

# Hoe doseer je geneesmiddelen bij obese patiënten?

Elena C. Warmerdam, MSc <sup>a\*</sup> en dr. Lisanne L. Krens <sup>b</sup>

<sup>a</sup> AIOS Ziekenhuisfarmacie, ZGT-apotheek, Ziekenhuis Groep Twente, Hengelo.

<sup>b</sup> Ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisapotheek, Maastad Ziekenhuis, Rotterdam.

\* Correspondentie: e.warmerdam@zgt.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Warmerdam EC, Krens LL. Hoe doseer je geneesmiddelen bij obese patiënten? Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1705.

## Kernpunten

- Over het doseren van geneesmiddelen bij obese patiënten is weinig bekend, informatie hierover ontbreekt vaak in de productinformatie.
- Er kan geen eenduidig advies gegeven worden over het doseren van geneesmiddelen bij obese patiënten.
- Bij het ontbreken van een advies in de literatuur kan gebruik gemaakt worden van de gegevens over absorptie, distributie, metabolisme en klaring. Zo nodig kan er extra monitoring plaatsvinden.

## Inleiding

U wordt door een huisarts gebeld, hij wil bij een vrouw van 150 kg (lengte = 1,75 m, BMI = 49 kg/m<sup>2</sup>) ciprofloxacin starten in verband met een urineweg-infectie met tekenen van weefselinvasie. Hij vraagt of de standaard orale dosering ciprofloxacin van tweemaal daags 500 mg even goed werkt bij deze patiënt met een gewicht van 150 kg als bij een patiënt met dezelfde lengte, maar met een gewicht van 75 kg (BMI = 24,5 kg/m<sup>2</sup>). Is het nodig om de dosering aan te passen bij obese patiënten? Welke handvaten zijn er om de arts hierin te adviseren?

Ongeveer de helft van de volwassen Nederlanders had in 2016 overgewicht en 14% obesitas [1]. Overgewicht wordt vastgesteld op basis van de *body mass index* (BMI). Bij een BMI van  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> wordt gesproken van overgewicht en bij een BMI van  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> is er sprake van obesitas [2]. Van overgewicht en obesitas is bekend dat het een risicofactor is voor onder andere diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekten en kanker [3]. Geneesmiddelen worden in registratieonderzoeken vaak alleen onderzocht bij

## ABSTRACT

*How should drugs be dosed in obese patients?*

### BACKGROUND

Overweight and obesity are a common problem, however the dosing of drugs in obese patients is challenging due to the lack of dosing advice for these patients. In obese patients the bioavailability of drugs can be different. In general the volume of distribution increases with bodyweight and therefore drug metabolism may be changed in obese patients compared to normal-weight patients. Formulas to estimate kidney function may give an incorrect estimation in the obese; formulas indexed for body surface area – like MDRD and CKD-epi – underestimate the kidney function in obese patients. Moreover cytochrome P450 metabolism may also be altered in obese patients.

### METHODS and RESULTS

For these reasons a simple, unambiguous, general advice on drug dosing in obese patient cannot be given. As a consequence a recommendation on dosing must be formulated for every single drug. In this manuscript we present a step-by-step plan which helps to formulate a pragmatic advice for drug dosing in obese patients when prescribing data is lacking.

mensen met een normaal gewicht. Adviezen over doseren bij patiënten met obesitas ontbreken dan ook vaak in de bijsluiters [4,5].

### Doel

Wij hebben de literatuur bestudeerd en beschrijven in dit artikel verschillende methoden om lichaamsgrootte uit te drukken en de veranderingen in farmacokinetiek bij obese patiënten. Daarnaast hebben wij een stappenplan opgesteld om doseringsadviezen op te stellen voor het gebruik van geneesmiddelen bij obese patiënten.

### Zoekstrategie

Wij hebben in PubMed gezocht naar relevante publicaties, met de volgende zoekstrategie: *obesity drug dosing*, aangevuld met specifieke zoektermen als *pharmacokinetics*, *drug metabolism* en *clearance*. Voor de uitwerking van het stappenplan hebben wij bovenstaande zoektermen aangevuld met de geneesmiddelen uit de top 10 meest gebruikte pakketgeneesmiddelen in 2016. Op basis van gevonden publicaties verzamelden wij tevens aanvullende artikelen via de referenties uit deze publicaties.

## Methoden voor het beschrijven van lichaamsgrootte

Lichaamsgewicht is een veel gebruikte maat om geneesmiddeldoseringen te individualiseren. Vaak wordt uitgegaan van het totale lichaamsgewicht (TBW). Bij cytostatica is het gebruikelijk om op het lichaamsoppervlak (BSA) te doseren. Er zijn diverse methoden om lichaamsgrootte uit te drukken; *body mass index* (BMI), *ideal body weight* (IBW), *percentage ideal body weight* (%IBW), *lean body weight* (LBW), *adjusted body weight* (ABW), *fat free mass* (FFM) en *predicted normal body weight* (PNWT). Verschillende van deze methoden om lichaamsgrootte te beschrijven worden gebruikt in farmacokinetische studies bij obese patiënten [4]. Een overzicht van hoe deze berekend worden is terug te vinden in tabel 1. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de verschillende maten voor een voorbeeldpatiënt met een normaal gewicht en een met overgewicht.

Green en Duffull hebben onderzocht welke methode voor het beschrijven van lichaamsgrootte de best bruikbare methode is voor het beschrijven van farmacokinetiek en het doseren van geneesmiddelen bij obese patiënten [4]. Zij bekeken tevens of de gebruikte methode in theorie geschikt is om farmacokinetiek te beschrijven in obese patiënten [4]. Zij geven aan dat ze niet verwachten dat BMI en IBW goede methoden zijn. De BMI maakt geen onderscheid tussen vet en spierweefsel. Het IBW neemt alleen de lengte van een patiënt mee. BSA, FFM, LBW, ABW en PNWT hebben allen kenmerken waardoor ze in theorie goed bruikbaar kunnen zijn [4]. PNWT en %LBW worden vrijwel niet meer gebruikt. FFM en LBW lijken erg op elkaar wanneer gekeken wordt naar welke componenten van het lichaam ze meenemen. Bij FFM wordt al het vetweefsel buiten beschouwing gelaten en bij LBW wordt wel een klein deel van het vetweefsel meegenomen. De formule voor LBW heeft echter een beperking, bij extreme waarden voor TBW en lengte neemt LBW af [14].

Hoewel het verdelingsvolume bij obese patiënten doorgaans toeneemt, betekent dit niet dat ook de klaring op een gelijke wijze toeneemt. Het verdelingsvolume voor lipofiele geneesmiddelen zal over het algemeen meer toenemen dan het geval is voor hydrofiele geneesmiddelen. Dit komt doordat de toename in vetweefsel groter is dan de toename in andere lichaamscomponenten. Verder geven Green en Duffull aan dat deze toename in verdelingsvolume deels gerelateerd is aan de fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel. Op basis van deze gegevens wordt de conclusie getrokken dat voor lipofiele geneesmiddelen TBW een goede maat is voor het verdelingsvolume [4]. Dit betekent echter niet dat TBW automatisch een geschikte maat is om lipofiele geneesmiddelen te doseren bij obese patiënten, omdat de dosering niet alleen afhankelijk is van het verdelingsvolume. Green en Duffull concluderen dan ook dat er geen methode voor lichaamsgrootte superieur is in

Tabel 1 Formules om lichaamsgrootte te beschrijven

Beschrijving	Formule
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [2]	TBW / lengte(m) <sup>2</sup>
BSA (m <sup>2</sup> ) [6,7]	Dubois & Dubois: $TBW^{0,425} \times \text{lengte}(\text{cm})^{0,725} \times 0,007184$ Mostellers: $\sqrt{\text{lengte}(\text{cm}) \times TBW / 3600}$
IBW (kg) [8]	man: $45,4 + 0,89 \times (\text{lengte}(\text{cm}) - 152,4) + 4,5$ vrouw: $45,4 + 0,89 \times (\text{lengte}(\text{cm}) - 152,4)$
FFM (kg) [9]	man: $0,285 \times TBW + 12,1 \times \text{lengte}(\text{m})^2$ vrouw: $0,287 \times TBW + 9,74 \times \text{lengte}(\text{m})^2$
LBW (kg) [10]	man: $1,1 \times TBW - 0,0128 \times BMI \times TBW$ vrouw: $1,07 \times TBW - 0,0148 \times BMI \times TBW$
ABW (kg) [11]	$IBW + CF \times (TBW - IBW)$
%IBW (%) [12]	$TBW / IBW \times 100$
PNWT (kg) [13]	man: $1,57 \times TBW - 0,0183 \times BMI \times TBW - 10,5$ vrouw: $1,75 \times TBW - 0,0242 \times BMI \times TBW - 12,6$

BMI: *body mass index*, TBW: *total body weight*, BSA: *body surface area*, (%IBW: (percentage) *ideal body weight*, FFM: *fat free mass*, LBW: *lean body weight*, ABW: *adjusted body weight*, CF: *correctiefactor*, PNWT: *predicted normal body weight*.

het beschrijven van farmacokinetiek van obese patiënten [4]. Een paar jaar later stellen Green en Duffull samen met Han en Kirkpatrick de hypothese op dat LBW de meest betrouwbare maat is om de klaring van geneesmiddelen te beschrijven, ongeacht de lichaamssamenstelling, en roepen op om deze maat te gebruiken in onderzoek [15].

Tabel 2 Voorbeeldberekening beschrijving lichaamsgrootte

Beschrijving	75 kg, 1,75 m		150 kg, 1,75 m	
	man	vrouw	man	vrouw
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,5		49	
BSA (m <sup>2</sup> ); Dubois & Dubois	1,90		2,56	
BSA (m <sup>2</sup> ); Mostellers	1,91		2,70	
IBW (kg)	70	66	70	66
FFM (kg)	58	51	80	73
LBW (kg)	59	53	71	52
ABW (kg) *	72	69	102	99
%IBW (%)	107	114	214	229
PNWT (kg)	74	74	91	72

\* Correctiefactor van 0,4 gehanteerd.

BMI: *body mass index*, BSA: *body surface area*, (%IBW: (percentage) *ideal body weight*, FFM: *fat free mass*, LBW: *lean body weight*, ABW: *adjusted body weight*, PNWT: *predicted normal body weight*.

Zij stellen dat data verkregen op basis van LBW in de niet-obese populatie geëxtrapoleerd kan worden naar de obese populatie, omdat LBW robuust genoeg is om de invloed van lichaamssamenstelling op de klaring van geneesmiddelen weer te geven [15].

## Absorptie

Het effect van obesitas op de absorptie van geneesmiddelen is nog niet geheel duidelijk. Zo laten onderzoeken naar de maaglediging bij obese patiënten wisselende resultaten zien. Er werd ofwel een versnelde maaglediging gezien of geen verschil in maaglediging bij obese patiënten ten opzichte van patiënten met een normaal gewicht [16,17]. Verder zijn er slechts een beperkt aantal onderzoeken gepubliceerd waarbij de biologische beschikbaarheid en absorptie van geneesmiddelen is vergeleken tussen obese en niet-obese patiënten.

In een van deze onderzoeken is de absorptie en biologische beschikbaarheid van propranolol in obese en niet-obese patiënten onderzocht. Hierbij is geen significant verschil aangetoond [18]. Een dosisaanpassing voor propranolol lijkt op grond van absorptie niet nodig te zijn.

Voor midazolam is wel een verschil in orale biologische beschikbaarheid aangetoond, deze is hoger bij ernstig morbide obese patiënten (BMI  $\geq 40$ ) in vergelijking met niet-obese patiënten. De plasmaconcentratie midazolam na orale toediening is echter gelijk in ernstig morbide obese en niet-obese patiënten. Dit laat zien dat er meerdere factoren van invloed zijn op de farmacokinetiek van midazolam [19].

Concluderend kan de absorptie van geneesmiddelen gewijzigd zijn in obese patiënten, maar voldoende bewijs hiervoor ontbreekt om dit te extrapoleren naar alle geneesmiddelen. Daarnaast is een verandering in absorptie en/of biologische beschikbaarheid niet altijd klinisch relevant, bovenstaand voorbeeld over midazolam laat zien dat de biologische beschikbaarheid weliswaar verhoogd is maar dat de plasmaconcentratie niet wijzigt.

## Distributie

De verdeling van geneesmiddelen in het lichaam is afhankelijk van verschillende factoren zoals het verdelingsvolume. Het verdelingsvolume is voor ieder geneesmiddel anders en afhankelijk van de fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel zoals de vetoplosbaarheid en eiwitbinding. Het is aannemelijk dat het verdelingsvolume van lipofiele geneesmiddelen meer toeneemt dan van hydrofiele geneesmiddelen in obese patiënten [20]. Op basis van deze aanname kan beredeneerd worden dat obese patiënten een hogere dosering nodig hebben van lipofiele geneesmiddelen ten opzichte van patiënten met een normaal gewicht.

Zoals eerder besproken neemt de biologische beschikbaarheid toe na orale toediening van midazolam, maar wijzigt de plasmaconcentratie niet. Dit is te verklaren door een toename van het verdelingsvolume bij obese patiënten [19].

Uit andere onderzoeken blijkt echter dat lipofiele geneesmiddelen niet altijd een groter verdelingsvolume hebben in obese patiënten ten opzichte van patiënten met een normaal gewicht. Zo is ciclosporine erg lipofiel, maar het heeft in obese en niet-obese patiënten een vergelijkbaar verdelingsvolume. Wanneer gedoseerd wordt op TBW, worden er hogere plasmaconcentraties gevonden in obese patiënten in vergelijking tot niet-obese patiënten. Om tot vergelijkbare ciclosporinespiegels te komen dient er op basis van IBW gedoseerd te worden [21]. Er kan dus niet simpelweg geconcludeerd worden dat voor lipofiele geneesmiddelen het verdelingsvolume toeneemt in obese patiënten. Jain et al. beschrijven in een review dat in het geval van ciclosporine en een aantal andere geneesmiddelen waarbij op basis van de lipofiliteit een groot verdelingsvolume wordt verwacht in de obese populatie, maar waarbij dit niet werd aangetoond, mogelijk andere factoren een rol spelen [5]. Een mogelijke verklaring is dat de binding aan eiwitten en distributie naar weefsels een grotere rol spelen in het bepalen van het verdelingsvolume dan obesitas [5].

## Metabolisme

Geneesmiddelmetabolisme kan op verschillende manieren beïnvloed worden door obesitas. Door infiltratie van vet in de lever kan leverschade ontstaan. Hierdoor kan het metabolisme van geneesmiddelen in de lever gewijzigd zijn. Het is echter nog niet in detail duidelijk welke effecten dit heeft op het geneesmiddelmetabolisme [20].

O'Shea en collega's hebben beschreven dat er een toename is in CYP2E1-activiteit door het metabolisme van chlorzoxazon – een marker voor CYP2E1-activiteit – te bestuderen in obese patiënten [22]. Deze toename in CYP2E1-activiteit werd tevens gezien door Rongen en collega's [23]. Zij bestudeerden het metabolisme van paracetamol in obese en niet-obese patiënten. Tevens zagen zij dat de glucuronidering en sulfatering ook toegenomen zijn in obese patiënten ten opzichte van niet-obese patiënten, mogelijk veroorzaakt door steatose [23].

Voor CYP3A4 is voor meerdere substraten aangetoond dat er een verminderde klaring is in obese patiënten. Een verklaring hiervoor is een verminderde activiteit van CYP3A4 bij obese patiënten [24]. Voor het CYP3A4-substraat midazolam werd echter geen verandering in klaring gevonden. Dit is te verklaren doordat er andere factoren zijn die een grote invloed hebben, bijvoorbeeld een wijziging in biologische beschikbaarheid of bloedstroom [19].

Naast onderzoeken bij obese patiënten zijn er ook onderzoeken gedaan naar het metabolisme van geneesmiddelen bij patiënten met *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). NAFLD komt veel voor bij obese patiënten; de prevalentie in deze groep kan oplopen tot 80% [25]. NAFLD is een verzameling van leveraandoeningen die gekenmerkt worden door steatose in

meer dan 5% van de hepatocyten [26,27]. Ook bij NAFLD is een toename gezien in de activiteit van CYP2E1, daarnaast zijn er wisselende resultaten te zien wanneer gekeken wordt naar CYP3A4. Voor CYP3A4 is zowel verlaging van activiteit als geen significante verandering gerapporteerd in patiënten met NAFLD [27].

Vanwege de hoge prevalentie van NAFLD bij obese patiënten is het niet vast te stellen of een verandering in geneesmiddelmetabolisme gewichtgerelateerd is of veroorzaakt wordt door NAFLD of een combinatie. Bovenstaande voorbeelden laten wel zien dat het geneesmiddelmetabolisme bij obese patiënten gewijzigd kan zijn. Het is niet bekend hoe snel deze veranderingen optreden. Een wijziging in metabolisme hoeft echter niet direct tot dosiswijzigingen te leiden omdat er andere factoren een grotere invloed kunnen hebben.

### Excretie

De gebruikelijke formules voor eGFR lijken geen goede schatting van de nierfunctie te geven bij obese patiënten. Zo treedt er bij gebruik van de Cockcroft-Gault-formule een overschatting van de nierfunctie op, omdat het lichaamsgewicht hierbij als een maat voor de nierfunctie wordt gebruikt. Door gebruik te maken van LBW of ABW in plaats van TBW in de Cockcroft-Gault-formule zou de schatting dichter bij de daadwerkelijke waarde liggen [28,29]. De eGFR berekend met de MDRD en CKD-epi-formule wordt uitgedrukt per 1,73 m<sup>2</sup>. Bij obese patiënten geeft dit een onderschatting van de nierfunctie, omdat het lichaamsoppervlak sterk afwijkt van 1,73 m<sup>2</sup>. Het is mogelijk om te corrigeren voor het afwijkende lichaamsoppervlak in geval van obesitas. Wanneer dit gedaan wordt voor de eGFR berekend met MDRD of CDK-epi-formule dan is de schatting van de nierfunctie

betrouwbaarder [29,30]. De KNMP heeft hiervoor een handige tool: [www.knmp.nl/rekenmodules](http://www.knmp.nl/rekenmodules).

Obesitaspatiënten lopen een risico op chronische nierziekten. Dit wordt deels verklaard door de grotere prevalentie van hypertensie en diabetes onder obese patiënten [31,32]. Na gewichtstoename is er in eerste instantie een toename van de reabsorptie van natrium in de niertubuli. Door compensatiemechanismen leidt dit vervolgens tot vasodilatatie en een toegenomen filtratiesnelheid. De filtratiesnelheid neemt echter in de loop van de tijd weer af, door onder andere verlies van nefronen [32]. Het blijft lastig om de nierfunctie te schatten, omdat er eerst een mogelijke toename is gevolgd door een afname veroorzaakt door nierziekten. Dit maakt het lastig om geneesmiddelen die voornamelijk geklaard worden via de nieren, bijvoorbeeld aminoglycosiden, goed te doseren.

### Stappenplan

De absorptie, distributie, het metabolisme en de excretie van een geneesmiddel kunnen verschillen in obese patiënten ten opzichte van de niet-obese populatie. Dit kan per geneesmiddel verschillen. Het blijft daarom lastig om een uitspraak te doen over een groep lipofiele en hydrofiele geneesmiddelen als geheel. Onderstaand stappenplan kan gebruikt worden bij het bepalen van de dosis in obese patiënten.

Stappenplan:

1. Ga allereerst na of aanpassing van de dosering logisch lijkt op basis van de toedienroute, het beoogde effect en de therapeutische breedte.
2. Zoek in de SmPC van het geneesmiddel en op de Kennisbank of er gegevens bekend zijn over het doseren bij obese patiënten.

**Tabel 3** Overzicht van de top 10 meest gebruikte pakketgeneesmiddelen in 2016 [33] en paracetamol

No.	Geneesmiddel	Gebruikers (miljoen)	Conclusie *
1	diclofenac	1,22	hogere doseren
2	amoxicilline	1,19	hogere doseren
3	omeprazol	1,16	dosering niet aanpassen
4	macrogol (combinatiepreparaat)	1,14	dosering niet aanpassen
5	simvastatine	1,14	doseren op geleide van het effect
6	metoprolol	1,1	doseren op geleide van het effect
7	colecalfiferol	0,96	hogere oplaaddosering, lagere frequentie onderhoudsdosering
8	salbutamol	0,91	doseren op geleide van het effect
9	indifferente dermatica	0,9	dosering niet aanpassen
10	pantoprazol	0,85	dosering niet aanpassen
-	paracetamol	-	dosering niet aanpassen/ eventueel ander middel

\* In de laatste kolom is de conclusie weergegeven na het volgen van het stappenplan voor het desbetreffende geneesmiddel.

-: niet van toepassing.

3. Zoek in de literatuur of er farmacokinetische of farmacodynamische studies of casuïstische mededelingen zijn bij obese patiënten. Zoektermen die hierbij gebruikt kunnen worden zijn: de betreffende 'drug', obesity en pharmacokinetics.
4. Indien er in de literatuur geen gegevens beschikbaar zijn, probeer op basis van de geneesmedeleigenschappen tot een pragmatisch doseringsvoorstel te komen, rekeninghoudend met absorptie, distributie – het verdelingsvolume en de plaats van werking – metabolisme en excretie.
5. Controleer, indien mogelijk, bloedspiegels door middel van therapeutisch drug monitoring of zorg voor frequente monitoring van bijwerkingen en het beoogde effect, zoals tensie of lipidenspiegels.

Van de meest gebruikte pakketgeneesmiddelen in 2016, weergegeven in tabel 3, en paracetamol als veel gebruikt zelfzorgmiddel, hebben wij bovenstaand stappenplan gehanteerd om na te gaan of een dosisaanpassing gewenst is in de obese populatie.

### Diclofenac

Er zijn geen studies gevonden over het doseren van diclofenac bij obese patiënten. Wel is er één artikel gevonden over ibuprofen in obese patiënten [34]. Diclofenac en ibuprofen hebben beide een hoge plasma-eiwitbinding (99%) en een klein verdelingsvolume (0,12-0,17 L/kg en 0,15 L/kg, respectievelijk) [35]. Plasmaconcentraties na een eenmalige orale toediening van 600 mg ibuprofen in obese patiënten waren significant lager ten opzichte van patiënten met een normaal gewicht. De tijd tot de piekconcentratie was gelijk. Daarnaast werd waargenomen dat het totale verdelingsvolume toeneemt. Op basis hiervan concluderen de schrijvers dat ibuprofen hoger gedoseerd moet worden in obese patiënten, waarbij het doseringsinterval gelijk blijft. Deze hogere dosering kan berekend worden door een dosering van 3,5 mg/kg te hanteren voor het gewicht boven het IBW en deze op te tellen bij de standaarddosering van 600 mg [34].

### Amoxicilline

Studies specifiek over het doseren van amoxicilline hebben wij niet gevonden. Wel zijn er studies gedaan naar het doseren van andere  $\beta$ -lactam antibiotica in obese patiënten, zowel IC-patiënten als niet kritisch zieke patiënten. Zo heeft een Belgische onderzoeksgroep gekeken naar het doseren van ceftazidim, piperacilline/tazobactam en meropenem. Zij vonden geen verschil in farmacokinetische parameters van bovengenoemde betalactam-antibiotica in obese IC-patiënten en niet-obese IC-patiënten. Het lijkt erop dat sepsis een grotere invloed heeft op de farmacokinetische parameters dan dat obesitas heeft [36]. Daarnaast hebben zij ook gekeken naar obese niet-kritisch zieke patiënten, daar vonden zij over het algemeen te lage serumconcentraties om het farmacodynamisch doel te

halen van bovengenoemde antibiotica [37]. Hoewel deze studie suggereert dat farmacokinetische parameters van betalactam-antibiotica in obese patiënten verschillen van niet-obese patiënten, geven de onderzoekers aan dat een meer gedetailleerde studie nodig is om daadwerkelijk doseringsadviezen te geven. Pragmatisch kan bij obese patiënten gekozen worden voor de hogere doseringen uit de range van doseringen die gehanteerd worden.

### Omeprazol/pantoprazol

Protonpompremmers zijn lipofiel. Het verdelingsvolume is 0,15 L/kg voor pantoprazol en 0,3 L/kg voor omeprazol. Verder is de plasma-eiwitbinding van omeprazol en pantoprazol hoog: 97-98%. In de zure omgeving van de pariëtele cel worden de protonpompremmers omgezet in hun actieve vorm [35]. Protonpompremmers worden uitgebreid gemetaboliseerd door cytochroom P450 enzymen, wijzigingen in metabolisme zijn daardoor niet uitgesloten. Het is niet duidelijk of obesitas de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van protonpompremmers beïnvloed.

In een onderzoek waarbij gekeken is naar de pH-verandering na een eenmalige dosis rabeprazol of omeprazol, is gezien dat een eenmalige dosis in obese patiënten een significante stijging in pH geeft [38]. Verder is bekend dat bij levercirrose de blootstelling van omeprazol en pantoprazol toeneemt [39]. Dosisaanpassing alleen op basis van BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> lijkt echter niet onderbouwd te kunnen worden. Op dit moment zouden wij geen dosisaanpassing adviseren.

### Macrogol (combinatiepreparaten)

Macrogol wordt toegepast als osmotisch laxans en heeft hiermee een lokale werking, het wordt niet opgenomen in de algemene circulatie [35]. Een mogelijke dosisaanpassing op basis van gewijzigde kinetiek bij obese patiënten is niet te verwachten.

### Simvastatine

Wij hebben geen literatuur kunnen vinden met betrekking tot simvastatine en obesitas. Simvastatine is een substraat voor CYP3A4 [35]. Hiermee is het niet ondenkbaar dat het metabolisme van simvastatine is gewijzigd in obese patiënten in vergelijking met niet-obese patiënten. Het effect van simvastatine wordt echter gemonitord, dosisaanpassingen worden gedaan op basis van de lipidenspiegels. Indien met simvastatine onvoldoende effect wordt bereikt kan overwogen worden om te switchen naar pravastatine of rosuvastatine, omdat deze statines niet of nauwelijks worden gemetaboliseerd via CYP-enzymen.

### Metoprolol

Metoprolol is een lipofiele, selectieve  $\beta$ -blokker. Metabolisatie vindt voornamelijk plaats via CYP2D6 [35]. Wij hebben één artikel gevonden waarin de pharmaco-

kinetiek van metoprolol en atenolol in obese patiënten wordt besproken. Atenolol is, in tegenstelling tot metoprolol, een hydrofiele  $\beta$ -blokker. Voor atenolol werden geen verschillen in farmacokinetiek waargenomen. Voor metoprolol zijn er wel verschillen waargenomen: de maximale plasmaconcentratie is lager in obese patiënten en het verdelingsvolume – gecorrigeerd voor lichaamsgewicht – is groter. Deze verschillen bleven echter beperkt tot de farmacokinetiek, er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden. Dit is te verklaren doordat er geen relatie is tussen het effect en de plasmaconcentratie [40]. Hierdoor lijkt er geen onderbouwing te zijn om de dosering aan te passen bij obese patiënten. Daarnaast dient metoprolol op basis van het klinische effect gedoseerd te worden.

### Colecalciferol

Obese patiënten hebben vaak een vitamine D-deficiëntie: de aangemaakte vitamine D verplaatst zich naar het vetweefsel en is daardoor niet direct beschikbaar [41]. Een studie waarbij een eenmalige dosis colecalciferol werd toegediend aan obese patiënten liet echter zien dat de stijging in 25-hydroxycolecalciferolconcentratie weliswaar minder groot is in de obese groep, maar dat vervolgens de daling van de 25-hydroxycolecalciferolspiegel trager verloopt in de obese groep. Deze tragere afname kan verklaard worden door het langzaam vrijmaken van vitamine D uit het lichaamsvet. De onderzoekers geven aan dat dit voor de praktijk betekent dat wanneer eenmaal voldoende hoge spiegels worden gevonden bij obese patiënten, de frequentie voor de onderhoudsdosis omlaag kan [42].

Een ander onderzoek waarbij colecalciferol in verschillende doseringen dagelijks is gebruikt door obese patiënten laat zien dat de 25-hydroxycolecalciferolspiegel correleert met de hoogte van de dosering en de BMI. Er zou ongeveer 2,5 IU/kg colecalciferol nodig zijn om de 25-hydroxycolecalciferolspiegel met 1 ng/mL toe te laten nemen [43]. Samenvattend zou dit voor de praktijk betekenen dat obese patiënten een hogere oplaaddosering colecalciferol nodig hebben, maar daarna uit kunnen met een lagere frequentie voor de onderhoudsdosering.

### Salbutamol

Salbutamol wordt voornamelijk toegediend via inhalatie en het beoogde effect is lokaal. Na inhalatie bereikt het de algemene circulatie via de longen, er vindt geen metabolisme in de longen plaats. Salbutamol wordt in de lever gemetaboliseerd door sulfatering [35]. Hoewel beschreven is dat sulfatering verhoogd kan zijn in obese patiënten [23], heeft dit waarschijnlijk geen consequenties omdat het effect van salbutamol lokaal is. Daarnaast kan salbutamol op geleide van het effect gedoseerd worden.

### Indifferente dermatica

Indifferente dermatica worden lokaal toegepast, een dosisadvies voor obese patiënten is niet nodig. Bij andere

dermatica, bijvoorbeeld corticosteroïden, bestaat een risico op een grotere systemische opname door occlusie wanneer de dermatica bijvoorbeeld in huidplooiën worden toegepast [44].

### Paracetamol

Voor paracetamol is aangetoond dat bij obese patiënten lagere bloedspiegels worden bereikt wanneer een normale dosis van 1 gram intraveneus wordt toegediend [23, 45]. Doseren op basis van TBW zou betere spiegels geven [45]. Obesitas veroorzaakt echter inductie van CYP2E1. CYP2E1 zorgt in het metabolisme van paracetamol voor de vorming van de hepatotoxische metaboliet NAPQI. Hierdoor is het onduidelijk of paracetamol veilig hoger gedoseerd kan worden bij obese patiënten [23]. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de veiligheid van hogere doseringen bij obese patiënten, daarom kan er geen advies gegeven worden om paracetamol hoger te doseren. Bij onvoldoende effect van paracetamol is het advies uit te wijken naar andere pijnstillende middelen.

### Beschouwing

Helaas is het antwoord op de vraag hoe geneesmiddelen gedoseerd moeten worden bij obese patiënten niet eenvoudig. Dit komt omdat obesitas meer veranderingen met zich meebrengt dan alleen een toename van het lichaamsgewicht. Deze veranderingen zijn niet in één formule te vatten.

Bij het vergelijken van de diverse methoden om lichaamsgrootte te beschrijven, is er niet één methode die er duidelijk uitspringt als het gaat om doseren bij obese patiënten. Hierdoor is het lastig om de dosering op basis van alleen het lichaamsgewicht aan te passen bij obese patiënten. Voor lipofiele geneesmiddelen waarvan in eerste instantie verwacht kan worden dat het verdelingsvolume groter is bij obese patiënten laten verschillende studies zien dat dit niet altijd opgaat. Zo kan de biologische beschikbaarheid van een geneesmiddel gewijzigd zijn, waardoor een verandering in verdelingsvolume niet noodzakelijkerwijs zal leiden tot een advies om de dosering aan te passen. Daarnaast zijn er veranderingen in het metabolisme door de lever: de activiteit van sommige cytochroom P450 enzymen is anders in obese patiënten. Verder blijkt dat de klaring niet evenredig toeneemt met het gewicht. Wel neemt het verdelingsvolume toe met het gewicht, maar dit is tevens afhankelijk van de fysisch-chemische eigenschappen van een geneesmiddel. Waar het bij een verminderde nierfunctie logisch is om de dosering van renaalgekleerde geneesmiddelen aan te passen is dit helaas niet zo eenvoudig voor dosisaanpassing op basis van het overgewicht van een patiënt.

Een standaard advies voor het doseren van geneesmiddelen bij obesitas kan niet gegeven worden. Het blijft noodzakelijk om per geneesmiddel te bekijken wat er bekend is over het doseren van dit geneesmiddel bij obese patiënten en op basis hiervan de dosering eventueel aan te passen. Het eerder gegeven stappenplan kan hierbij gebruikt worden.

Terug naar de vraag of een standaard orale dosering van tweemaal daags 500 mg ciprofloxacin even effectief is bij een patiënt met een lichaamsgewicht van 150 kg als bij een patiënt van 75 kg. Er is zowel een lager als een hoger verdelingsvolume en klaring gezien voor ciprofloxacin bij obese patiënten [46]. Maar over het algemeen lijkt het erop dat hogere doseringen fluorquinolonen nodig zijn om obese patiënten adequaat te behandelen [46]. Er wordt gesuggereerd dat ciprofloxacin op basis van het totale lichaamsgewicht gedoseerd zou moeten worden [47]. Dit wordt ondersteund door de studie van Hollenstein et al. Door middel van microdialyseprobes hebben zij de weefselconcentratie in obese en niet-obese personen bepaald

---

na een eenmalige dosis ciprofloxacin. Hieruit blijkt dat bij een dosis van 2,85 mg/kg de plasmaconcentraties hoger zijn bij obese personen ten opzichte van niet-obese personen. De weefselconcentraties zijn echter in beide groepen gelijk, waaruit blijkt dat de weefselpenetratie verminderd is in obese personen [48]. Ondanks dat het niet duidelijk is of deze verminderde penetratie voor alle infecties geldt kan er pragmatisch gezien bij obese patiënten wellicht beter gekozen worden om tweemaal daags 750 mg ciprofloxacin voor te schrijven, de dosering die nu voornamelijk bij ernstige infecties wordt gebruikt, in plaats van tweemaal daags 500 mg. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.