

Obesitas met BMI \geq 40 kg/m²: metronidazol

ABW, aangepast lichaamsgewicht; AUC, oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve; BI, betrouwbaarheidsinterval; BMI, body mass index; BV, bacteriële vaginose; CL, klaring; C_{max}, maximale plasmaconcentratie; fAUC, oppervlakte onder de vrije concentratie-tijdcurve; ISF, interstitiële vloeistof; OR, odds ratio; PD, farmacodynamie; PK, farmacokinetiek; RCT, gerandomiseerde klinische studie; RR, relatief risico; t_{1/2}, halfwaardetijd; TBW, totaal lichaamsgewicht; V_{ss}, verdelingsvolume

Conclusie

Er zijn beperkte gegevens over de toepassing van metronidazol bij patiënten met obesitas met een BMI \geq 40 kg/m². Op basis van een eenmalige perioperatieve intraveneuze dosis lijkt de halfwaardetijd verlengd te zijn en het verdelingsvolume verhoogd. Mogelijk is een hogere dosering nodig om een adequate concentratie in het subcutane weefsel te bereiken. Bij perioperatieve profylaxe wordt een hogere dosering geadviseerd. Op basis van deze gegevens kan worden overwogen om ook bij therapeutisch gebruik maximaal te doseren, passend bij de indicatie.

Aanvullende opmerkingen

In de perioperatieve setting lijkt op basis van farmacokinetische gegevens een hogere dosering nodig te zijn om een adequate concentratie in het subcutane weefsel te bereiken (Dorn et al, 2021). Daarnaast liet een prospectieve niet-gerandomiseerde studie zien dat doseren van amoxicilline op aangepast lichaamsgewicht (ABW) en oraal metronidazol op totaal lichaamsgewicht (TBW) met een maximum van 4 g per dag leidde tot een hogere eradicatiegraad van *Helicobacter pylori* in vergelijking met de standaarddosering bij obese patiënten die een bariatrische ingreep zullen ondergaan (Laudanno et al, 2020). Aangezien zowel amoxicilline als metronidazol hoger werden gedoseerd, is niet af te leiden wat het aandeel van metronidazol in de verbeterde effectiviteit was.

Aan de andere kant liet een post-hoc analyse van een gerandomiseerde klinische studie (RCT's) zien dat BMI geen invloed had op de effectiviteit van een standaarddosering metronidazol bij zwangere vrouwen met bacteriële vaginose (Mastrobattista et al, 2008). Ook twee RCT's bij obese vrouwen met een keizersnede toonden aan dat een standaarddosering metronidazol en cefalexine effectief was in het voorkomen van postoperatieve wondinfecties ten opzichte van placebo (Tara et al, 2022; Valent et al, 2017). Ook hier is echter onduidelijk wat het aandeel van metronidazol was ten opzichte van cefalexine. Daarnaast deze drie studies uitgevoerd bij zwangere of recent bevallen vrouwen. Bekend is dat zwangerschap invloed kan hebben op de farmacokinetiek van geneesmiddelen (1). Hierdoor is onduidelijk of deze resultaten naar de algemene obese populatie geëxtrapoleerd kunnen worden.

1. Pariente G et al. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. PLoS Med. 2016;13:e1002160.

	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep (parenteraal en oraal)	Ja	Ja	24-11-2025

Cutaan en vaginaal niet meegenomen vanwege minimale systemische absorptie van metronidazol.

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen																																																
<p>Dorn C et al. Perioperative administration of cefazolin and metronidazole in obese and non-obese patients: a pharmacokinetic study in plasma and interstitial fluid. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2021;76(8):2114-2120</p> <p>PK studie</p> <p>Bewijs: 3</p> <p><i>Profylaxe, intraveneus</i></p>	<p>Obees: Mediane BMI 51.7 (range 39.5–69.3) kg/m²</p> <p>Niet-obees: Mediane BMI 26.0 (range 18.7–29.8) kg/m²</p>	<ul style="list-style-type: none"> In deze gecontroleerde klinische studie werd de farmacokinetiek van cefazoline en metronidazol onderzocht bij 15 obese patiënten die een bariatrische ingreep ondergingen, en 15 niet-obese patiënten die een electieve abdominale operatie kregen. Hier zijn alleen de gegevens m.b.t. metronidazol benoemd. Deelnemers ontvingen een perioperatieve intraveneuze infusie van 0,5 g metronidazol, en bloed- en weefselmonsters werden tot 8 uur na toediening verzameld. De (vrije) concentraties in plasma en interstitiële vloeistof (ISF) van subcutaan weefsel werden bepaald. Afname ISF-concentraties vond plaats middels microdialyse. Deze waren beschikbaar voor 27 patiënten. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Obees</th> <th>Niet-obees</th> <th>95% CI verschil</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} plasma (mg/L)</td> <td>8,99 ± 1,05</td> <td>14,7 ± 4,1</td> <td>-8,11 tot -3,29*</td> </tr> <tr> <td>C_{max} ISF (mg/L)</td> <td>4,12 ± 1,58</td> <td>8,83 ± 3,93</td> <td>-7,29 tot -2,12*</td> </tr> <tr> <td>C₈ plasma (mg/L)</td> <td>4,18 ± 0,68</td> <td>5,19 ± 0,90</td> <td>-1,63 tot -0,42*</td> </tr> <tr> <td>C₈ ISF (mg/L)</td> <td>2,95 ± 0,90</td> <td>3,91 ± 1,24</td> <td>-1,89 tot -0,10*</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} plasma (uur)</td> <td>11,9 ± 3,4</td> <td>9,08 ± 1,85</td> <td>0,68 tot 4,97*</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2} ISF (uur)</td> <td>11,0 ± 3,1</td> <td>8,30 ± 4,73</td> <td>-0,54 tot 6,03</td> </tr> <tr> <td>V_{ss} (L)</td> <td>73,9 ± 10,3</td> <td>51,8 ± 9,7</td> <td>14,3 tot 29,8*</td> </tr> <tr> <td>CL totaal (L/uur)</td> <td>4,62 ± 1,22</td> <td>4,13 ± 0,87</td> <td>-0,34 tot 1,30</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₈ plasma (h·mg/L)</td> <td>115,8 ± 29,0</td> <td>126,9 ± 29,6</td> <td>-33,8 tot 11,5</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₈ ISF (h·mg/L)</td> <td>72,2 ± 25,8</td> <td>89,9 ± 27,3</td> <td>-39,6 tot 4,1</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₈ ISF / fAUC₀₋₈ plasma</td> <td>0,67 ± 0,32</td> <td>0,76 ± 0,24</td> <td>-0,33 tot 0,14</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Statistisch significant verschil</p> <ul style="list-style-type: none"> In de ISF bleef de concentratie bij niet-obese patiënten gedurende 8 uur boven de EUCAST-MIC-breakpoint van 4 mg/L voor Gram- 		Obees	Niet-obees	95% CI verschil	C _{max} plasma (mg/L)	8,99 ± 1,05	14,7 ± 4,1	-8,11 tot -3,29*	C _{max} ISF (mg/L)	4,12 ± 1,58	8,83 ± 3,93	-7,29 tot -2,12*	C ₈ plasma (mg/L)	4,18 ± 0,68	5,19 ± 0,90	-1,63 tot -0,42*	C ₈ ISF (mg/L)	2,95 ± 0,90	3,91 ± 1,24	-1,89 tot -0,10*	t _{1/2} plasma (uur)	11,9 ± 3,4	9,08 ± 1,85	0,68 tot 4,97*	t _{1/2} ISF (uur)	11,0 ± 3,1	8,30 ± 4,73	-0,54 tot 6,03	V _{ss} (L)	73,9 ± 10,3	51,8 ± 9,7	14,3 tot 29,8*	CL totaal (L/uur)	4,62 ± 1,22	4,13 ± 0,87	-0,34 tot 1,30	AUC ₀₋₈ plasma (h·mg/L)	115,8 ± 29,0	126,9 ± 29,6	-33,8 tot 11,5	AUC ₀₋₈ ISF (h·mg/L)	72,2 ± 25,8	89,9 ± 27,3	-39,6 tot 4,1	AUC ₀₋₈ ISF / fAUC ₀₋₈ plasma	0,67 ± 0,32	0,76 ± 0,24	-0,33 tot 0,14	
	Obees	Niet-obees	95% CI verschil																																																
C _{max} plasma (mg/L)	8,99 ± 1,05	14,7 ± 4,1	-8,11 tot -3,29*																																																
C _{max} ISF (mg/L)	4,12 ± 1,58	8,83 ± 3,93	-7,29 tot -2,12*																																																
C ₈ plasma (mg/L)	4,18 ± 0,68	5,19 ± 0,90	-1,63 tot -0,42*																																																
C ₈ ISF (mg/L)	2,95 ± 0,90	3,91 ± 1,24	-1,89 tot -0,10*																																																
t _{1/2} plasma (uur)	11,9 ± 3,4	9,08 ± 1,85	0,68 tot 4,97*																																																
t _{1/2} ISF (uur)	11,0 ± 3,1	8,30 ± 4,73	-0,54 tot 6,03																																																
V _{ss} (L)	73,9 ± 10,3	51,8 ± 9,7	14,3 tot 29,8*																																																
CL totaal (L/uur)	4,62 ± 1,22	4,13 ± 0,87	-0,34 tot 1,30																																																
AUC ₀₋₈ plasma (h·mg/L)	115,8 ± 29,0	126,9 ± 29,6	-33,8 tot 11,5																																																
AUC ₀₋₈ ISF (h·mg/L)	72,2 ± 25,8	89,9 ± 27,3	-39,6 tot 4,1																																																
AUC ₀₋₈ ISF / fAUC ₀₋₈ plasma	0,67 ± 0,32	0,76 ± 0,24	-0,33 tot 0,14																																																

		<p>negatieve anaeroben, terwijl deze bij obese patiënten constant tussen 3 en 3,5 mg/L lag.</p> <ul style="list-style-type: none"> De verhouding tussen blootstelling in ISF en vrije plasmablootstelling (AUC_ISF / FAUC_plasma) was lager bij obese patiënten (0,67 vs. 0,76), wat wijst op verminderde weefselpenetratie (niet significant). <p>Opmerkingen auteurs:</p> <ul style="list-style-type: none"> De standaarddosis van 0,5 g metronidazol is mogelijk onvoldoende voor perioperatieve profylaxe bij obese patiënten. Een hogere dosis zou overwogen moeten worden, bijvoorbeeld 1 g. 	
--	--	---	--

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
<p>Tara F et al. Effectiveness of postoperative oral administration of cephalexin and metronidazole on surgical site infection among obese women undergoing cesarean section: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study-phase III. Antimicrob Resist Infect Control 2022;11(1):150</p> <p>RCT</p> <p><i>Profylaxe, oraal</i></p>	<p>Interventie BMI 33,2 kg/m²</p> <p>Controle BMI 32,8 kg/m² (p = 0,083 t.o.v. interventie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Deze dubbelblinde gerandomiseerde klinische studie (RCT) onderzocht de effectiviteit van profylaxe met cefalexine en metronidazol op postoperatieve wondinfectie na een keizersnede bij obese vrouwen met een BMI ≥ 30 kg/m². Zowel electieve als spoedkeizersnedes in een Iraans ziekenhuis werden geïnccludeerd. Antibioticagebruik na de keizersnede (niet-profylactisch) was een van de exclusiecriteria. Voorafgaand aan de keizersnede werd 2 g cefazoline intraveneus toegediend. Profylaxe na de keizersnede werd 8 uur later gestart en bestond uit 500 mg cefalexine oraal en 500 mg metronidazol oraal iedere 8 uur gedurende 6 doses (interventiegroep, n = 210) of placebo (controlegroep, n = 210). Controles vonden plaats na 1 en 2 weken, waarbij werd gekeken naar symptomen van wondinfectie zoals koorts, cellulitis, gevoeligheid van de baarmoeder en wonddehiscentie. De uitkomsten na 1 week voor interventie vs. controle waren voor: <ul style="list-style-type: none"> Koorts: 19 (9%) vs. 40 (19%); p = 0,003 Abnormale afscheiding (p < 0,001 voor verschil) Sereus: 18 (8,6%) vs. 22 (10,5%) 	<p>Opmerkingen GIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bij obese patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² is ons advies om de dosering cefazoline naar 3 g te verhogen, aangezien de werking is verminderd. In Nederland is de dosering van metronidazol oraal bij gynaecologische ingrepen: aanvangsdosis 1 g gevolgd door 500 mg elke 8 uur tot preoperatief vasten; na de operatie zo nodig nog 500 mg elke 8 uur gedurende 24 uur. Bij zwangere vrouwen kan de farmacokinetiek van geneesmiddelen anders zijn. Daarom zijn deze resultaten niet te extrapoleren naar de niet-zwangere obese populatie. De resultaten kunnen niet afzonderlijk worden beoordeeld voor metronidazol, aangezien dit middel in de interventiegroep gelijktijdig werd toegediend met cefalexine. Er is in de studie niet gekeken naar bijwerkingen. Gezien het feit dat er geen

		<p>Purulent: 6 (2,9%) vs. 35 (16,7%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wonddehiscentie: 2 (1%) vs. 15 (7,1%); p = 0,001 ○ Cellulitis: 10 (4,8%) vs. 28 (13,3%); p = 0,002 <p>• Na de 2^e week werden de uitkomstmaten niet meer gezien bij de interventiegroep. In de placebogroep kwam koorts voor bij 17 (8,1%), sereuze afscheiding bij 10 (4,8%), wonddehiscentie bij 6 (2,9%) en cellulitis bij 2 (1%) van de patiënten. Dit was een significant verschil voor alle uitkomstmaten behalve cellulitis (p = 0,156).</p> <p>Opmerkingen auteurs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesitas is een risicofactor voor postoperatieve wondinfectie. • Er zijn aanwijzingen dat de dosering cefazoline (2 g pre-operatief) te laag is. 	<p>uitval was, zijn er waarschijnlijk geen ernstige bijwerkingen opgetreden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het is onduidelijk of er patiënten met een BMI \geq 40 kg/m² zijn geïnccludeerd.
<p>Valent AM et al. Effect of Post-Cesarean Delivery Oral Cephalexin and Metronidazole on Surgical Site Infection Among Obese Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318(11):1026-1034</p> <p>RCT</p> <p><i>Profylaxe, oraal</i></p>	<p>Interventie BMI = 40,1\pm7,3 kg/m²</p> <p>BMI \geq 40 kg/m²: N = 85 (42,1%)</p> <p>Controle BMI = 39,4\pm8,4 kg/m²</p> <p>BMI \geq 40 kg/m²: N = 84 (41,8%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In deze RCT werd de effectiviteit van profylaxe met cefalexine en metronidazol op postoperatieve wondinfectie na een keizersnede bij obese vrouwen met een BMI \geq 30 kg/m² onderzocht. Antibioticagebruik na de keizersnede (niet-profylactisch) was een van de exclusiecriteria. • Voorafgaand aan de keizersnede werd 2 g cefazoline intraveneus toegediend. Profylaxe na de keizersnede werd 8 uur later gestart en bestond uit 500 mg cefalexine oraal en 500 mg metronidazol oraal iedere 8 uur gedurende 6 doses (interventiegroep, n = 202) of placebo (controlegroep, n = 201). • Primaire uitkomstmaat was postoperatieve wondinfectie binnen 30 dagen na de keizersnede. Secundair werd gekeken naar wondcomplicaties zoals cellulitis, endometritis en wonddehiscentie, en koorts. Follow-up bezoeken waren gepland na 2 en 6 weken. • De uitval was vergelijkbaar in beide groepen (5,0% voor interventie en 5,9% voor controle, p = 0,81). In totaal gebruikte 88,1% de medicatie volgens schema. 	<p>Opmerkingen GIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zie de eerste vier opmerkingen bij Tara et al (2022).

		<ul style="list-style-type: none"> • Postoperatieve wondinfectie trad op bij 13 (6,4%) patiënten in de interventiegroep en 31 (15,4%) patiënten in de controlegroep. Relatief risico (RR) = 0,41 (95%BI 0,22-0,77), P = 0,01. Er moeten 12 (95%BI 6,7-33,8) patiënten worden behandeld om 1 postoperatieve wondinfectie te voorkomen. • Bij de secundaire uitkomstmaten werd alleen een significant verschil gezien in cellulitis (RR = 0,44; 95%BI 0,23-0,85; P = 0,04). • Post-hocanalyse toonde dat het effect van de antibiotica vooral uitgesproken was bij vrouwen met gebroken vliezen vóór de keizersnede (wondinfectie 9,5% vs 30,2%; p = 0,008), terwijl het verschil bij vrouwen met intacte vliezen niet significant was. <p>Opmerkingen auteurs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vanwege de geplande einddatum werden niet voldoende patiënten geïnccludeerd. De uitval was echter lager dan verwacht. 	
<p>Laudanno O et al. Tailored Helicobacter pylori eradication therapy in obese patients undergoing bariatric surgery. Rev Esp Enferm Dig 2020;113(5):345-347</p> <p>Prospectieve niet-gerandomiseerde studie</p> <p><i>Therapie, oraal</i></p>	<p>Gewicht-gebaseerde groep (n = 51): BMI \geq 40 kg/m² = 19/51</p> <p>Standaardgroep (n = 53): BMI \geq 40 kg/m² = 17/53</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In deze prospectieve, multicenterstudie werden 104 obese patiënten (BMI \geq35 kg/m² met co-morbiditeiten of \geq40 kg/m²) geïnccludeerd voorafgaand aan bariatrische chirurgie. Alle patiënten testten positief op <i>Helicobacter pylori</i>. Ze ontvingen gedurende 14 dagen een behandeling bestaande uit pantoprazol, claritromycine, amoxicilline en metronidazol. Patiënten werden verdeeld over twee groepen: één kreeg vaste doseringen van amoxicilline (2dd 1000 mg) en metronidazol (2dd 500 mg) (de standaardgroep), de andere kreeg een dosering op basis van lichaamsgewicht (de gewicht-gebaseerde groep); TBW (metronidazol 7,5 mg/kg elke 6 uur, max. 4 g/dag) en ABW (amoxicilline 50 mg/kg/dag, max. 4 g/dag). • Er stopten 3 patiënten met het onderzoek vanwege braken (2 in de gewicht-gebaseerde groep), waardoor de per-protocolanalyse 101 patiënten bedroeg. 	<p>Opmerkingen GIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het aandeel patiënten met BMI \geq 40 kg/m² was relatief laag voor een populatie met een geplande bariatrische ingreep. • In Nederland is de standaarddosering van metronidazol oraal voor eradicatie van helicobacter pylori (als tripletherapie met amoxicilline óf claritromycine): 500 mg 3x per dag gedurende 14 dagen.

		<ul style="list-style-type: none"> • De eradictiegraad was hoger voor de gewicht-gebaseerde groep dan voor de standaardgroep: <ul style="list-style-type: none"> ○ intention-to-treatanalyse: 86,3% vs. 66,1% (RR 1,31; 95% BI: 1,05–1,63; p=0.02890) ○ per-protocolanalyse: 89,8% vs. 67,3% (RR 1,33; 95% BI: 1,08–1,65; p=0,01259). • De therapietrouw was hoog in beide groepen (>95%), en het aantal bijwerkingen was vergelijkbaar: 27,4% in de gewicht-gebaseerde groep versus 20,7% in de standaardgroep (p=0,5691). De meest voorkomende bijwerking was een metaalachtige smaak. <p>Opmerkingen auteurs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De studie was niet gerandomiseerd en resistentiepatronen zijn niet onderzocht. 	
<p>Mastrobattista JM et al. The effect of body mass index on therapeutic response to bacterial vaginosis in pregnancy. Am J Perinatol 2008;25(4):233-237</p> <p>Post-hoc analyse van RCT</p> <p><i>Therapie, oraal</i></p>	<p>Mediane BMI 25,5 kg/m² (range 15-71 kg/m²)</p> <p>Interventiegroep BMI < 25 kg/m² N = 339</p> <p>BMI 25-29,9 kg/m² N = 200</p> <p>BMI ≥ 30 kg/m² N = 199</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In een secundaire analyse van twee multicenter trials werd onderzocht of de therapeutische respons op metronidazol bij asymptomatische bacteriële vaginose (BV) tijdens de zwangerschap beïnvloed werd door de preconceptionele BMI. Zwangere vrouwen tussen 8 en 22 weken werden gescreend op BV en tussen 16 en 23 weken gerandomiseerd naar metronidazol (2 g oraal, herhaald na 48 uur) of placebo. Van de 1497 vrouwen met asymptomatische BV en beschikbare BMI-gegevens werden er 738 behandeld met metronidazol. BMI werd ingedeeld in drie categorieën: <25 (normaal/ondergewicht), 25–29,9 (overgewicht) en ≥30 (obesitas). • De persistentie van BV bij follow-up (24–29,6 weken) was respectievelijk 27% bij BMI <25, 21% bij BMI 25–29,9 en 24% bij BMI ≥30 (p = 0,21). Na correctie voor confounders (leeftijd, roken, burgerlijke staat, etniciteit) toonde multivariate analyse geen significante relatie tussen BMI en BV-persistentie. De adjusted odds ratio's (OR) waren: BMI 25–29,9: OR 0,66 (95% BI 0,43–1,02); BMI ≥30: OR 0,83 (95% BI 0,54–1,26), vergeleken met BMI <25. 	<p>Opmerkingen GIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het is onduidelijk hoeveel patiënten met een BMI ≥ 40 kg/m² zijn geïnccludeerd. • In Nederland wordt 2 g metronidazol oraal eenmalig toegepast bij bacteriële vaginose. • Bij zwangere vrouwen kan de farmacokinetiek van geneesmiddelen anders zijn. Daarom zijn deze resultaten niet te extrapoleren naar de niet-zwangere obese populatie.

		Opmerkingen auteurs: <ul style="list-style-type: none"> • Therapiefalen werd niet vaker gezien bij obese vrouwen. 	
SmPC Flagyl suspensie (27-06-2025)		Geen informatie over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² .	
SmPC Metronidazol B. Braun oplossing voor infusie (27-03-2025)		Geen informatie over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² .	

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²
I(ntervention)	Metronidazol
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: 29-08-2025

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

Embase

Datum: 29-08-2025

Search #	Zoektermen
#1	('metronidazole'/exp OR metronidazole) 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')