

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: cefuroxim

ASA score, American Society of Anesthesiologists score (classificatiesysteem om de algehele gezondheidstoestand van een patiënt te beoordelen vóór een chirurgische ingreep of anesthesie); AUC, Area Under the Curve; BMI, body mass index; Cmax, piekconcentratie; HR, Hazard Ratio; ISF, interstitial spacefluid; IRR, Incidence rate ratio; MIC₉₀, Minimale Inhiberende Concentratie die nodig is om de groei van 90% van de bacteriën af te remmen of te voorkomen; MSSA, Methicilline-gevoelige Staphylococcus aureus; aOR, gecorrigeerde odds ratio; PD, farmacodynamie; PK, farmacokinetiek; SSI, surgical site infection; Vd, verdelingsvolume

Conclusie

Parenteraal

Er zijn beperkte gegevens gevonden over de parenterale toepassing van cefuroxim bij obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². Er zijn aanwijzingen dat bij chirurgische profylaxe hogere doseringen nodig zijn om postoperatieve wondinfecties te voorkomen. Lübbecke et al. vond bij patiënten met BMI ≥ 35 kg/m² en gewicht ≥ 100 kg en standaard profylaxe dosis van 1.5 gram intraveneus een verhoogd risico op infecties en adviseert om vanaf deze grenswaarden de standaarddosis te verdubbelen. Volgens Barbour et al. lijkt bij obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² deze standaarddosis hoog genoeg om infecties met gram-positieve organismen te voorkomen, maar is deze dosering mogelijk onvoldoende om infecties met gram-negatieve bacteriën te voorkomen. In het laatste geval is daarom mogelijk een hogere dosis of korter doseringsinterval noodzakelijk.

Al met al is het lastig om concrete doseeraanbevelingen te doen, met name voor therapeutische toepassingen waar in deze setting geen onderzoek naar is gedaan. Aangezien het bij antibiotica belangrijk is om voldoende hoge concentraties te bereiken in de doelorganen, zou in elk geval geadviseerd kunnen worden om hoger te doseren, tot maximaal 9 g/dag.

Oraal

Er zijn geen gegevens gevonden over de orale toepassing van cefuroxim bij obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². Vanuit de gegevens die bekend zijn vanuit studies bij parenterale toepassing en aangezien het bij antibiotica belangrijk is om voldoende hoge concentraties te bereiken in de doelorganen, wordt geadviseerd om een hogere dosering te overwegen, tot maximaal 1 g/dag.

Overige opmerkingen

In de meeste geïnccludeerde studies (behalve bij Barbour et al.) zijn geen serum- of weefselconcentraties van parenteraal cefuroxim gemeten. Hierdoor kon er geen direct verband worden gelegd tussen de concentraties van cefuroxim en BMI/gewicht. In de studie van Sommerstein et al. namen geen patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² deel. In de studie van Hasler et al. is onduidelijk of en hoeveel patiënten een BMI ≥ 40 kg/m² hebben.

	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep (oraal)	Onbekend	Ja	23-09-2024
Beslissing werkgroep (parenteraal)	Onbekend	Ja	27-03-2024

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen																																																
Lübbecke A, Zingg M, Vu D, Miozzari HH, Christofilopoulos P, Uçkay I, et al. Body mass and weight thresholds for increased prosthetic joint infection rates after primary total joint arthroplasty. Acta Orthop. 2016;87(2):132-8. Prospectieve cohort studie Bewijskracht 3 Intraveneus	<i>Totaal, gem.</i> Gewicht: 76 kg (33-150 kg) <i>Totaal, gem.</i> BMI: 28 kg/m² (14-60)	9061 patiënten kregen vanwege een primaire heup- of knieartroplastie preoperatief cefuroxim 1.5 gram intraveneus (IV). Uitkomsten werden geanalyseerd per BMI-klasse en per gewichtsklasse. Patiënten werden vanaf de datum van de operatie tot de datum van de opgelopen infectie, overlijden of uitval gevolgd. De gemiddelde follow-up duur was 6.5 jaar. Resultaten <table border="1"> <thead> <tr> <th>BMI (kg/m²)</th><th>N</th><th>IR*</th><th>IRR_{adj}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 25</td><td>2956</td><td>1,8</td><td>Ref.</td></tr> <tr> <td>25-29,9</td><td>3350</td><td>1,7</td><td>1,0 (0,6-1,7)</td></tr> <tr> <td>30-34,9</td><td>1908</td><td>1,6</td><td>1,0 (0,6-1,8)</td></tr> <tr> <td>35-39,9</td><td>633</td><td>3,3</td><td>2,1 (1,1-4,3)</td></tr> <tr> <td>≥ 40</td><td>214</td><td>6,7</td><td>4,2 (1,8-9,7)</td></tr> </tbody> </table> *IR = incidence rate (events/1000 patiëntjaren); IRR_{adj} = incidence rate ratio, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ASA-score, diabetes, rookstatus en etiologie van artritis, plek en duur van de ingreep en gebruik van antibioticumhoudend botcement. Het aantal infecties binnen de categorie patiënten met BMI ≥ 35 kg/m² was tweemaal zo hoog vergeleken met patiënten met BMI < 35 kg/m² (*IRR = 2.5, 95% CI: 1.5-4.3, p < 0.001). <table border="1"> <thead> <tr> <th>TBW (kg)</th><th>N</th><th>IR*</th><th>IRR_{adj}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 60</td><td>1238</td><td>1,3</td><td>Ref.</td></tr> <tr> <td>60-79</td><td>4259</td><td>1,7</td><td>1,4 (0,7-3,0)</td></tr> <tr> <td>80-99</td><td>2790</td><td>1,7</td><td>1,3 (0,6-2,9)</td></tr> <tr> <td>100-119</td><td>665</td><td>3,8</td><td>2,5 (1,01-6,0)</td></tr> <tr> <td>≥ 120</td><td>109</td><td>9,4</td><td>5,5 (1,8-16,6)</td></tr> </tbody> </table>	BMI (kg/m ²)	N	IR*	IRR _{adj}	< 25	2956	1,8	Ref.	25-29,9	3350	1,7	1,0 (0,6-1,7)	30-34,9	1908	1,6	1,0 (0,6-1,8)	35-39,9	633	3,3	2,1 (1,1-4,3)	≥ 40	214	6,7	4,2 (1,8-9,7)	TBW (kg)	N	IR*	IRR _{adj}	< 60	1238	1,3	Ref.	60-79	4259	1,7	1,4 (0,7-3,0)	80-99	2790	1,7	1,3 (0,6-2,9)	100-119	665	3,8	2,5 (1,01-6,0)	≥ 120	109	9,4	5,5 (1,8-16,6)	Een hogere BMI was significant geassocieerd met een jongere leeftijd, meer diabetes, hogere ASA scores, vaker primair osteoartritis, minder rokers ooit, langere operatietijd en een toenemend aandeel totale knie artroplastie (p < 0,001 voor alle covariaten).
BMI (kg/m ²)	N	IR*	IRR _{adj}																																																
< 25	2956	1,8	Ref.																																																
25-29,9	3350	1,7	1,0 (0,6-1,7)																																																
30-34,9	1908	1,6	1,0 (0,6-1,8)																																																
35-39,9	633	3,3	2,1 (1,1-4,3)																																																
≥ 40	214	6,7	4,2 (1,8-9,7)																																																
TBW (kg)	N	IR*	IRR _{adj}																																																
< 60	1238	1,3	Ref.																																																
60-79	4259	1,7	1,4 (0,7-3,0)																																																
80-99	2790	1,7	1,3 (0,6-2,9)																																																
100-119	665	3,8	2,5 (1,01-6,0)																																																
≥ 120	109	9,4	5,5 (1,8-16,6)																																																

		Het aantal infecties binnen de categorie patiënten met lichaamsgewicht ≥ 100 kg was ruim tweemaal zo hoog (*IRR= 2.6, 95% CI: 1.6-4.2, $p < 0.001$) vergeleken met patiënten met gewicht < 100 kg. Opmerkingen auteurs Verschillende autoriteiten en expertpanels doen de suggestie om de dosering cefalosporines bij zwaar obese patiënten en hoog risico ingrepen te verdubbelen. De auteurs geven een voorzichtig advies om de dosering cefuroxim bij patiënten vanaf 100 kg te verdubbelen. Er waren geen gegevens beschikbaar over de serum- of weefselconcentraties van cefuroxim. Hierdoor kon er geen direct verband worden gelegd tussen de concentraties van cefuroxim en BMI/gewicht, evenmin met infecties van prothetische gewrichten.	
--	--	--	--

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Barbour A, Schmidt S, Rout WR, Ben-David K, Burkhardt O, Derendorf H. Soft tissue penetration of cefuroxime determined by clinical microdialysis in morbidly obese patients undergoing abdominal surgery. Int J Antimicrob Agents. 2009 Sep;34(3):231-5. Prospectieve open label studie	BMI: 48.8 kg/m² (44-53) Kg: 131.7 kg (109-140)	Zes patiënten met obesitas BMI ≥ 40 kg/m² die een abdominale operatie hebben ondergaan kregen preoperatief cefuroxim 1.5 gram IV. Voorafgaand, tijdens en tot zes uur na de operatie zijn bloed en microdialyse samples van interstitiële vloeistof (ISF) van skeletspier- en onderhuids vetweefsel gemeten. Resultaten Cefuroxim verspreidt zich naast plasma ook in het interstitiële vocht van spieren en onderhuids vetweefsel van obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². De totale piekconcentraties in plasma (C_{max}: 66.8$\pm$18.9 μg/ml) waren bijna gelijk aan de vrije C_{max} in het interstitiële vocht van spieren (60.1$\pm$15.2 μg/ml) en hoger dan de vrije C_{max} van het onderhuids	

Intraveneus		vetweefsel ($39.2 \pm 26.4 \mu\text{g/ml}$). De vrije C_{max} in het interstitiële vocht van spieren was hoger dan de vrije C_{max} van het plasma (geen concrete concentraties bekend). De vrije C_{max} in het interstitiële vocht van het vetweefsel was bijna gelijk aan de vrije C_{max} van het plasma (geen concrete concentraties bekend). Cefuroxim bereikte de C_{max} na 1 uur in het spier- en vetweefsel, en na 0.6 uur in plasma. De halfwaardetijd van cefuroxim in obese patiënten ($t_{1/2} = 2.4$ uur) is 2 maal zo lang gebleken als bij gezonde patiënten ($t_{1/2} = 1.2$ uur) Op basis van de AUC-verhoudingen dringt cefuroxim zeer goed door in het skeletspierweefsel ($\text{AUC}_{\text{ISF spier}} / \text{AUC}_{\text{plasma}} = 1.03 \pm 0.24$) en onderhuidse vetweefsel ($\text{AUC}_{\text{ISF vet}} / \text{AUC}_{\text{plasma}} = 0.63 \pm 0.52$). Met deze dosering van cefuroxim blijven de vrije concentraties in het interstitiële vocht van beide zachte weefsels boven de MIC_{90} voor Methicilline-gevoelige <i>Staphylococcus aureus</i> (MMSA), en is deze dosering hoog genoeg om infecties met gram-positieve organismen te voorkomen. Daarentegen kunnen de vrije concentraties in het interstitiële vocht tijdens de operatie onder de MIC_{90} voor <i>E.coli</i> bacteriën dalen, en is deze dosering mogelijk onvoldoende om infecties met gram-negatieve bacteriën te voorkomen. Mogelijk is een hogere dosis of een korter doseringsinterval noodzakelijk. Opmerking auteurs De toename in halfwaardetijd kan worden verklaard doordat: 1. bij obese patiënten de klaring veranderd kan zijn, 2. tijdens de operatie de klaring veranderd kan zijn, 3. toename van het verdelingsvolume bij obese patiënten	
Hasler A, Unterfrauner I, Olthof MGL, Jans	BMI mediaan.	In deze studie is de associatie tussen postoperatieve wondinfecties (surgical site infection, SSI) en dubbele dosis	Het is onduidelijk of en hoeveel patiënten een $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ hebben.

P, Betz M, Achermann Y, Uçkay I. Deep surgical site infections following double-dose perioperative antibiotic prophylaxis in adult obese orthopedic patients. Int J Infect Dis. 2021 Jul;108:537-542. Observationele studie Intraveneus	Groep normale profylaxe: 26.1 kg/m² Groep dubbele profylaxe: 26.3 kg/m² Gewicht mediaan: 78 kg (17-185 kg), waarvan 42% >80 kg.	cefuroximprofylaxe (3 gram IV) onderzocht. 9318 ingrepen met standaard cefuroximprofylaxe (1.5 gram IV) voor maart 2017 zijn vergeleken met 7455 ingrepen na maart 2017 waarbij dubbele dosering cefuroxim werd toegepast bij patiënten >80 kg. Van alle patiënten met gewicht >80kg kregen 3088 patiënten de dubbele dosis en 3994 patiënten de standaard dosis. Resultaten Er zijn 82 SSI gemeld, waarvan 47 door antibioticumprofylaxe voorkomen hadden kunnen worden. Het verdubbelen van de dosis zorgde niet voor minder SSI bij obese patiënten (HR 0.7; 95% CI 0.3-1.6) In de groep zonder infectie kreeg 3088/16 726 patiënten (17%) een dubbele dosis en in de groep met SSI kreeg 8/47 patiënten (17%) een dubbele dosis (P = 0,78). In de groep zonder infectie had 24% een BMI > 30 kg/m² en in de groep met SSI was dit 32% (P = 0,21). Als de afkapwaarde naar BMI > 35 kg/m² werd verplaatst, was dit 7% voor geen infectie en 13% voor SSI (P = 0,14). Opmerkingen auteurs Alle patiënten zouden tijdens de operatie cefuroxim IV profylactisch krijgen, maar 557 patiënten (3%) met een geschiedenis van penicilline-intolerantie ontvingen clindamycine (n = 542), vancomycine (n = 9), of ciprofloxacin (n = 6).	Het is ook onduidelijk wat de invloed van andere antibiotica op de uitkomsten is geweest. Mogelijk werden er geen significante verschillen gevonden vanwege het kleine aantal SSI's (0,28%). Op basis van de gegevens lijkt er wel een tendens naar meer SSI's bij een hoger BMI. Bij patiënten > 80 kg, kregen 8/3088 patiënten met een dubbele dosis een SSI, ten opzichte van 16/3994 patiënten met een enkele dosis.
Sommerstein R, Atkinson A, Kuster SP, Vuichard-Gysin D, Harbarth S, Troillet N, Widmer AF; Swissnoso Network. Association Between Antimicrobial	<i>Gem. BMI per groep:</i> - standaard dosi groep: 30.8 (28.1-	In deze studie is bij patiënten met een gewicht van ≥80 kg (n= 37640) onderzocht of een dubbele profylaxe dosis cefuroxim (3 gram IV) in vergelijking met een standaard profylaxe dosis cefuroxim (1.5 gram IV) het risico op SSI verlaagt. Patiënten werden gedurende 30 dagen (bij algemene chirurgie) of 1 jaar (bij implantaatchirurgie) gevolgd.	Er waren geen patiënten met BMI ≥40 kg/m². Een deel van de patiënten kreeg naast cefuroxim ook metronidazol. Er is geen correctie toegepast op het type ingreep voor de vastgestelde associaties

Prophylaxis With Double-Dose Cefuroxime and Surgical Site Infections in Patients Weighing 80 kg or More. JAMA Netw Open. 2021 Dec 1;4(12) Prospectieve cohort studie Intraveneus	34.3) kg/m² - dubbele dosis groep: 31.6 (28.3-36.3) kg/m²	13246 (35.2%) patiënten kregen de dubbele dosis cefuroxim en 24394 (64.8%) patiënten kregen een standaard dosis cefuroxim. Resultaten Een dubbele dosis was niet significant geassocieerd met een verlaagd aantal SSI (aOR: 0.89; 95% CI: 0.78-1.02, P=0.10). Bij uitsluiting van implantaatoperaties bleek een dubbele dosis echter wel significant geassocieerd te zijn met een lager risico op SSI (aOR 0.83; 95% CI 0.69-0.99, P=0.04). <i>Gewicht</i> Bij patiënten met gewicht 80-90 kg (n=16605) werd een dubbele dosis geassocieerd met een lager SSI-risico (aOR: 0.76; 95% CI: 0.61-0.97, P=0.02). Bij de andere gewichtscategorieën is geen (significant) hoger SSI-risico gevonden: - gewicht ≥90-100 kg, n=10342: aOR: 1.12; 95% CI: 0.87-1.47, P=0.37; - gewicht ≥100-120 kg, n=8099: aOR: 0.99; 95% CI: 0.76-1.30, P=0.96; - gewicht ≥120 kg, n=2594: aOR: 0.65; 95% CI: 0.42-1.04, P=0.06) <i>Wondklasse</i> Dubbele dosis is bij patiënten met gecontamineerde wonden geassocieerd met een verlaagd SSI-risico (aOR 0.49; 95% CI 0.30-0.84, P=0.008), maar niet bij patiënten met schone (aOR 0.92; 95% CI 0.76-1.12; P=0.44) of schone gecontamineerde wonden (aOR 0.90; 95% CI 0.73-1.12; P=0.37). <i>BMI (covariabele)</i> BMI vertoonde een matige associatie met een verhoogd risico op SSI (aOR: 1.05; 95% CI: 1.04-1.07, P<0.001). Andere covariabelen die werden geassocieerd met een verhoogd risico op SSI zijn een ASA-score van 3-5, de grootte van het ziekenhuis, en operaties die langer duren dan de standaard operatietijd.	tussen gewicht/BMI en risico op SSI. Bij de gevonden associatie tussen BMI en een verhoogd risico op SSI is geen onderscheid gemaakt naar verschillende doseringen. Gegevens over patiënten, zoals comorbiditeiten en langdurige antibiotische profylaxe, ontbraken.
---	---	--	---

		Opmerkingen auteurs Door mogelijke <i>confounding by indication</i> bestaat het risico dat de resultaten worden onderschat. Exclusie van implantaatchirurgie onthult dat patiënten die deze ingrepen ondergaan waarschijnlijk een grotere gevoeligheid hebben voor het ontwikkelen van een infectie. Er waren geen serum- of weefselcefuroximspiegels beschikbaar. Ook kon de associatie tussen cefuroxim en de gevoeligheid van micro-organismen voor cefuroxim die geïdentificeerd waren, niet worden beoordeeld.	
Het antibioticaboekje Amsterdam UMC	-	Advies: Doseren op bovengrens van normaal doseringsbereik. Literatuur: • <i>UptoDate, Bariatric surgery: Intensive care unit management of the complicated postoperative patient – medication dosing – antibiotic:</i> Limited data for cephalosporins and penicillins suggest that doses at the upper end of recommended ranges (ideal body weight [IBW] based) are appropriate. • <i>NHS Q&A How should antibiotics be dosed in obesity?</i> Higher doses may be required for surgical prophylaxis in obese patients, but it is difficult to make absolute dosing recommendations. One review (Erstad) and UKCPA guidance suggest dosing for cephalosporins in critically ill obese patients should be at the upper end of the recommended treatment ranges. • <i>Payne KD et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014 Jul;12(7):829-54.</i> Obese patients receiving cefuroxime 1.5g prior to gastric bypass, colectomy of gastric banding had an elevated half-life and an increased Vd. Pilot study found insufficient cefuroxime	-

		tissue concentrations to maintain therapeutic T>MIC in obese individuals.	
SmPC's cefuroxim, alle fabrikanten	-	Geen informatie over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² .	-

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²
I(ntervention)	Cefuroxim
C(omparison / Control)	Patiënten zonder obesitas (BMI 18,5-25 kg/m ²)
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen

Pubmed

Datum: 19-08-2024

Search #	Zoektermen
#1	(cefuroxime) AND (obes* OR "extrem* obes*" OR "morbid* obes*" OR overweight* OR "overweight " [MeSH] OR "extremely overweight")

Embase

Datum: 19-08-2024

Search #	Zoektermen
#1	('cefuroxime'/exp OR cefuroxime) AND (obes* OR 'obesity'/exp OR 'extreme obesity'/exp OR 'extrem* obes*' OR 'morbid obesity'/exp OR 'morbid* obes*' OR 'overweight'/exp OR overweight* OR 'extremely overweight')