

Models und Sumoringer – wer braucht wie viel?

Pharmakokinetik bei verschiedenen Gewichtsklassen

Monika Trojan, PharmD
Dr. Dorothea Strobach
München

Gliederung

- Gewicht und Pharmakokinetik
 - Der Sumoringer
 - Das Model
- Welches Gewicht?
- Was macht die Niere?
- Gewichts Anpassung für alle und alles?
- Antibiotika - viel hilft viel?

Statistik

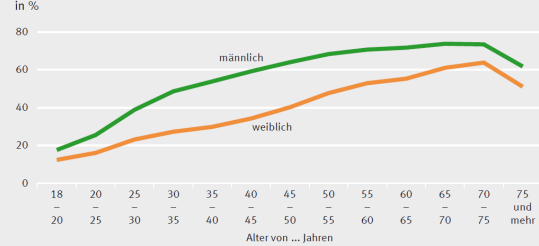
- „Mehr als jeder Zweite in Deutschland hat Übergewicht“

Statistisches Bundesamt 06/2010

– 60% der Männer, 43% der Frauen

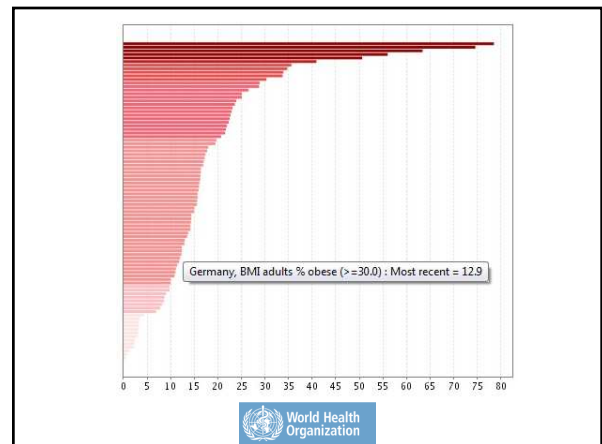
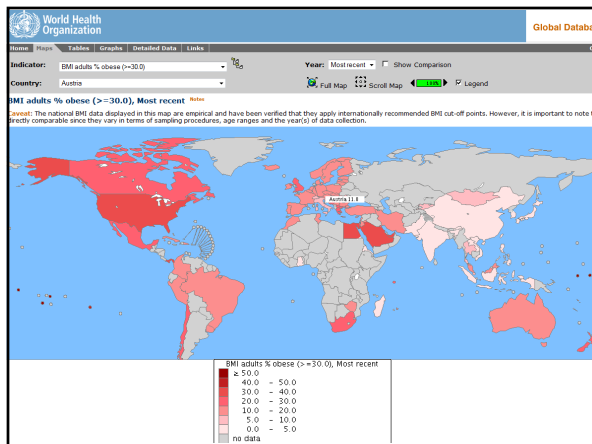
- Untergewicht: Frauen 3%, Männer 1%

Personen mit Übergewicht nach Altersklassen 2005



Übergewicht = BMI über 25

Statistisches Bundesamt, Gesundheit auf einen Blick, 2009



Pharmakokinetische Veränderungen

- (Absorption)
- Verteilungsvolumen
- Proteinbindung
- Elimination:
 - Lebermetabolismus
 - Clearance

Verteilungsvolumen

- Arzneistoffverteilung im Körper abhängig von
 - Molekülgröße
 - Ionisationsgrad
 - Fähigkeit zum Membrandurchtritt
 - Gewebedurchblutung
 - Plasmaproteinbindung
 - Lipophilie

Arzneistoffclearance in der Leber

- Vorwiegend abhängig Organdurchblutung und metabolischer Aktivität des Organs
- Keine klaren Vorhersagen zum Lebermetabolismus
 - Veränderte Leberdurchblutung
 - Veränderte CYP Aktivität
 - Gewichtsabhängig veränderte Glucuronidierung und Sulfatierung



TED



Ab welchem BMI spricht man in der Literatur von „morbidly obese“?

A BMI > 30kg/m²

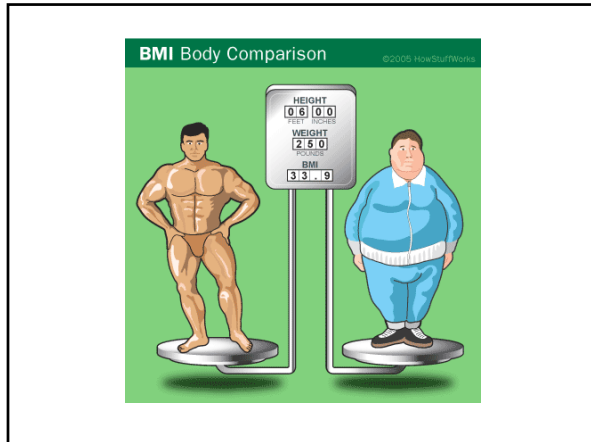

B BMI > 40kg/m²

Body Mass Index

BMI = Körpergewicht (kg) / (Körpergröße (cm))²

Gewichtsklasse	BMI
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	>25,0
Präadipositas	25,0-29,9
Adipositas Grad 1	30,0-34,9
Grad 2	35,0-39,9
Grad 3	>40

Nach WHO, 2000


Verteilungsvolumen und Proteinbindung

- Verteilungsvolumen lipophiler Substanzen ↑
=> erhöhte Loading dose (?)
- Verteilungsvolumen hydrophiler Substanzen ↑
=> kontroverse Aussagen
- Evtl. veränderte Proteinbindung
=> klinische Relevanz?

Metabolismus

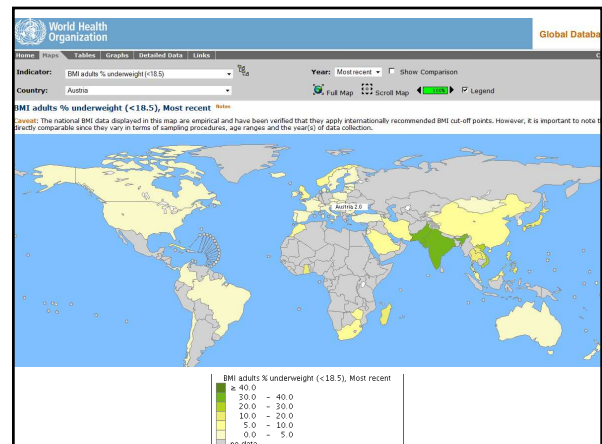
- Verminderte Leberdurchblutung
- Veränderungen bei CYP-Metabolismus
- Erhöhte Glucuronidierung und Sulfatierung

Das Model



Was bedeutet Untergewicht?

- BMI < 18,5
- Mangelernährung an Eiweiß und/oder Kalorien
- Formen:
 - Marasmus: primär Kalorienmangel
 - Kwashiorkor: primärer Proteinmangel
 - Kachexie: starke Abnahme Muskel-, Fett- und Knochengewebe
 - Sarkopenie: altersbedingte Abnahme der Skelettmuskulatur (1-2% pro Jahr)



Wer ist betroffen?

- Westliche Länder:
 - Tumorerkrankung
 - Mentale Erkrankung (z.B. Demenz, Anorexia nervosa)
 - Stoffwechselerkrankungen (z.B. cystische Fibrose)
 - Schwere Infektionen (z.B. HIV)
 - Chronischer Erkrankungen (z.B. COPD, rheumatoide Arthritis)
 - Malabsorption (z.B. Kurzdarmsyndrom, Alkoholiker)
 - Krankenhaus/Altenheim
 - Erwachsene mit Unterernährung:
ambulant 1 - 8%, institutionalisiert 25 - 60% (Covinsky 1999)

TED



Was passiert mit der Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt bei Unterernährung?

- A steigt
- B sinkt

Was passiert?

- Absorption ↓
 - Vor allem Alkoholiker, Kinder, Anorexia nervosa
 - häufig Durchfall (Zottenatrophie, Enzymmangel, Infektionen)
- Distribution verändert
 - Fettanteil ↓, Körperwasser ↑
 - Lipophile Arzneistoffe: weniger Einlagerung in Fettgewebe, mehr frei verfügbar
 - Hydrophile Arzneistoffe: größeres Vd (Oshikoya 2009)
 - Transportproteine ↓ → mehr freier Arzneistoff

Was passiert?

- Metabolisierung
 - Leichte Unterernährung: unverändert
 - Schwere Unterernährung: eingeschränkt
 - CYP-Isoenzyme - 50-80% im Tierversuch (Cho 1999, Lee 2004)
- Renale Exkretion
 - Theoretisch ↑ durch mehr ungebundenen Arzneistoff
 - schwere Fälle: Durchblutung und Organfunktion ↓
 - Klinisch: widersprüchlich
 - z.B. Penicillin und MTX signifikant erniedrigt, Gentamycin nur marginal erniedrigt (Oshikoya 2009)

Alkoholiker



- Mangelernährung (Protein, Fett, Vitamine, Ca, Fe), wenn Alkoholkonsum > 30% der kcal/d (Lieber 2000)
- Verdauung und Absorption ↓ (Diarrhoe, Motilitätsstörung, alkoholische Pankreatitis, Mangel an Gallensalzen)
- Leberinsuffizienz
 - Serumproteine ↓
 - CYP-System:
 - akut CYP2E1-Inhibition
 - Chronisch CYP2E1-Induktion
 - CYP2E1-Substrate: Paracetamol, Isoniazid, Coffein, Inhalationsnarkotika
 - Andere Isoenzyme: Induktion 2A6, 1A2, 3A4

Geriatrische Patienten

- Gewicht ist nicht das einzige Problem!
 - Pharmakokinetik
 - Herz-, Leber-, Nierenfunktion ↓
 - Plasmaeiweiße ↓
 - Körperfett ↑; Körperwasser ↓
 - Pharmakodynamik
 - Rezeptorsensitivität ↑ ↓
 - Polymedikation
 - Interaktionen
 - Compliance
 - Varianz biologisches Alter

Was macht die Niere?



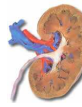
TED



Wie verändert sich die Nierenleistung beim gesunden Übergewichtigen?

- A steigt
- B sinkt

Nierenfunktion – who is who?



Cockcroft-Gault Creatininclearance

Cockcroft-Gault Formel:

$$\text{GFR (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times \text{Serum-Krea}}$$

- für Frauen wird das Ergebnis mit 0,85 multipliziert
 - Einheiten: Jahre - kg - mg/dl

GFR mittels MDRD

MDRD-Formel:

$$\text{GFR (ml/min)} = 186 \times \text{Serum-Krea}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203}$$

- für Frauen wird das Ergebnis mit 0,742 multipliziert
 - für Afrikaner wird das Ergebnis mit 1,210 multipliziert
 - Einheiten: Jahre - mg/dl

Levey et al. Ann Intern Med 1999

Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Formeln	Parameter
Cockcroft und Gault	Alter, Geschlecht, Gewicht, Kreatinin
Kurze MDRD	Alter, Geschlecht, Rasse, Kreatinin
MDRD 6	Alter, Geschlecht, Rasse, Kreatinin, Hämoglobin, Albumin
MDRD 7	Alter, Geschlecht, Rasse, Kreatinin, Hämoglobin, Albumin

Table 1. Sample vancomycin dosage calculations using the Lake and Peterson²⁰ method. Patient parameters are as follows: 60-year-old male; TBW 100kg; IBW 59.2kg; height 162.5cm; body mass index 37.64 kg/m²; body surface area²⁰ 2.02m²; %IBW 100%; S_{Cr} 1.5 mg/dl

CL _{CR} Method	Equation	Calculated CL _{CR} (ml/min)	Calculation based on IBW ^a regimen	Calculation based on TBW ^b regimen
Cockcroft and Gault ¹⁶	$\frac{(140 - \text{age}) \times \text{TBW}}{72 \times \text{S}_{Cr}}$	74	450mg q18h	1350
Modified Cockcroft and Gault	$\frac{(140 - \text{age}) \times \text{IBW}}{72 \times \text{S}_{Cr}}$	44	450mg q18h	600
Modified Cockcroft and Gault (C = 0.4)	$\frac{(140 - \text{age}) \times \text{IBW} \times C}{72 \times \text{S}_{Cr}}$	56	450mg q12h	900
Salazar-Corcoran ¹⁹	$\frac{(137 - \text{age}) \times (0.285 \times \text{TBW}) + (12.1 \times \text{HT}^2)}{60 \times \text{S}_{Cr}}$	61	450mg q12h	900
Jalil ²⁰	$\frac{100}{\text{S}_{Cr}} - 12$	64	450mg q12h	900

^a Recommended by Lake and Peterson²⁰ in original manuscript.
^b Corrected for body surface area (2.02m² TBW).
 C = correction factor for adjusted bodyweight; CL_{CR} = creatinine clearance; HT = height; IBW = ideal bodyweight; q#h = every # hours; S_{Cr} = serum creatinine; TBW = total bodyweight

Bearden et al.: Dosage Adjustments for Antibacterials in Obese Patients, Clin Pharmacokinet 2000 May ; 38 (5), 415-426

Table 2. Performance of Various Methods of Estimating Creatinine Clearance (CL_{CR}) or Glomerular Filtration Rate (GFR)^a

Method	Mean ± S.D. CL _{CR} or GFR (mL/min)	Mean Bias (mL/min) (95% CI)	Precision		Accuracy (% Patients)	
			r ²	RMSE	≤30% of Measured CL _{CR}	≤50% of Measured CL _{CR}
Measured CL _{CR}	109.5 ± 44.4					
Cockcroft-Gault _{TBW}	216.9 ± 113.1	-107.4 (-133.2, -81.5)	0.272	37.83	12.9	29.6
Cockcroft-Gault _{IBW}	65.3 ± 29.4	24.3 (14.6, 33.9)	0.326	36.41	48.1	88.9
Cockcroft-Gault _{IBW_{adj}}	129.4 ± 55.3	-19.8 (-32.1, -7.6)	0.339	36.07	53.7	75.9
Cockcroft-Gault _{FFW}	141.9 ± 63.1	-32.3 (-46.2, -18.5)	0.326	36.40	51.8	66.7
Cockcroft-Gault _{TBW}	102.7 ± 48.1	6.8 (-4.5, 18.2)	0.324	36.46	61.1	83.3
Cockcroft-Gault _{IBW}	101.5 ± 43.3	8.1 (-2.6, 18.7)	0.352	35.68	55.6	87.0
Salazar-Corcoran	155.2 ± 65.1	-45.7 (-59.9, -31.5)	0.326	36.40	46.2	55.6
MDRD4	96.3 ± 29.4	13.3 (2.3, 24.3)	0.172	40.36	51.9	87.0

^a CI = confidence interval; RMSE = root mean squared error; TBW = total body weight; IBW = ideal body weight; IBW_{adj} = adjusted body weight (ABW) using 0.3 to represent gain in lean body weight (LBW) between TBW and IBW; ABW_{adj} = ABW using 0.4 to represent gain in LBW between TBW and IBW; FFW = fat-free weight; MDRD4 = four-variable Modification of Diet in Renal Disease equation.

Demirovic et al.: Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients; Am J Health-Syst Pharm, vol 66 Apr 1, 2009

Nierenfunktion und Untergewicht

(Tam Khuu)



- Verringerte Nierenfunktion bei Dehydratation
- Nierengewebe erst in spätem Stadium der Unterernährung angegriffen
- SrCr abhängig von Muskelmasse

-> Überschätzung der Nierenfunktion bei stark verminderter Muskelmasse

Literatur: Aufrunden des SrCr auf 1,0mg/dl

Cave: keine Berücksichtigung des Verschlechterung der Nierenfunktion bei SrCr Anstieg über 1,0mg/dl

=> Entwicklung eines Korrekturfaktors für z.B. Aminoglycosid-Clearance

Welches Gewicht?



Was wiegen wir?

Aktuelles Gewicht
total body weight (TBW)



„Fettfrei“: lean body mass (LBM)
Körperzellen + Interzellulärgewebe ohne Fettzellen
Liefert 99% der metabolischen Aktivität d. Körpers

Gewünscht? ideal body weight (IBW)
„theoretisch anzustrebendes Gewicht nach
Versicherungstabellen“

„Irgendwie dazwischen“: adjusted body weight (AIBW)
Teil des Übergewichtes mit zu IBW eingerechnet; wenn
Dosierung nach IBW zu niedrig, nach TBW zu hoch erscheint

TED



Was nimmt bei Übergewicht zu?

- A IBW und Fettgewebe
- B LBW und Fettgewebe

Wieviel wovon?

- **Übergewicht:**
 - Zunahme TBW, Fett und LBW
 - 20 – 40% des Übergewichtes sind LBW (Cheymol 2000)
 - Prozentual weniger LBW, Fett verdoppelt (Erstad 2002)
- **Untergewicht**
 - Abnahme TBW und Fett
 - prozentual mehr LBW
 - Schwere Unterernährung:
Fett – 66%; Extrazellulärwasser + 50% (Liu 2001)



LBM/W

- LBM bestimmbar durch Körperfettmessung oder Errechnen
- James 1976:
 - Männer: $1,1 \text{ TBW} - 120$ (TBW/Größe in cm)
 - Frauen: $1,07 \text{ TBW} - 148$ (TBW/Größe in cm)
 - Cave: max. Gewicht damals 122 kg; heute bis zu 273 kg ! (Han 2007)
- Janmahasatian 2005 (LBW₂₀₀₅):
 - Männer: $(9270 \times \text{TBW}) / (6680 + (216 \times \text{BMI}))$
 - Frauen: $(9270 \times \text{TBW}) / (8780 + (244 \times \text{BMI}))$
 - Genauer, auch für Höchstgewichte

IBW

- meist für pharmakokinetische Studien bei Adipositas verwendet
- Ab 120 – 130% IBW als Übergewicht definiert
- Formel:
 - Männer: $49,9 \text{ kg} + 0,89 \text{ kg/cm}$ über 152,4 cm
 - Frauen: $45,4 \text{ kg} + 0,89 \text{ kg/cm}$ über 152,4 cm

AIBW (ABW)

- Anteil des Übergewichtes zum IBW addiert
- Substanzindividueller Korrekturfaktor (KF)
- Bsp.:
 - Busulfan: $IBW + 0,25 \times (TBW - IBW)$
 - Phenytoin loading dose: $IBW + 1,33 \times (TBW - IBW)$
 - Teilweise empfohlene Verallgemeinerung:
 - Annahme: Wasseranteil in Fettgewebe 20 – 30%; KF 0,2 oder 0,3
 - Ausgehend von Aminoglykosiddaten: KF 0,4

Wann nehme ich was?

- loading dose: Verteilungsvolumen wichtig
- Erhaltungsdosis: Akkumulation?
 - ...das hängt davon ab (Erstad 2002)
 - Hydrophile Stoffe mit kleinem V: IBW
 - Stoffe mit mittlerem V: AIBW
 - Stoffe mit großem V: substanzindividuell

Gewichtsanzpassung für alle und alles?



Wo brennt's?



- Arzneistoffe mit enger therapeutischer Breite
 - Antithrombotika
 - Chemotherapeutika
- Arzneistoffe, bei denen schnell therapeutische Spiegel notwendig sind
 - Antiinfektiva
 - Analgetika
 - Anästhesie (Anästhetika, Muskelrelaxantien)

Anästhesie bei Übergewicht

(Casati 2005)

- Thiopental
 - lipophil
 - $V_d \uparrow$, Cl unverändert, $HWZ \uparrow$ (6 auf 27h!)
 - Bezogen auf TBW brauchen Übergewichtige weniger: 3,9 mg/kg vs. 5,1 mg/kg
 - Empfehlung: mg/kg LBW
- Propofol
 - Stark lipophil
 - $V_d \uparrow$, $Cl \uparrow$, HWZ unverändert
 - Empfehlung: Dosierung nach mg/kg TBW
- Fazit: pharmakokinetischer Nettoeffekt entscheidet!



Benzodiazepine und Übergewicht

(Casati 2005, Erstad 2004)

- Lipophile Substanzen
- $V_d \uparrow$, $HWZ \uparrow$
- Empfehlung:
 - Einmalgabe z.B. präoperativ: nach TBW (extreme Adipositas: wiederholte i.v. mini-loading-doses; Wirkeintritt ca. 10 min)
 - Kontinuierliche Infusion/Dauertherapie: nach IBW
- Fazit: Zeitkinetik beachten

TED



Wie werden Betablocker bei Adipositas dosiert?

- A höher als normal
- B normal



Betablocker und Übergewicht

(Cheymol 2000)

- Theorie:
 - lipophile (Propranolol, Nebivolol) ins Fett, hydrophile (Sotalol) nicht, mittlere (Bisoprolol) ein bißchen
- Fakten, konsistent für alle:
 - $V_d \uparrow$ (24%), $V_d/kg\ TBW \downarrow$ (-23%); d.h. lipophile gehen weniger in Fett als in normales Körpergewebe; Grund?
 - $Cl \uparrow$, HWZ unverändert
- Klinische Relevanz:
 - Keine; große therapeutische Breite, Einstellung n. Wirkung
- Fazit: lipophil heißt nicht zwingend höhere Dosis!



NMH und Übergewicht

- Verteilungsvolumen entspricht weitgehend Plasmavolumen
- Widersprüchliche Daten zur Einstufung von Übergewicht als unabhängiger Risikofaktor für TVT / LE
- Teilweise reduzierte Resorption bei Übergewicht
- ACCP 2008
 - gewichtsadaptierte Dosierung von NMH zur Prophylaxe und Therapie bei übergewichtigen Patienten (2c)
 - Bariatrische Operation: Einsatz von höheren Dosen bei Übergewichtigen (2c)
- Review-Empfehlungen:
 - TBW verwenden für Prophylaxe und Therapie
- Fazit: harte Daten schlagen Theorie!

Untergewicht



- Effekt abhängig von konkretem Zustand des Patienten und Arzneistoff
- Verminderte Wirkung oder Toxizität möglich
- Messbare Hilfen nutzen, z.B.:
 - Nieren- und Leberfunktion?
 - Ödeme?
 - Serumalbumin?
 - Serumspiegel?

Untergewicht



- Wenig konkrete Empfehlungen
- Bsp. Humane Daten (Compher 2010)
 - Paracetamol:
 - $HWZ \uparrow$, Tox. \uparrow bei Kindern
 - Aminoglykoside:
 - $V_d \uparrow$
 - individuelle Berechnung nach Spiegel
 - Nephrotox. \uparrow bei Hypoalbuminämie
 - Cyclosporin:
 - $AUC - 52\%$, $V_d \uparrow$
 - Größere Loading dose und Monitoring empfohlen

Antibiotika – viel hilft viel?

Antibiotikadosierung – was ist zu berücksichtigen?

- Liegen Daten vor?
- Sicherheitsprofil der Substanz
- Nutzen-Risiko-Abwägung bei Dosisauswahl
- Chemische Eigenschaften der Substanz
- Lokalisation und Schwere der Infektion



Vancomycin bei Übergewicht

- Hydrophil
- Erhöhtes Verteilungsvolumen
- Erhöhte Clearance

⇒ Dosierung nach TBW
 ⇒ Spiegelbestimmungen
 ⇒ ggf. Erhöhung des Dosierungsintervalls



Aminoglycoside und Übergewicht

- Hydrophil
- Erhöhtes Verteilungsvolumen
- Initialdosis nach Dosiergewicht

⇒ Dosierung nach DDW (Dosiergewicht) mit Korrekturfaktor
 $DDW = IBW + (C \times (TBW - IBW))$; $C = 0,3-0,4$;
 ⇒ Berechnung der Arzneistoffclearance mittels DDW
 ⇒ Erhaltungsdosis nach Spiegelbestimmung

Table III. Aminoglycoside volume of distribution and correction factors for obese and non-obese subjects

Reference	No. of subjects	Aminoglycoside	%IBW	Volume of distribution		Correction factor
				L/kg TBW	L/kg IBW	
Schwartz et al. ^[46]	6	Gentamicin	176 ^a	0.19 ± 0.03 ^a	0.34 ± 0.09 ^a	0.40
	6		100	0.24 ± 0.05	0.24 ± 0.05	
	7	Tobramycin	161 ^a	0.23 ± 0.05 ^a	0.37 ± 0.08 ^a	0.40
Blouin et al. ^[50]	7		100	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.03	
	9	Tobramycin	225	NR	0.44	0.58 ± 0.22
Bauer et al. ^[51]	7	Amikacin	255	0.17 ± 0.02	0.42 ± 0.10	0.38 ± 0.18
Korsage ^[52]	17	Gentamicin	183	NR	NR	0.43
	10		104			
Sketris et al. ^[53]	30	Gentamicin	151 ^a	0.15 ± 0.04 ^a	0.23 ± 0.08 ^a	0.30
	30		95	0.19 ± 0.06	0.19 ± 0.05	
Bauer et al. ^[22]	12	Gentamicin	>190	0.17 ± 0.04 ^a	0.41 ± 0.10 ^a	0.45 ± 0.24
	12		NR ^b	0.25 ± 0.04	0.26 ± 0.05	
	10	Tobramycin	>190	0.19 ± 0.03 ^a	0.45 ± 0.08 ^a	0.37 ± 0.19
	10		NR ^b	0.26 ± 0.02	0.26 ± 0.03	
Leader et al. ^[23]	8	Amikacin	>190	0.18 ± 0.02 ^a	0.44 ± 0.09 ^a	0.42 ± 0.20
	8		NR ^b	0.26 ± 0.03	0.26 ± 0.03	
Leader et al. ^[23]	100	Gentamicin	151 ^a	NR	NR	0.55
	100		103	NR	NR	
Traynor et al. ^[54]	524	Gentamicin/tobramycin	>125	0.30 ± 0.12 ^a	NR	0.43
	1119		75-124	0.35 ± 0.11	NR	

a Percentage overweight compared with normal bodyweight subjects receiving the same drug.

b Normal bodyweight controls.

IBW = ideal bodyweight, NR = not reported, TBW = total bodyweight, * p ≤ 0.05 compared with group immediately below.

Bearden, Rodvold: Dosage Adjustments for Antibacterials in Obese Patients; Clin Pharmacokinet 2000 May 38(5) 415-426

Table IV. Aminoglycoside elimination and clearance in obese and non-obese subjects

Reference	No. of subjects	Age (y)	Aminoglycoside	%IBW	k_e (h ⁻¹)	Clearance		$t_{1/2}$ (h)
						ml/min/kg TBW	ml/min/kg IBW	
Schwartz et al. ^[46]	6	NR	Gentamicin	176 ^a	0.40 ± 0.08 ^{b,c}	NR	NR	1.8 ± 0.5 ^d
	6			NR ^a	0.37 ± 0.09 ^b			2.0 ± 0.5
	7		Tobramycin	161 ^a	0.39 ± 0.04 ^{b,c}			1.8 ± 0.2 ^d
Blouin et al. ^[50]	7			NR ^a	0.38 ± 0.06 ^b			1.9 ± 0.4
	9	29.3 ± 4.0	Tobramycin	225	0.34 ± 0.06 ^b	1.126 ± 0.21 ^a	2.50 ± 0.46 ^b	2.1
Bauer et al. ^[51]	7	32.9 ± 9.1	Amikacin	255	0.33 ± 0.08 ^b	1.040 ± 0.31 ^a	2.60 ± 0.74 ^a	2.1
Sketris et al. ^[53]	30	25 ± 8	Gentamicin	151 ^a	0.52 ± 0.25 ^c	NR	NR	NR
	30	25 ± 7		95	0.55 ± 0.24			
Bauer et al. ^[22]	12	28.3 ± 3.9	Gentamicin	>190	NR	1.02 ± 0.24 ^a	2.21 ± 0.59 ^a	2.2 ± 0.4 ^d
	12	29.1 ± 4.2		NR ^f	1.31 ± 0.42	NR	NR	2.2 ± 0.5
	10	27.5 ± 3.1	Tobramycin	>190	NR ^f	1.11 ± 0.22 ^a	2.55 ± 0.47 ^a	1.9 ± 0.4 ^d
	10	26.2 ± 3.7		NR ^f	1.43 ± 0.34	NR	NR	2.1 ± 0.5
Leader et al. ^[23]	8	29.3 ± 4.1	Amikacin	>190	1.07 ± 0.26 ^a	2.61 ± 0.62 ^a	NR	2.0 ± 0.4 ^d
	8	28.5 ± 3.7		NR ^f	1.37 ± 0.30	NR	NR	2.2 ± 0.3
Leader et al. ^[23]	100	45.7 ± 16.7	Gentamicin	151 ^a	0.26 ± 0.10 ^c	NR	NR	3.2 ± 1.7 ^e
	100	48.5 ± 18.8		103 ^a	0.26 ± 0.10			3.3 ± 1.9

a Percentage overweight compared with normal bodyweight subjects receiving the same drug.

b β value from a 1-compartment open model.

c Not significantly different (p > 0.05) compared with the group immediately below.

d β value from a 2-compartment open model.

e Calculated from data presented in original manuscript.

f Normal bodyweight controls.

IBW = ideal bodyweight, k_e = elimination rate constant, NR = not reported, $t_{1/2}$ = elimination half-life, TBW = total bodyweight, * p ≤ 0.05 compared with group immediately below.

Bearden, Rodvold: Dosage Adjustments for Antibacterials in Obese Patients; Clin Pharmacokinet 2000 May 38(5) 415-426



β-Lactame und Übergewicht

- Kaum Daten zu Penicillinen
- Vermutlich erhöhtes Verteilungsvolumen und erhöhte Clearance für Cephalosporine
- Widersprüchliche Ergebnisse zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe



Fluorochinolone und Übergewicht

- Erhöhtes Verteilungsvolumen
 - Schlechtere Penetration in Fettgewebe im Vergleich zu anderen Geweben
- Verminderte Durchblutung in peripherem Gewebe -> geringere Arzneistoffkonzentration
- Erhöhte Clearance

⇒ Berücksichtigung der Lokalisation der Infektion
⇒ Ggf. Dosierung am oberen Ende der Dosisempfehlung

Fallbeispiele



Fallbeispiel 1

Eine Patientin, 150kg, 165cm, wird stationär aufgrund eines Erysipels behandelt. Gemäß des vorliegenden Antibiogramms soll die Behandlung von Cefotaxim auf Ciprofloxacin umgestellt werden.

- 1) Welche kinetischen Besonderheiten sind zu berücksichtigen?
- 2) Welche weiteren Parameter sind zu berücksichtigen?
- 3) Wie ist zu dosieren? Kann ggf. oral behandelt werden?

Fallbeispiel 2

Eine Patientin, 130kg, soll nach Antibiogramm aufgrund einer Zystitis mit Ciprofloxacin behandelt werden.

- 1) Benötigen Sie weitere Informationen, um die Behandlung einzuleiten?
- 2) Wie gehen Sie vor?

Fallbeispiel 3

Ein Patient (76 Jahre, ca. 150 kg, Gewicht nicht genau ermittelbar, da bettlägerig, Größe ca. 175 cm) soll aufgrund einer Endokarditis gemäß Antibiogramm zusätzlich mit Amikacin behandelt werden. Der derzeitige SrCr beträgt 2,2mg/dl.

- 1) Berechnen Sie das IBW sowie LBW.
- 2) Welche Initialdosis ist einzusetzen?
- 3) Berechnen Sie die Amikacin-Clearance des Patienten.

Fallbeispiel 4

Patient, 45 Jahre, 140 kg KG; Verdacht auf Leberzirrhose; Vorhofflimmern; frische Vorhoffthrombose.

Derzeit Enoxaparin 2 x tgl. 0,9 ml gegeben.

- 1) Wie wird Enoxaparin zur Therapie bei KG 140 kg dosiert?
- 2) Welcher weitere Parameter ist für die Dosisfindung entscheidend?

Fallbeispiel 5

Patientin mit schwerer Adipositas, 153 kg, Diab. Typ II, chronische bipolare Depression, soll neu auf Lithium eingestellt werden.

- 1) Wie sind die Initial- und Erhaltungsdosis zu wählen?
- 2) Welchen Effekt hat Lithiumtherapie auf das Körpergewicht?

Zusammenfassung

One size does not always fit all!

Zusammenfassung

- Kaum klinische Daten zur Arzneimittel-dosierung bei Über- und Untergewicht
- Vorhersagen aufgrund chemischer Substanzparameter nicht immer möglich
=> Nebenwirkungsscreening und Erfolgskontrolle zur Dosisanpassung notwendig
- Differenzierte Betrachtung von
 - Initialdosis / Einmalgabe und Dauertherapie
 - Entwicklung Nierenfunktion im Verlauf der Therapie

Literaturquellen

- Hanley et al.: Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans; Clin Pharmacokinet 2010;49(2), 71-87
- Green B., Duffull St.: What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese?; Br J Clin Pharmacol, 58:2, 119-133
- Honiden et al.: Obesity in the Intensive Care Unit; Clin Chest Med 30 (2009) 581-599
- Cheymol: Effekte of Obesity on Pharmacokinetics; Clin Pharmacokinet 2000 Sept 39(3) 215-231
- Bearden et al: Dosage Adjustments for Antibacterials in Obese Patients; Clin Pharmacokinet 2000 May;38(5) 415-426
- Manjunath et al.: Antimicrobial Dosing Considerations in Obese Adult Patients; Pharmacotherapy Vol 27, No.8, 2007
- Demirovic et al.: Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients; Am J Health-Syst Pharm, Vol 66 Apr1,2009
- Spruill et al.: Estimating glomerular filtration rate with a modification of diet in renal disease equation: Implications for pharmacy; Am J Health-Syst Pharm, Vol 64 Mar 15, 2007

Literaturquellen

- Pai: Estimating the Glomerular Filtration Rate in Obese Adult Patients for Drug Dosing; Advances in Chronic Kidney Disease, Vol 17, No5 (>Sept) 2010;ppe53-e62
- Tam Khuu et al.: Estimating Aminoglycoside Clearance and Creatinine Clearance in Underweight patients; Am J Health-Syst Pharm; 2010;67(4): 274-279
- Compher Ch., Boullata, J.: Influence of Protein-Calorie Malnutrition on Medication; Handbook of Drug-Nutrient Interactions
- Oshikoya K., Senbanjo I.: Pathophysiological changes that affect drug disposition in protein-energy malnourished children; Nutrition & Metabolism 2009, 6:50