin Pract. 2017;7(1):45-52 Retrospectief cohortonderzoek	3	Mediane BMI gehele cohort = $26,9$ kg/m² (IQR 23,9-31,6)	In dit retrospectieve cohortonderzoek werd de invloed van obesitas onderzocht op de oplaaddosis, veiligheid en effectiviteit van intraveneus fosfenytoïne bij volwassen patiënten. Patiënten werden onderverdeeld o.b.v. BMI: obees (≥ 30 kg/m²) of niet obees (< 30 kg/m²). Fenytoïneconcentratie werd binnen 1-24 uur na toediening bepaald. In totaal werden er 410 patiënten geïnccludeerd, waarvan 280 niet obees en 130 obees. De mediane oplaaddosis was gelijk in beide groepen (19 mg/kg [IQR 15-20] voor niet obees vs. 18 mg/kg [IQR 16-20] voor obees; $p = 0,09$). De mediane fenytoïneconcentratie was lager voor obesen dan voor niet obesen ($15,7$ mcg/mL [IQR 12,8-18,9] vs. $17,3$ mcg/mL [IQR 13,7-20,9]; $p = 0,002$). Dit gold niet voor de vrije fenytoïneconcentratie, die werd bepaald voor 331 patiënten ($2,1$ mcg/mL [IQR 1,7-2,5] vs. 2 mcg/mL [IQR 1,7-2,5]; $p = 0,26$). Slechts 6,1% van de patiënten had een supratherapeutische concentratie. Nystagmus kwam vaker voor bij de niet obesen dan bij de obesen ($11,1\%$ vs. $4,6\%$; $p = 0,03$). Hypotensie was de meest voorkomende bijwerking, maar kwam even vaak voor bij niet obesen als	• Gewicht en BMI is niet weergegeven voor de afzonderlijke cohorten. • Alle patiënten werden behandeld met fosfenytoïne, een prodrug van fenytoïne. De halfwaardetijd van fosfenytoïne is 15 minuten.

			bij obesen (37,1% vs. 43,1%; p = 0,25). Hoewel niet statistisch significant, leken obese patiënten vaker een tweede anti-epilepticum nodig te hebben dan niet obese patiënten (31% vs. 23%, p = 0,07). Obese patiënt verbleven langer in het ziekenhuis dan niet obese patiënten (mediaan 8 dagen [IQR 4-24] vs. 7 dagen [IQR 4-15]; p = 0,02). Mortaliteit in het ziekenhuis was vergelijkbaar tussen beide groepen (HR 1,63, p = 0,11). Conclusies auteurs Doseren op lichaamsgewicht (TBW) resulteerde voor obese patiënten niet in andere behandelresultaten dan voor niet obese patiënten.													
Abernethy DR, Greenblatt DJ. Phenytoin disposition in obesity. Determination of loading dose. Arch Neurol. 1985;42(5):468-71 Prospectief farmacokinetisch onderzoek Alleen abstract beschikbaar	3	Obees (n =14) Gewicht = 124 kg Niet obees (n = 8) Gewicht = 67 kg	Patiënten ontvingen 300 mg fenytoïne in een 10 minuten durend infuus. Obese patiënten hadden een TBW van 178% van het IBW. Niet obese patiënten hadden een TBW van 92% van het IBW. <table><tr><td></td><td>Obees</td><td>Niet obees</td></tr><tr><td>T1/2 (u)</td><td>19,9</td><td>12,0</td></tr><tr><td>CL (mL/min)</td><td>59</td><td>39</td></tr><tr><td>Vd (L)</td><td>84</td><td>40</td></tr></table> Conclusie auteurs De toename in halfwaardetijd (t1/2) wordt grotendeels verklaard door de toename in verdelingsvolume (Vd). Obese patiënten moeten een oplaaddosis krijgen o.b.v. IBW + 1,33 x (TBW-IBW).		Obees	Niet obees	T1/2 (u)	19,9	12,0	CL (mL/min)	59	39	Vd (L)	84	40	De toegediende dosering zit in het subtherapeutische gebied. De klaring en halfwaardetijd zijn in steady-state condities afhankelijk van de serumconcentratie vanwege verzadigingskinetiek.
	Obees	Niet obees														
T1/2 (u)	19,9	12,0														
CL (mL/min)	59	39														
Vd (L)	84	40														

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Keats K et al. Evaluation of phenytoin loading doses in overweight patients using actual versus adjusted body weight. Epilepsy Behav. 2022;134:108833 Retrospectief cohortonderzoek	ABW-groep (n = 128) TBW = 96,2 ± 19,7 kg BMI = 33,8 ± 6,8 kg/m² TBW-groep (n = 67) TBW = 91,2 ± 14,1 kg	In dit retrospectieve cohortonderzoek werden patiënten geïnccludeerd met een totaal lichaamsgewicht (TBW) dat tenminste 120% van het ideaal lichaamsgewicht (IBW) was, die een oplaaddosis (fos)fenytoïne van minimaal 10 mg/kg TBW hadden ontvangen en bij wie binnen 6 uur een spiegel was bepaald. Volwassen patiënten werden in twee groepen verdeeld, op basis van een post hoc berekening van de oplaaddosis. Dosis/ABW en dosis/TBW werden vergeleken en afhankelijk van	- De indicatie van (fos)fenytoïne is niet vermeld. - De creatinineklaring werd geschat a.h.v. Cockcroft & Gault met TBW. Dit kan bij obese patiënten leiden tot een overschatting van de creatinineklaring. - Het merendeel van de patiënten (83%) werd behandeld met fosfenytoïne,

	BMI = 32,9 ± 5,6 kg/m²	welk getal het dichtst bij 20 mg/kg uitkwam, werd de patiënt in de ABW- of TBW-groep ingedeeld. Primaire uitkomstmaat was een fenytoïneconcentratie tussen 10-20 mcg/mL. De gemeten fenytoïneconcentratie werd aangepast o.b.v. de Sheiner-Tozervergelijking, omdat de vrije fractie fenytoïne niet bepaald werd. Secundair werd gekeken naar de incidentie van sub- of suprathapeutische spiegels en naar bijwerkingen. Patiënten in de ABW-groep waren zwaarder dan patiënten in de TBW-groep (p = 0,04). De TBW-groep kreeg een hogere absolute dosis (1759,5 ± 302,3 mg vs. 1364,1 ± 304,3 mg; p <0,001) en een hogere dosis per kg TBW (19,3 ± 1,9 mg/kg vs. 14,2 ± 1,8 mg/kg; p <0,0001) dan de ABW-groep. De fenytoïneconcentratie was hoger in de TBW-groep dan in de ABW-groep (21,5 ± 7,6 mcg/mL vs. 17,5 ± 7,4 mcg/mL; p = 0,0004). Hieronder het aantal patiënten (%) per range fenytoïneconcentratie in mcg/mL weergegeven. <table><tr><th></th><th>ABW</th><th>TBW</th><th>p-waarde</th></tr><tr><td><i>Alle pt</i></td><td><i>N = 128</i></td><td><i>N = 67</i></td><td></td></tr><tr><td><10</td><td>5 (4)</td><td>0 (0)</td><td>0,17</td></tr><tr><td>10-20</td><td>95 (74)</td><td>38 (57)</td><td>0,02</td></tr><tr><td>>20</td><td>28 (22)</td><td>29 (43)</td><td>0,003</td></tr><tr><td><i>BMI>40 kg/m²</i></td><td><i>N = 23</i></td><td><i>N = 7</i></td><td></td></tr><tr><td><10</td><td>2 (8,7)</td><td>0 (0)</td><td>1</td></tr><tr><td>10-20</td><td>19 (92,6)</td><td>4 (57,1)</td><td>0,31</td></tr><tr><td>>20</td><td>2 (8,7)</td><td>3 (42,9)</td><td>0,07</td></tr></table> Het aantal bijwerkingen verschilde niet tussen beide groepen. Conclusies auteurs In de TBW-groep werden vaker suprathapeutische concentraties gezien. Deze hogere concentraties gingen niet gepaard met meer bijwerkingen. Zwaardere patiënten ontvingen vaker een oplaaddosis die overeen kwam met een doseerstrategie op ABW.		ABW	TBW	p-waarde	<i>Alle pt</i>	<i>N = 128</i>	<i>N = 67</i>		<10	5 (4)	0 (0)	0,17	10-20	95 (74)	38 (57)	0,02	>20	28 (22)	29 (43)	0,003	<i>BMI>40 kg/m²</i>	<i>N = 23</i>	<i>N = 7</i>		<10	2 (8,7)	0 (0)	1	10-20	19 (92,6)	4 (57,1)	0,31	>20	2 (8,7)	3 (42,9)	0,07	een prodrug van fenytoïne. De halfwaardetijd van fosfenytoïne is 15 minuten. • In totaal waren er 30 patiënten met een BMI > 40 kg/m², 23 in de ABW-groep en 7 in de TBW-groep. • De vrije fractie is niet bepaald. De Sheiner-Tozer vergelijking is gebruikt om te corrigeren voor eventueel hypoalbuminemie en daarmee veranderde eiwitbinding van fenytoïne.
	ABW	TBW	p-waarde																																				
<i>Alle pt</i>	<i>N = 128</i>	<i>N = 67</i>																																					
<10	5 (4)	0 (0)	0,17																																				
10-20	95 (74)	38 (57)	0,02																																				
>20	28 (22)	29 (43)	0,003																																				
<i>BMI>40 kg/m²</i>	<i>N = 23</i>	<i>N = 7</i>																																					
<10	2 (8,7)	0 (0)	1																																				
10-20	19 (92,6)	4 (57,1)	0,31																																				
>20	2 (8,7)	3 (42,9)	0,07																																				
SmPC Diphantoïne oplossing voor injectie (30-11-2023)		Geen informatie over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²																																					
SmPC Diphantoïne tabletten (11-2021)		Geen informatie over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²																																					
TDM-monografie Fenytoïne (6-11-2014)		Obesitas Bij zwaarlijvige patiënten is een hogere dosis fenytoïne nodig om therapeutische serumspiegels te	Dit is de vergelijking van Abernethy et al (1985).																																				

		krijgen. De oplaaddosis kan berekend worden door het optellen van het ideale lichaamsgewicht plus het product van 1,33 keer het overgewicht: Aantal kg voor oplaaddosis = ideale lichaamsgewicht+ (1,33 x aantal kilo's overgewicht) (6).	
--	--	--	--

		Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Parenteraal	Ja	Nee	27-3-2024
Beslissing werkgroep	Oraal	Onbekend	Nee	27-3-2024