

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: itraconazol

BMI, body mass index; PD, farmacodynamie; PK, farmacokinetiek; RCT, randomized controlled trial; SEH, spoedeisende hulp; SITZ, super-bioavailable itraconazole

Conclusie

Er zijn zeer beperkte gegevens over de toepassing van itraconazol bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². De beschikbare gegevens wijzen er niet op dat de dosering gewijzigd moet worden.

In twee beschreven case-reports van patiënten met blastomycose werd volgens de auteurs met itraconazolcapsules in standaarddosering een therapeutische spiegel verkregen.

Twee onderzoeken naar itraconazol in een formulering met een betere biologische beschikbaarheid (super-bioavailable itraconazole; SITZ) vonden dat bij patiënten met overgewicht of obesitas geen hogere dosering nodig was bij de behandeling van dermatomycose dan bij patiënten met normaal of ondergewicht. In deze studies waren waarschijnlijk geen patiënten geïncordeerd met BMI ≥ 40 kg/m².

Aanvullende opmerkingen

Itraconazol wordt alleen als drank en alleen voor de indicatie profylaxe voor schimmelinfecties op lichaamsgewicht gedoseerd. Er wordt hier geen afkapwaarde geadviseerd, ondanks dat de maximale dagdosering voor andere indicaties (400 mg) al wordt bereikt bij een gewicht van 80 kg. Wel wordt aangegeven dat monitoring van de bloedspiegel vooral overwogen dient te worden wanneer itraconazol-drink gedurende langere tijd moet worden toegediend bij neutropene patiënten, dat wil zeggen bij patiënten bij wie profylaxe van schimmelinfecties is geïndiceerd.

	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	19-05-2025

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
-			

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Shenoy M et al. Comparative Efficacy and Safety of Super-Bioavailable Itraconazole-130 mg Once Daily in Obese and Non-Obese Patients of Glabrous Tinea. Indian Dermatol Online J 2023;14:839-43	Obees (in werkelijkheid overgewicht/obees): BMI 28,01 $\pm$ 3,51 kg/m ²	In deze post-hoc analyse van een RCT werden patiënten met tinea corporis of dermatomycose geanalyseerd. De patiënten waren gedurende 6 weken behandeld met itraconazol 130 mg 1x per dag, in een formulering met een betere biologische beschikbaarheid (super-bioavailable itraconazole; SITZ) en daarna nog 4 weken gevolgd. Patiënten werden ingedeeld in een obese groep (BMI ≥ 25 kg/m²; n =	- SITZ is niet verkrijgbaar in Nederland. Het is een vaste dispersie in een polymeer, waardoor de dissolutie wordt verhoogd. - Er waren waarschijnlijk geen patiënten geïncordeerd met BMI ≥ 40 kg/m². - Dit is een post-hoc analyse van een grotere klinische studie. De studie was niet

Post-hoc analyse van een RCT	Niet-obees (in werkelijkheid normaal en ondergewicht): BMI $21,81 \pm 2,31$ kg/m ²	35) en niet-obese groep (BMI < 25 kg/m²; n = 45). • Volledige genezing was gedefinieerd als klinische genezing en mycologische genezing en werd gezien in 63% van de obesen en 73% van de niet-obesen (P = 0,47). • Mycologische genezing werd gezien in 83% van de obesen en 93% van de niet-obesen (P = 0,17). • In beide groepen werd significante verbetering gezien in de 'lesion severity score' (afname met 87% voor obesen en 84% voor niet-obesen), maar er werd geen verschil gezien tussen de groepen (P = 0,61). • Ook de 'area severity score' verbeterde in beiden groepen (afname met 70% voor obesen en 76% voor niet-obesen). Er was geen verschil tussen de groepen (P = 0,45). • Er was geen verschil in recidief (P = 0,14). Recidieven kwamen voor in 18% (4/22) van de volledig genezen obesen en 3% (1/33) van de volledig genezen niet-obesen. • De behandeling werd in beide groepen goed verdragen. Slechts 1 niet-obese patiënt had pruritus en er waren in beide groepen geen leverenzymafwijkingen aan het eind van de behandeling. Opmerkingen auteurs: • Bij obesen is geen hogere dosering SITZ nodig dan bij niet-obesen. • Obesitas is een risicofactor voor dermatomycose.	gepowered om een verschil tussen obesen en niet-obesen aan te tonen. • De obese groep bevatte naast patiënten met obesitas ook patiënten met overgewicht en de gemiddelde BMI in deze groep was die van een patiënt met overgewicht in plaats van obesitas).
Shah B et al. 43745 Comparative clinical effectiveness of super-bioavailable itraconazole 50 mg BD vs 65 mg BD in obese patients with dermatophytosis. J. Am. Acad. Dermatol. 2023;89(3): AB138 Conference abstract	Obesitas (in werkelijkheid obesitas en overgewicht): BMI ≥ 25 kg/m ²	• In deze studie werden 43 obese patiënten met dermatomycose gerandomiseerd over ofwel SITZ 50 mg (n = 20) ofwel SITZ 65 mg (n = 23). SITZ werd gedurende 6 weken 2x daags toegediend, waarna 4 weken follow-up volgden. • Volledige genezing werd gezien in 0% van de patiënten met SITZ 50 en 22% van de patiënten met SITZ 65 (p < 0,05). Eén patiënt in de SITZ 65 had een recidief in week 10. Alle patiënten hadden	• SITZ is niet verkrijgbaar in Nederland (zie ook boven). • Het is niet bekend of patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² waren geïnccludeerd. • De obese groep bevatte naast patiënten met obesitas ook patiënten met overgewicht.

		mycologische genezing. De laesies waren significant verbeterd in SITZ 65 ten opzichte van SITZ 50 ($p < 0,05$). - Beide behandelingen waren veilig en werden goed verdragen. Opmerkingen auteurs: - SITZ 65 is effectiever dan SITZ 50 in obese patiënten. - Er is gevonden dat de itraconazolconcentratie in vetweefsel 20x hoger dan in plasma. Obesitas wordt gekenmerkt door een toename van vetweefsel. Door de hogere concentratie in vetweefsel wordt een vertraagd antimycotisch effect verwacht.	
Gligorevic S et al. Pulmonary Blastomycosis in Two Immunocompetent Patients: The Role of Obesity and Vitamin D Deficiency. Cureus 2024;16(9): e70366 Case-reports	Casus 1: BMI = 45 kg/m² Casus 2: BMI = 40,39 kg/m²	- Een 38-jarige man met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² presenteerde zich op de spoedeisende hulp (SEH) met klachten van koorts, kortademigheid, productieve hoest en pijn op de linker borst. Hij was gedurende 12 dagen al behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur en doxycycline. Zuurstofsaturatie was 86% en tachypneu werd gezien. Levofloxacin werd gestart, maar nadat positief werd getest op <i>Blastomyces spp.</i> werd dit gewijzigd naar amfotericine B gedurende 10 dagen (5 mg/kg). Ook werd gestart met vitamine D-suppletie (50.000 IE per week gedurende 8 weken gevolgd door 5.000 IE per dag) vanwege ernstige deficiëntie (3 ng/ml). Na klinische verbetering door amfotericine B werd de patiënt overgezet naar itraconazol (2dd 200 mg). Na 1 week werd een spiegel bepaald (1,5 µg/ml) en deze lag in het therapeutisch bereik (> 1 µg/ml). Spiegel werden iedere 1-2 weken bepaald en na 6 maanden was de patiënt genezen. - Een 42-jarige man met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² presenteerde zich midden februari op de SEH met klachten van aanhoudende hoest, kortademigheid,	- In beide casus werden therapeutische spiegels gezien met een standaarddosering. - Er is in Nederland geen TDM-monografie beschikbaar voor itraconazol.

		intermitterende koorts en pijn op de borst. Hij was sinds midden december al 4x op de SEH geweest, en was behandeld met meerdere antibiotica voor een vermoeden op pneumonie. Ook tijdens deze opname werd op basis van klinisch beeld gestart met antibiotica en daarnaast metronidazol vanwege verdenking op een schimmelinfectie. Op dag 2 werden de antibiotica vervangen door ampicilline-sulbactam vanwege een vermoeden op longabces. Op dag 3 werd positief getest op <i>Blastomyces</i> en gestart met i.v. amfotericine B (5 mg/kg) en oraal itraconazol (3dd 200 mg gedurende 2 dagen, gevolgd door 2dd 200 mg). Ampicilline-sulbactam en amfotericine B werden na 15 dagen gestaakt en de patiënt werd ontslagen met oraal itraconazol. Na 3 maanden werden therapeutische itraconazolspiegels gezien en had de patiënt alleen nog last van vermoeidheid. In totaal werd hij gedurende 6 maanden behandeld met itraconazol. Ook hier werd een vitamine D-deficiëntie gezien en behandeld.	
SmPC Itraconazol Focus Care, drank (21-03-2025)		Geen informatie over obesitas, ook niet bij de dosering per kg lichaamsgewicht: <u>Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening:</u> • Profylaxe voor schimmelinfecties: 5 mg/kg (0,5 ml/kg) lichaamsgewicht per dag, toegediend over twee innamen. In klinische studies werd de profylactische behandeling gestart onmiddellijk vóór de behandeling met cytostatica en doorgaans één week vóór de transplantatieprocedure. Bijna alle bewezen systemische schimmelinfecties traden op in patiënten bij wie het aantal neutrofielen minder dan 100 cellen/μl bedroeg. De behandeling werd voortgezet totdat de neutrofielen weer een normale	Bij de dosering op lichaamsgewicht voor profylaxe voor schimmelinfecties wordt de maximale itraconazoldosis al bereikt bij een gewicht van 80 kg. Er wordt geen afkapwaarde voor het gewicht gegeven, maar wel aangegeven dat monitoring van de bloedspiegel vooral overwogen te worden wanneer itraconazoldrank gedurende langere tijd moet worden toegediend bij neutropene patiënten, dat wil zeggen bij patiënten bij wie profylaxe van schimmelinfecties is geïndiceerd.

		waarde hadden bereikt (d.w.z. > 1000 cellen/μl). Farmacokinetische parameters uit klinische studies bij neutropene patiënten tonen een aanzienlijke intersubject variatie aan. Monitoring van de bloedspiegel dient vooral overwogen te worden bij gastro-intestinaal letsel, diarree en wanneer Itraconazol drank gedurende langere tijd moet worden toegediend. <u>Rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen</u> <u>Distributie:</u> Het grootste gedeelte van itraconazol in het plasma is gebonden aan proteïnen (99,8%) met albumine als voornaamste bindingscomponent (99,6% voor de hydroxy-metabooliet). Het heeft ook een uitgesproken affiniteit voor lipiden. Itraconazol wordt verdeeld in een groot schijnbaar volume in het lichaam (> 700 l), wat een uitgebreide distributie in weefsels impliceert.	
--	--	---	--

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²
I(ntervention)	Itraconazol
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
- Voldoet aan PICO, maar kijkt ook naar obesen met BMI < 40 kg/m²

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen

Pubmed

Datum: 24-12-2024

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

Embase

Datum: 24-12-2024

Search #	Zoektermen
----------	------------

#1	'itraconazole'/mj 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')
----	--