



Klinikapotheke  
Klinik für Stammzelltransplantation

HAMBURG



5. Kongress für Arzneimittelinformation (3.-4. Februar 2017, Köln)

## One size fits all? Dosierungen bei Adipositas

Claudia Langebrake



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

## Vorstellungsrunde

- Wie häufig haben Sie mit dem Thema Dosierung bei Übergewicht zu tun?
- Eigene Erfahrungen mit dem Thema?
- Was erwarten Sie von dieser Veranstaltung?

## Agenda

- Hintergrund und Definitionen
- Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen
- Spezifische Arzneistoff(-gruppen)
- Und bei Kindern...?
- Informationsquellen



# NEWS

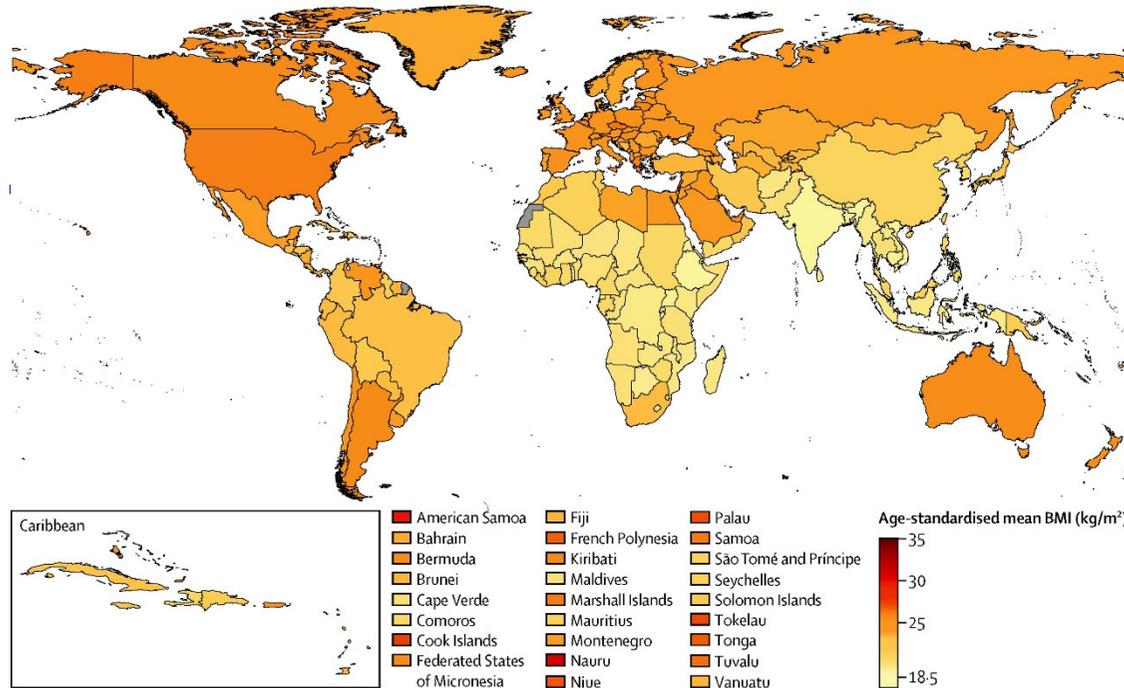
[Home](#)[Video](#)[World](#)[UK](#)[Business](#)[Tech](#)[Science](#)[Magazine](#)[Entertainment & Art](#)

## Health

# More obese people in the world than underweight, says study

🕒 1 April 2016 | [Health](#)





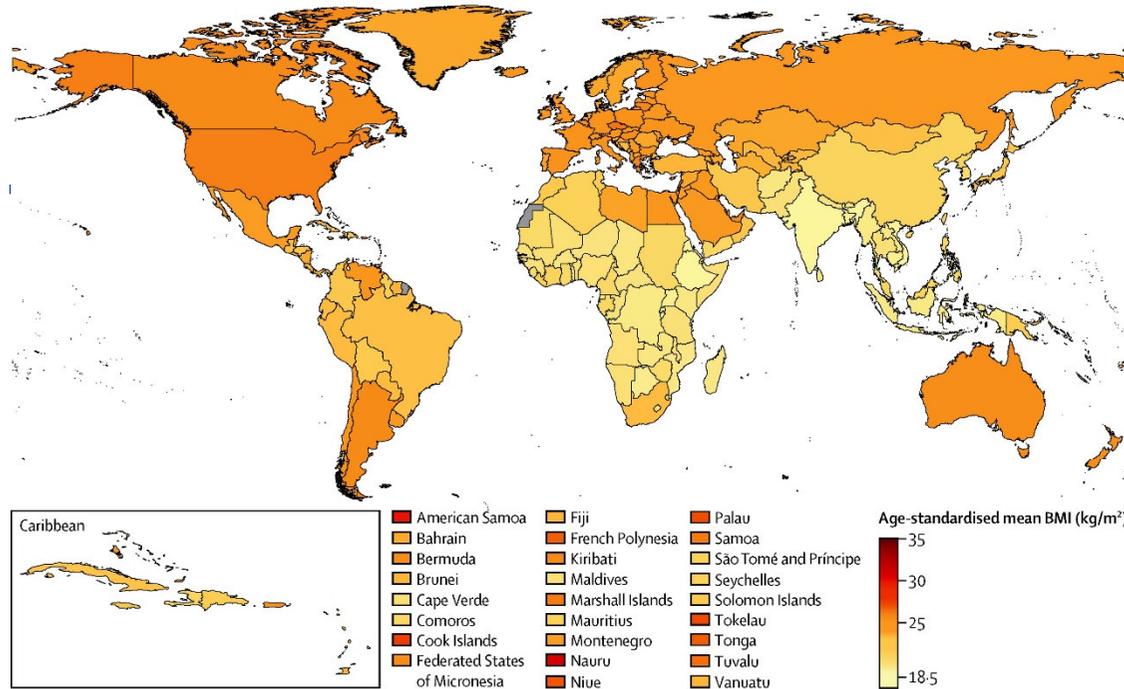
# Alters-standardisierte globale Prävalenzen

**1975**

Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>):  
13,8 % (m) / 14,6 % (f)

Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>):  
3,2 % (m) / 6,4 % (f)

1975



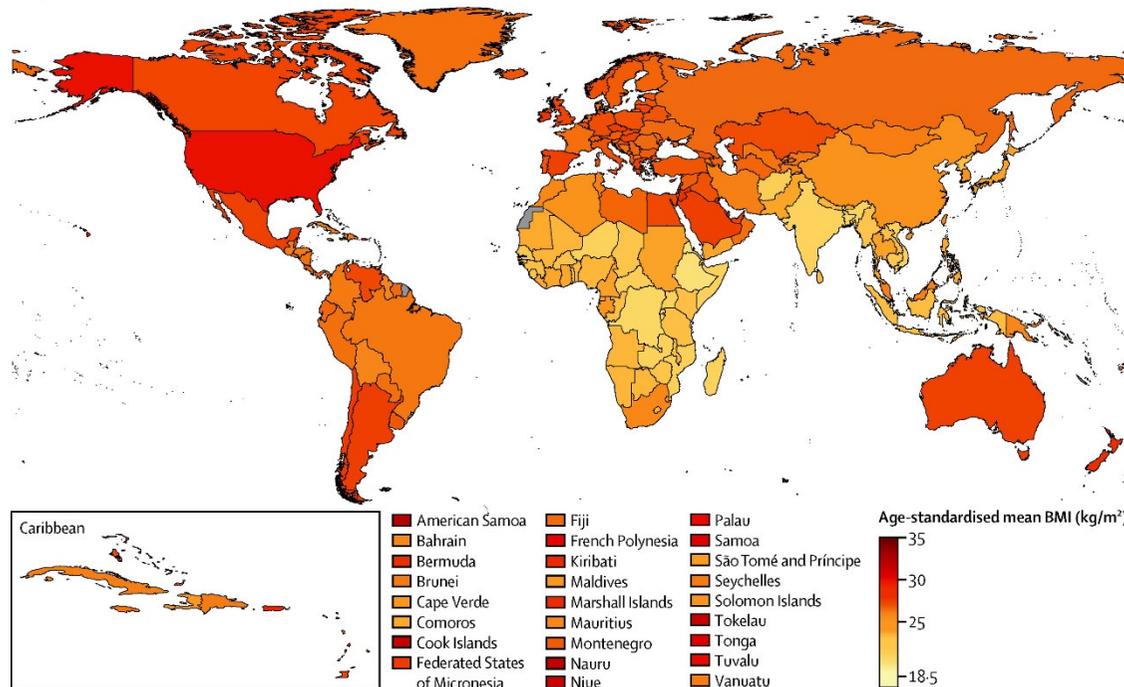
# Alters-standardisierte globale Prävalenzen

## 1975

Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>):  
13,8 % (m) / 14,6 % (f)

Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>):  
3,2 % (m) / 6,4 % (f)

2014

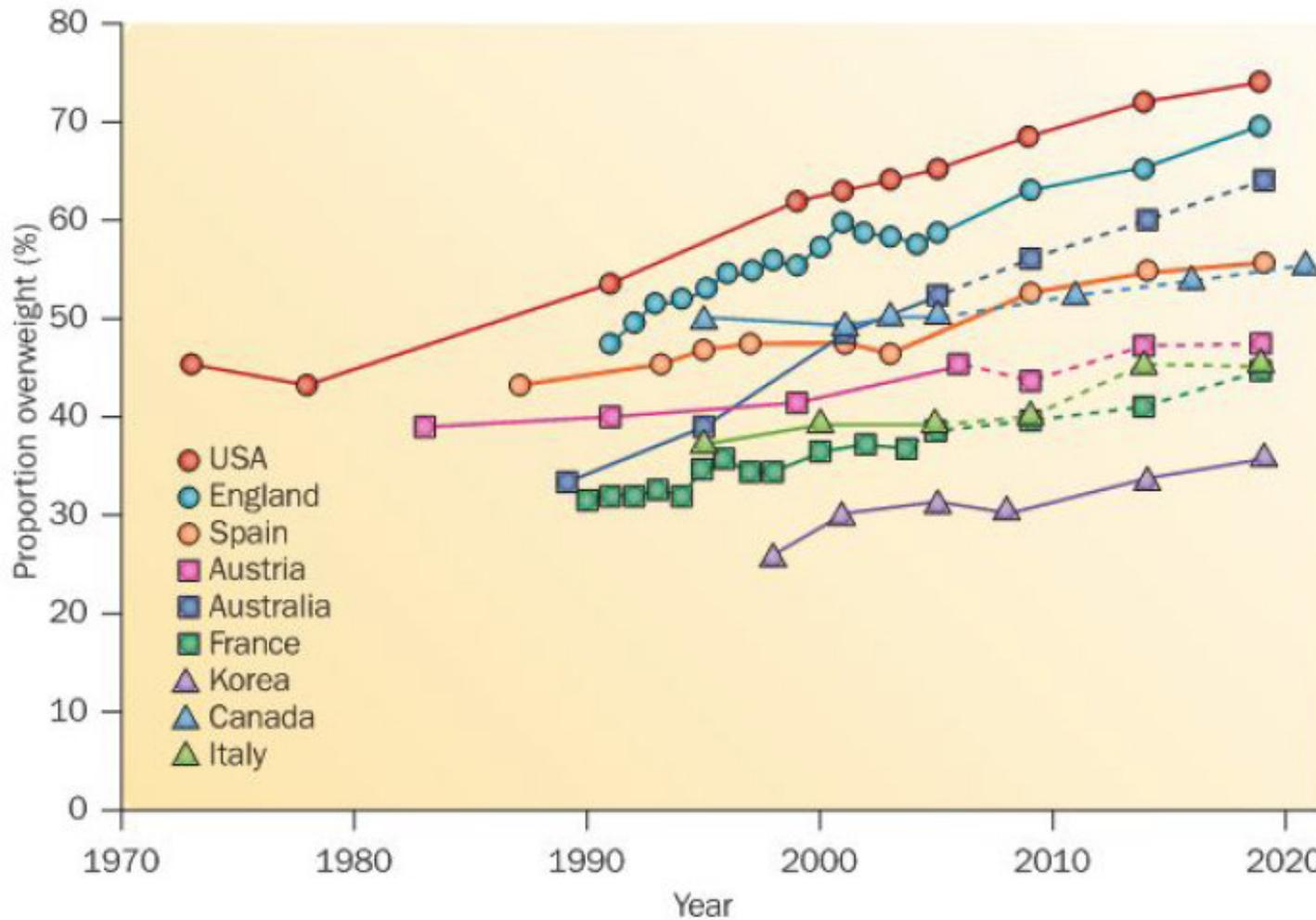


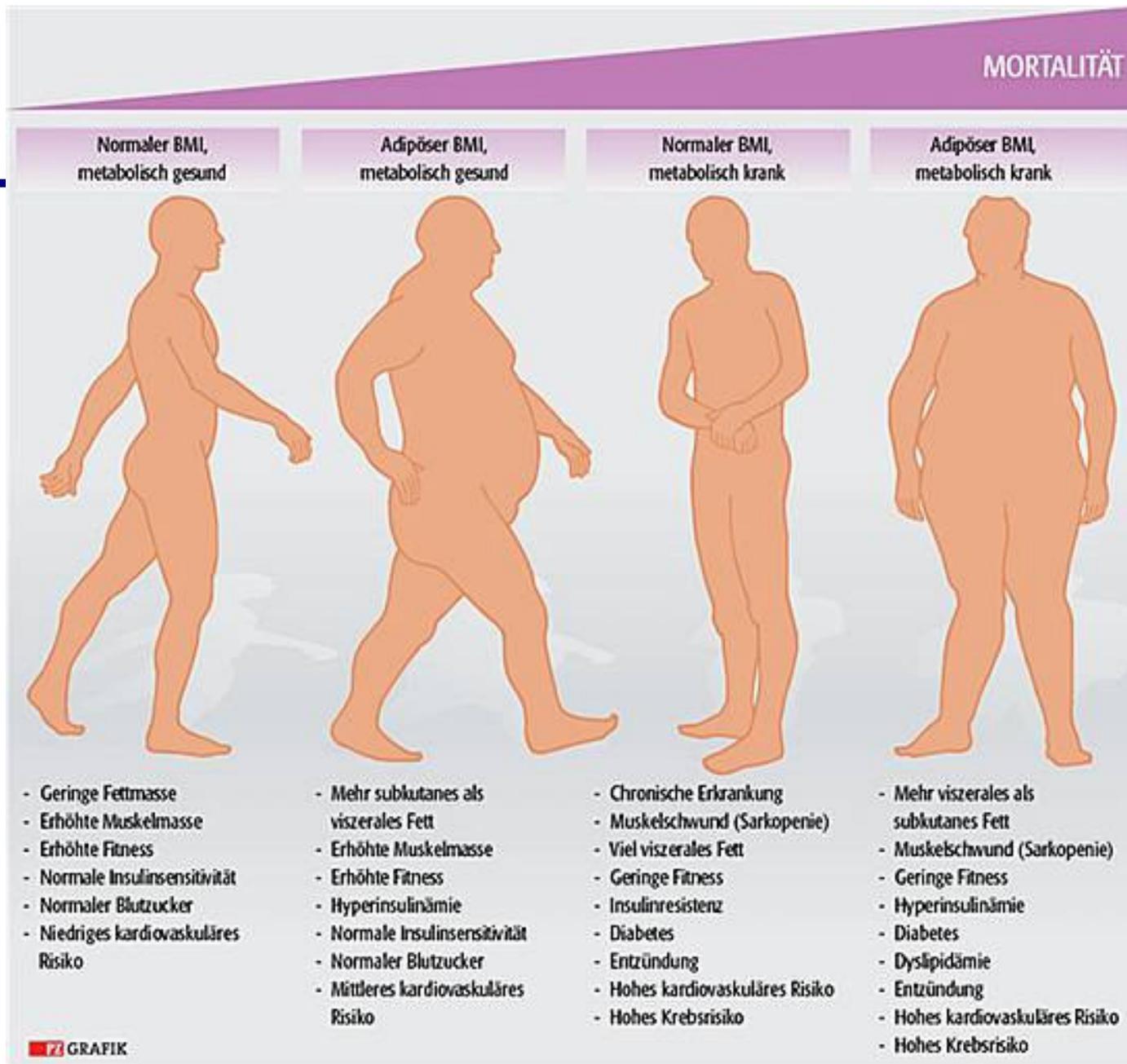
## 2014

Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>):  
8,8 % (m) / 9,7 % (f)

Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>):  
10,8 % (m) / 14,9 % (f)

## Prävalenz Übergewicht (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>)



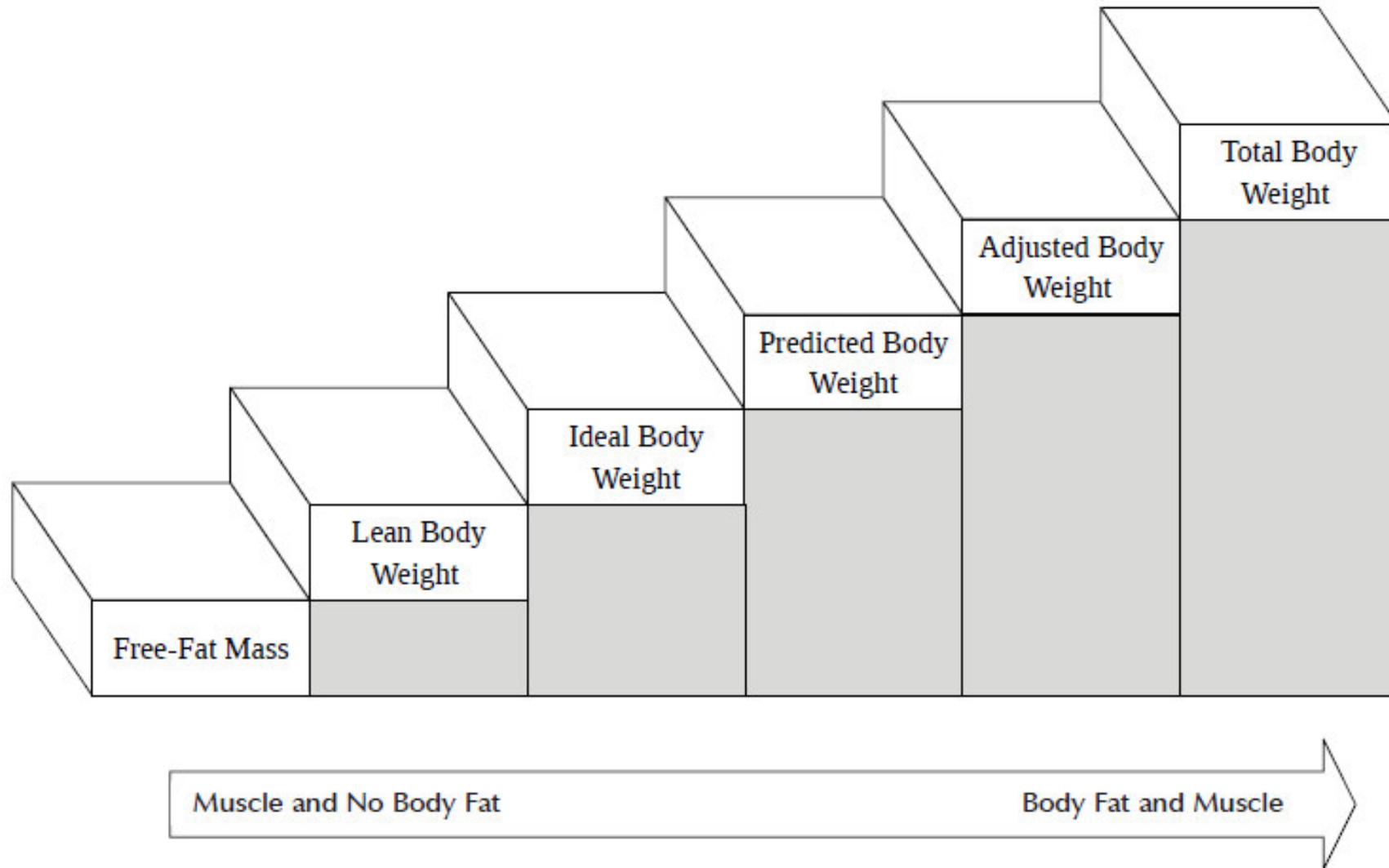


## „Messung“ von Übergewicht?

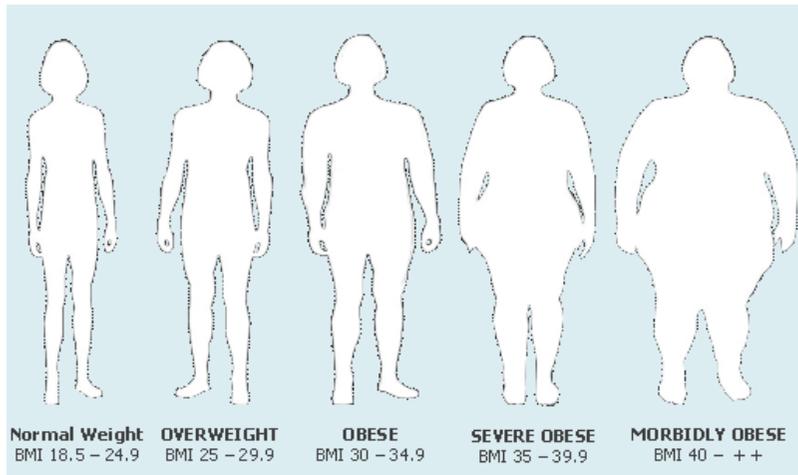
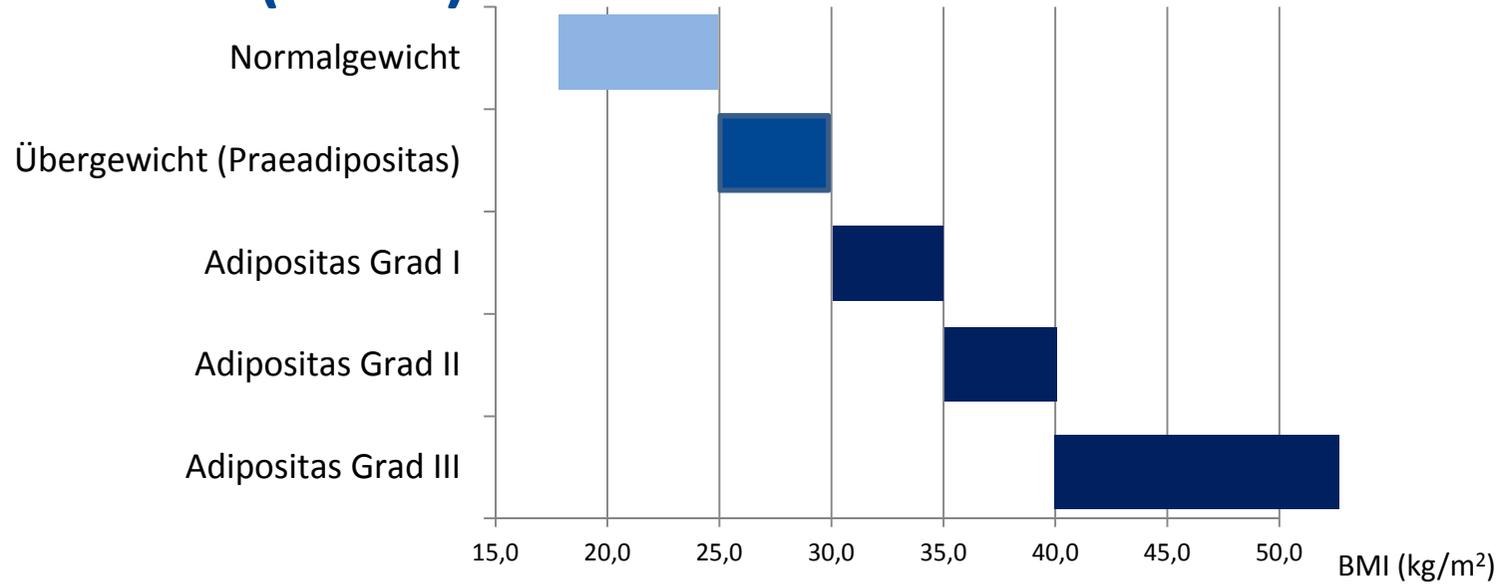
- Direkte Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung
  - Unterwasser-Wiegen
  - Hautfalten-Messung
  - Bioelektrische Impedanzanalyse
  - Doppelte Röntgen-Absorptiometrie
  
- Indirekte Methoden
  - BMI
  - Körperoberfläche
  - Ideales Körpergewicht (IBW)
  - Adjustiertes Körpergewicht (AIBW)
  - Fettfreies Körpergewicht (LBW)
  - Vorhergesagtes Normgewicht (PNWT)

In der Regel im  
Krankenhausalltag  
nicht verfügbar

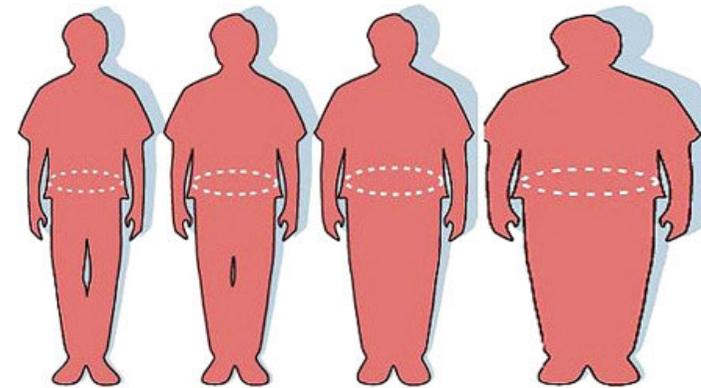
basieren auf Körpergewicht,  
Körpergröße (und Geschlecht)



## Definitionen (WHO)

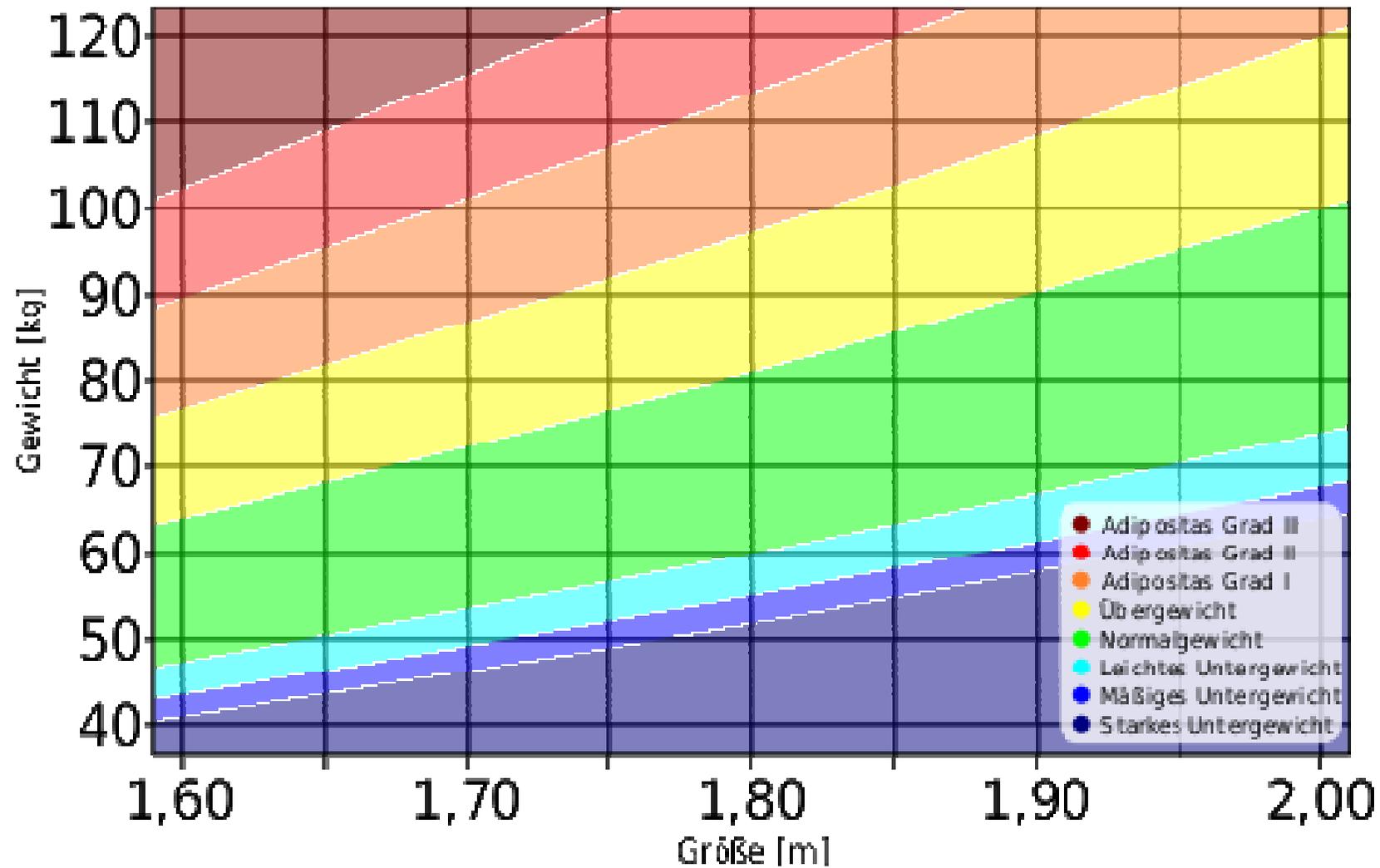


[www.womeninfo.com](http://www.womeninfo.com)



[www.geniusbeauty.com](http://www.geniusbeauty.com)

## Definitionen



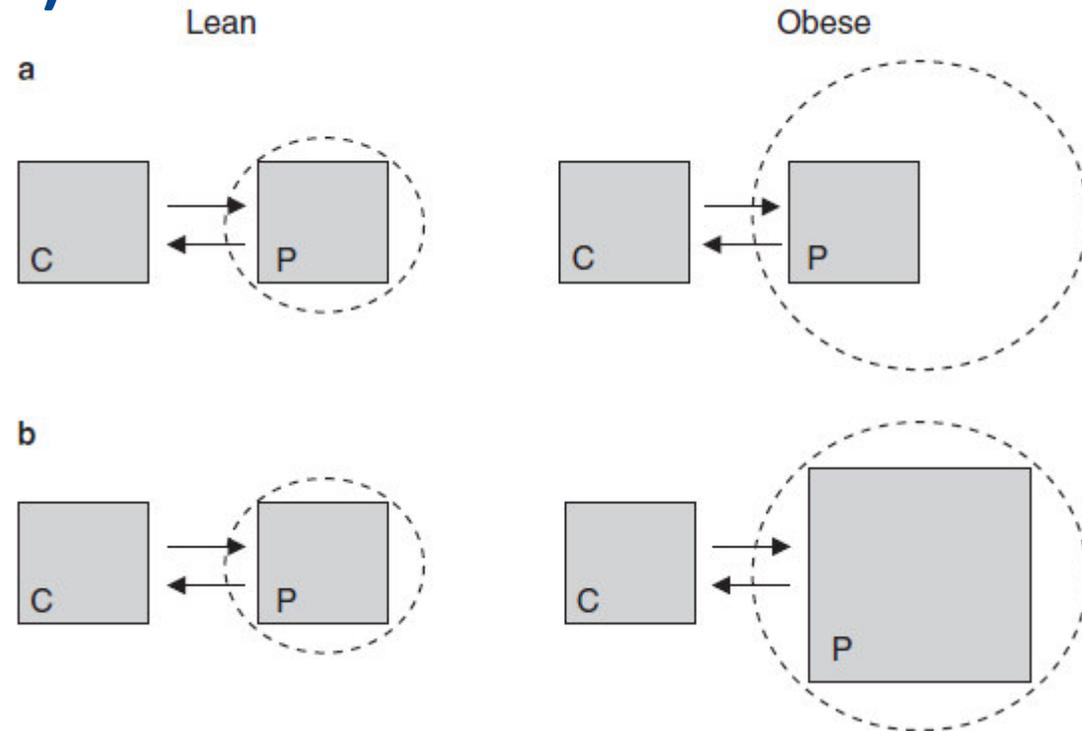
# **Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen**

## Absorption

- Orale BV bei Adipositas nicht gut untersucht
  - Gesteigerte GIT-Durchblutung (?)
  - Beschleunigte Magenentleerung (?)
- Für eine Reihe von AS wurden keine Unterschiede in der Bioverfügbarkeit beobachtet (Ciclosporin, Midazolam, Propranolol)
- Absorption von Enoxaparin s.c. ist um ca. 1 Stunde verzögert
- Einfluss der Nadellänge hat keinen Einfluss auf die PK von Insulin lispro

## Verteilung (Distribution)

- Molekülgröße
- Ionisationsgrad
- Lipophilie
- Polarität
- Blutfluss im Gewebe
- Proteinbindung



→ Wichtig für die Auswahl einer Aufsättigungs-Dosis bei lipophilen AS

## Aufgabe

Wann brauchen adipösen Patienten eine höhere Initialdosis eines Arzneistoffs als normalgewichtige Patienten?

A) wenn das  $V_d/TBW$  des Arzneistoffs bei normalgewichtigen und adipösen Menschen gleich ist

B) wenn das  $V_d/TBW$  des Arzneistoffs bei adipösen Menschen niedriger ist als bei normalgewichtigen Menschen

	TBW [kg]	$V_d/TBW$ [l/kg]	$V_d$ absolut [l]	Ziel-Spitzen- Konzentration [mg/l]	Dosis (mg)	Dosis/TBW (mg/kg)
Adipös	110	<b>1,00</b>	110	50	5500	50
Normal	70	<b>1,00</b>	70	50	3500	50
Adipös	110	<b>0,73</b>	80	50	4000	36
Normal	70	<b>1,00</b>	70	50	3500	50

## Clearance

- Leber
  - Adipositas ~ Nichtalkoholische Fettleber → Veränderungen im hepatischen Blutfluss → Beeinflussung der hepatischen Cl (CYP-Aktivität kann reduziert sein)
  - Phase-I-Metabolisierung: erhöht oder gleich (Aktivität von CYP2E1 gesteigert)
  - TBW-proportionaler Anstieg von Phase-II-Reaktionen (Glucoronidierung und Sulfatierung)
- Niere
  - Effekte auf GFR, tubuläre Sekretion und tubuläre Reabsorption unklar

## Exkurs: GFR-Abschätzung bei Übergewicht

- Kreatinin-Clearance zur Abschätzung der GFR
  - Studien zeigen erhöhte, gleiche oder erniedrigte Werte
  - Kreatinin-Clearance unpräziser Parameter?
  
- [<sup>125</sup>I]Na iothalamat Clearance
  - Nicht-signifikanter Trend zu höherer GFR bei stark adipösen Frauen (116 vs. 93,5 ml/min)

## Rechenbeispiel:

- 61-jährige afroamerikanische Patientin
- 106 kg, 163 cm → BMI: 40 kg/m<sup>2</sup>
- Serum-Kreatinin: 1,7 mg/dl
- Berechnung nach Cockcroft-Gault

	kg	GFR [ml/min]
IBW	55	30
LBW	51	27,8
AIBW40	75	41
TBW	106	58

## Exkurs: GFR-Abschätzung bei Übergewicht

- BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> (n=366)
  - GFR-Messung durch Plasma-Clearance von <sup>51</sup>Cr-EDTA: 71 ± 35 ml/min
  - eGFR-Berechnung (in ml/min; umgerechnet auf tatsächliche KOF )

	Mittlere eGFR (ml/min)	Relativer Bias (%)	Genauigkeit (30 %)
MDRD <sub>de-indexed</sub>	73 ± 43	2,5 ± 28,7	80 %
CKD-EPI <sub>de-indexed</sub>	77 ± 44	6,4 ± 30	76 %
CG <sub>TBW</sub>	96 ± 64	32,9 ± 43,4	57 %
CG <sub>AIBW</sub>	72 ± 44	0,8 ± 28,1	79 %

## Clearance

- Adipositas: höhere absolute Clearance
- Clearance steigt nicht proportional zum TBW
- Clearance und LBW korrelieren linear miteinander (wenig Evidenz)
- Physikochemische Eigenschaften des AS haben wenig Einfluss auf die Clearance; eher durch physiologische Parameter bestimmt

### → Wichtig für die Auswahl einer Erhaltungs-Dosis

(jedoch gibt es derzeit keinen guten Einzel-Parameter, der Clearance-Unterschiede bei Adipösen und Normalgewichtigen beschreibt)

## Eliminationshalbwertzeit

- $t_{1/2} = \ln 2 \times \frac{V_d}{Cl}$
- Veränderungen der HWZ können also sowohl auf Veränderungen des  $V_d$  als auch der  $Cl$  (oder beidem) beruhen
- Beispiel: Diazepam und Desmethyldiazepam
  - $t_{1/2}$ : verlängert bei Adipositas
  - Metabolische Clearance genauso wie bei Normalgewichtigen
  - $V_d$  bei Adipositas erhöht

## Merke

- **LBW und (A)IBW** korrelieren gut mit **hydrophilen Arzneistoffen**, die ein geringes Verteilungsvolumen sowie eine geringe Verteilung in das Fettgewebe aufweisen
- **TBW** korreliert (tendenziell) gut mit **lipophilen Arzneistoffen**, die ein hohes Verteilungsvolumen aufweisen

## Bestimmung der Dosierung bei Adipositas

- Klinische Bestimmung des Gewichts (Fett, Muskeln)
- Evidenz der Dosierungsempfehlungen evaluieren
- AS, zu denen es Daten mit guter Evidenz gibt, bevorzugen
- PK-Eigenschaften der AS berücksichtigen
- Ggf. TDM

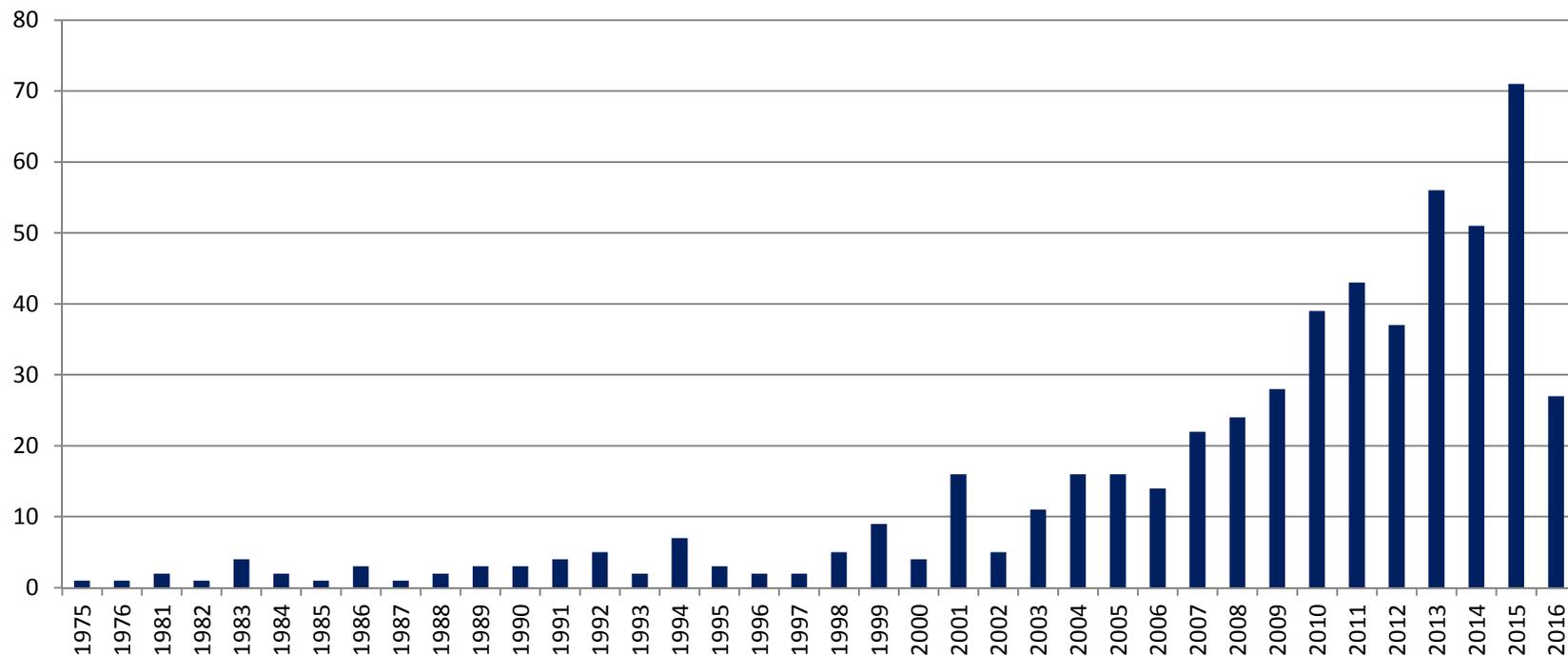
*„Medication dosing is challenging in obese patients due to a large volume of distribution for lipophilic drugs, increased clearance of hydrophilic drugs, and a decrease in lean body mass and tissue water.“ (UpToDate)*

# Spezifische Arzneistoff(-gruppen)

## Literaturdaten?

- PubMed: 534 Treffer

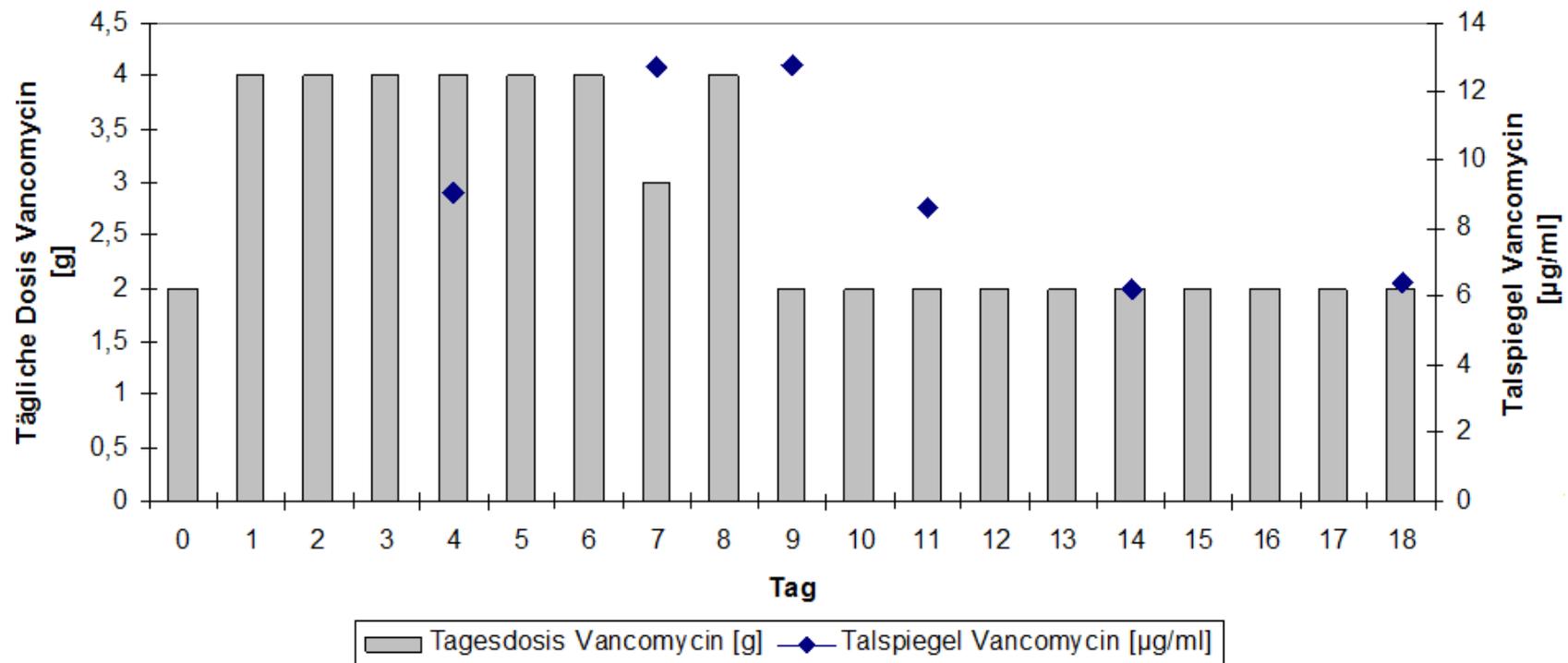
("obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields]) OR ("overweight"[MeSH Terms] OR "overweight"[All Fields]) AND drug[All Fields] AND dosing[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields])



## Antiinfektiva

- Fallbeispiel:
  - Vancomycin

- Männlich
- 49 Jahre
- TBW: 233 kg (IBW: 107 kg, AIBW: 139 kg)
- Größe: 215 cm
- BMI: 50,4 kg/m<sup>2</sup>



	V <sub>d</sub> (l/kg)	Welches Gewicht?	Studienlage	Kommentar
Aminoglykoside	0,2 – 0,3	AIBW	+++	TDM
β-Lactame	0,1 – 0,3		+	Ggf. höhere Dosen
Cotrimoxazol	1,3	?	-	
Daptomycin	0,1	IBW oder AIBW	+	
Fluorchinolone	2,1 -2,7	?	+/-	ggf. höhere Dosen
Linezolid	0,65	Standardddosis	+	
Vancomycin	0,4 - 1	TBW	+++	TDM; Cl bei Adipositas reduziert; Vd ~ TBW
LAmB	0,1 – 0,16	IBW oder AIBW	+/-	
Voriconazol	4,6	IBW oder AIBW	++	TDM; nicht-lineare PK
Aciclovir	0,8	IBW	+	
Cidofovir	0,4	?	-	
Foscarnet	0,4 – 0,5	IBW oder AIBW (?)	-	
Ganciclovir	0,74	IBW (?)	-	Ähnlich Aciclovir

## Aciclovir: Dosierung bezogen auf IBW?

Molare Masse: 225 Da  
 PPB: 9-33%  
 Log p: -1,59  
 Vd: 48 l/m<sup>2</sup>  
 Cl abhängig von Nierenfunktion  
 Qo: 0,25

- Stationäre onkologische Patienten
  - Normalgewichtig: TBW = 80-120% IBW
  - Adipös: TBW > 190% IBW (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>)
- Aciclovir 5 mg/kg einmalig
  - Normalgewichtig: TBW
  - Adipös: IBW

TABLE 1 Baseline characteristics

Characteristic <sup>a</sup>	Value for patients <sup>b</sup>		P <sup>c</sup>
	Morbidly obese (n = 7)	Normal wt (n = 7)	
Age (yr)	54.3 ± 9.6	53.0 ± 16.3	0.87
Caucasian race (%)	7 (100.0)	7 (100.0)	1.0
Female (%)	6 (85.7)	6 (85.7)	1.0
Weight (kg)	120.5 ± 15.7	61.2 ± 5.1	0.016
IBW (kg)	57.1 ± 8.8	58.5 ± 5.5	0.69
% of IBW	212.4 ± 15.4	105.2 ± 10.7	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	45.0 ± 3.4	22.5 ± 2.2	0.016
BSA (m <sup>2</sup> )	2.3 ± 0.2	1.7 ± 0.1	0.016
SCr (mg/dl)	0.78 ± 0.26	0.76 ± 0.15	0.69
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) (21)	93.4 ± 24.9	93.7 ± 25.7	0.94

<sup>a</sup> BMI, body mass index; BSA, body surface area; GFR, glomerular filtration rate; IBW, ideal body weight; SCr, serum creatinine.

<sup>b</sup> Data are means ± standard deviations unless otherwise noted.

<sup>c</sup> Determined by the Wilcoxon rank sum or Fisher exact test, as appropriate.

## Aciclovir: PK-Studie

TABLE 2 Comparison of mean pharmacokinetic parameters

Parameter <sup>a</sup>	Value for patients		<i>p</i> <sup>b</sup>
	Morbidly obese ( <i>n</i> = 7)	Normal wt ( <i>n</i> = 7)	
Dose (mg)	285 ± 44	303 ± 26	0.55
<i>C</i> <sub>max</sub> (mg/liter)	5.8 ± 0.9	8.2 ± 1.3	0.031
AUC <sub>0-∞</sub> (mg·hr/liter)	15.2 ± 2.9	24.0 ± 9.4	0.011
Time > 0.5625 mg/liter (min)	402.6 ± 204.2	524.3 ± 253.0	0.22
Time > 1.125 mg/liter (min)	264.9 ± 54.5	373.1 ± 181.6	0.08
CL (liters/h)	19.4 ± 5.3	14.3 ± 5.4	0.047
<i>V</i> (liters)	31.8 ± 9.9	25.9 ± 10.4	0.29

<sup>a</sup> AUC<sub>0-∞</sub>, area under the curve from time zero to infinity; CL, systemic clearance;

*C*<sub>max</sub>, maximum concentration; *V*, volume of distribution.

<sup>b</sup> Determined by the Wilcoxon signed-rank test.

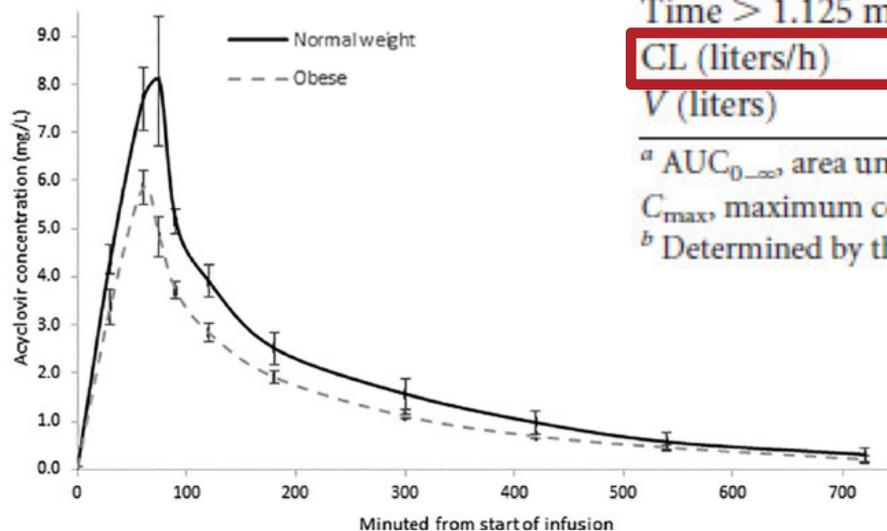


FIG 1 Mean acyclovir concentration-time curve for normal-weight and morbidly obese patients.

**Simulierte AUC mit AIBW: 22,2 ±4,9**  
(vs. 24 ±9,4; *p*=0,49)

## Kritisch Kranke mit Adipositas

Physiochemical properties	Example antimicrobial classes <sup>a</sup>	PK/PD index	PK differences between non-obese and obese		Suggested weight-based dosing metric	
			PK parameter	Non-obese		Obese
Lipophilic	Fluoroquinolones	AUC <sub>0-24</sub> /MIC or C <sub>max</sub> /MIC	} V <sub>d</sub> <sup>b</sup> CL	Large Primarily hepatic CL	Increased in obesity Increased or decreased CL dependent on hepatic function	LBW
	Glycylcyclines	AUC <sub>0-24</sub> /MIC				
	Oxazolidinones	C <sub>max</sub> /MIC				
	Macrolides	AUC <sub>0-24</sub> /MIC				
Hydrophilic	β-Lactams	fT <sub>&gt;MIC</sub>	} V <sub>d</sub> <sup>b</sup> CL	Small Primarily renal CL, variable according to renal function	Increased in obesity Increased or decreased CL dependent on renal function	LBW or ABW
	Aminoglycosides	C <sub>max</sub> /MIC				
	Glycopeptides	AUC <sub>0-24</sub> /MIC				
	Polymyxins	AUC <sub>0-24</sub> /MIC				
	Lipopeptides	C <sub>max</sub> /MIC or AUC <sub>0-24</sub> /MIC				
	Fluconazole	C <sub>max</sub> /MIC or AUC <sub>0-24</sub> /MIC				

AUC<sub>0-24</sub>, area under the concentration–time curve over 24 h; MIC, minimum inhibition concentration; C<sub>max</sub>, peak drug concentration; V<sub>d</sub>, volume of distribution; CL, drug clearance; LBW, lean body weight; fT<sub>>MIC</sub>, time that the free concentration or unbound fraction of the antibiotic remains above the MIC; ABW, adjusted body weight.

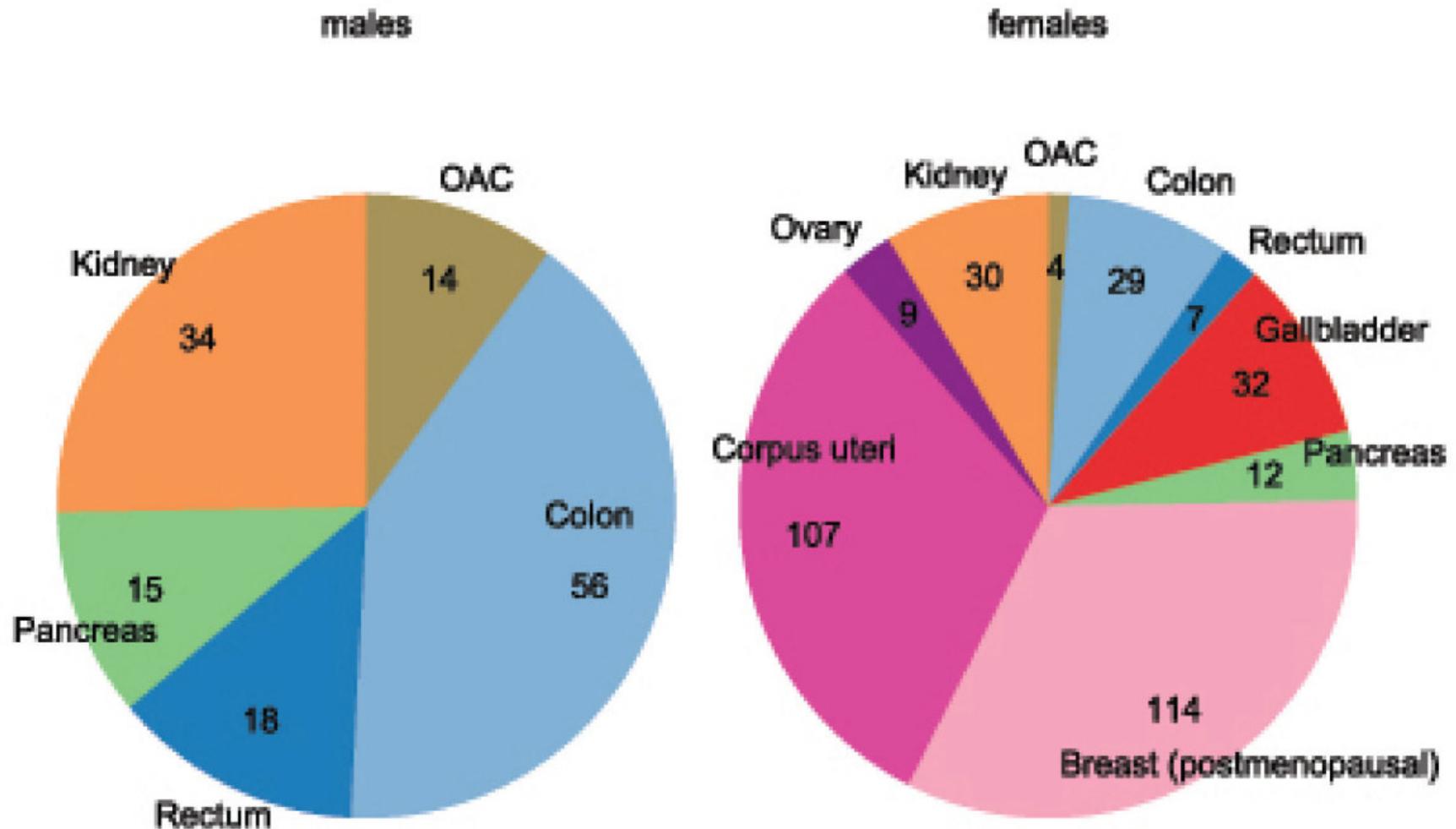
<sup>a</sup> For some classes, agents with different characteristics may exist (e.g. levofloxacin is more hydrophilic than other fluoroquinolones; ceftriaxone and ceftazidime have comparatively much higher protein binding than other β-lactams including meropenem and cefepime).

<sup>b</sup> For conceptual reasons, a small V<sub>d</sub> is crudely classified to be <0.7 L/kg and a large V<sub>d</sub> as ≥0.7 L/kg.

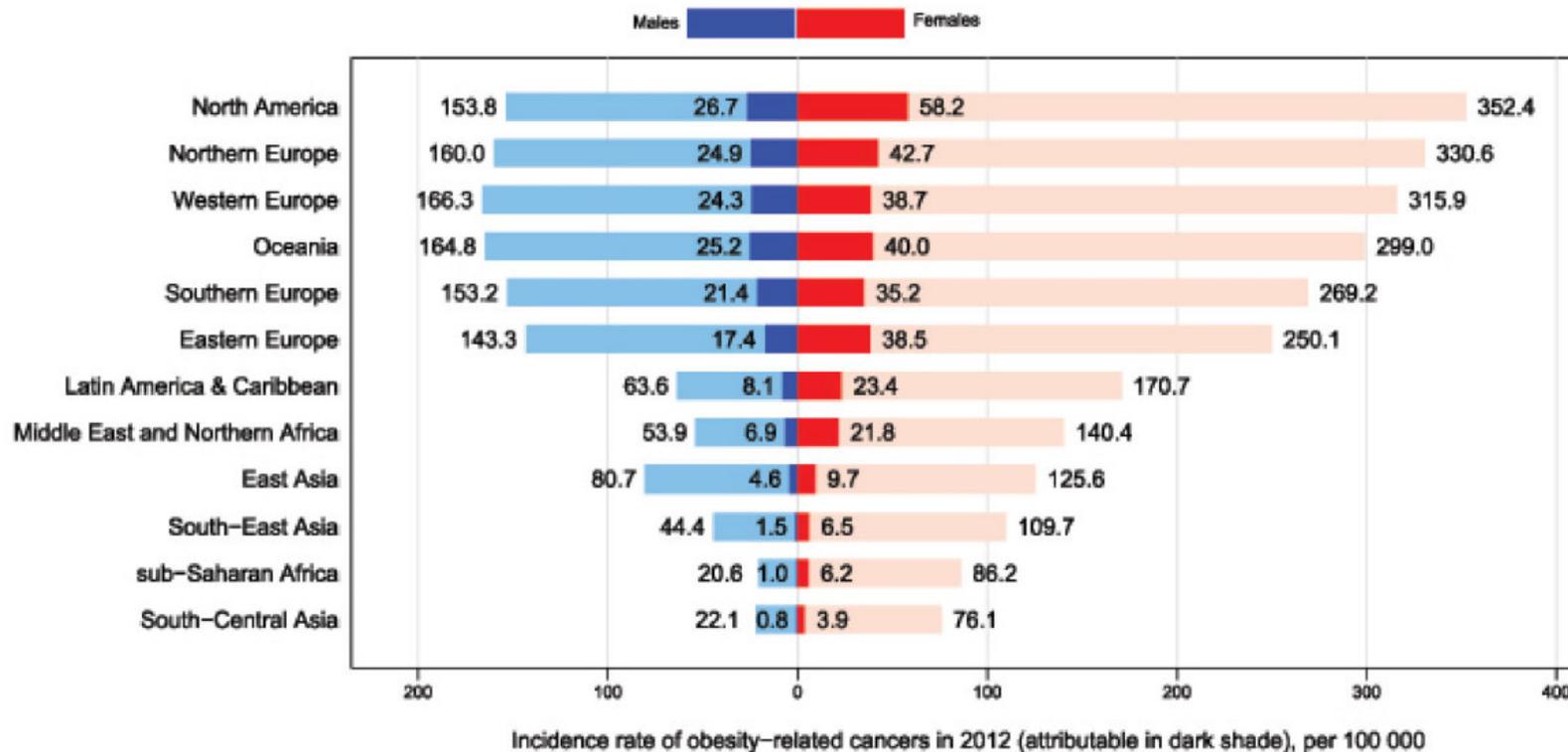
## Kritisch Kranke mit Adipositas

- Mangel an validen Studien
- Hydrophile Antiinfektiva ( $\beta$ -Lactame, Vancomycin, Daptomycin)
  - Veränderte PK bei adipösen kritisch Kranken
  - $V_d$  erhöht
- Wenn keine PK-Studien vorhanden → Grundprinzipien anwenden
  - Höhere Initialdosis, um schneller die Zielkonzentrationen erreichen
  - Erhaltungsdosen an Organfunktionen anpassen
  - TDM

## Adipositas-assoziierte maligne Erkrankungen



## Adipositas-assoziierte maligne Erkrankungen



**Figure 4.**

Age-standardised incidence rate of obesity-related cancers (per 100,000, standardised to the world standard population, light bars) and the fraction attributable to excess body mass index (in rates, dark bars) by world region and sex in 2012 Obesity-related cancers:

oesophageal adenocarcinoma, pancreas, kidney, postmenopausal breast, ovary, corpus uteri, gallbladder (females only), colon, rectum

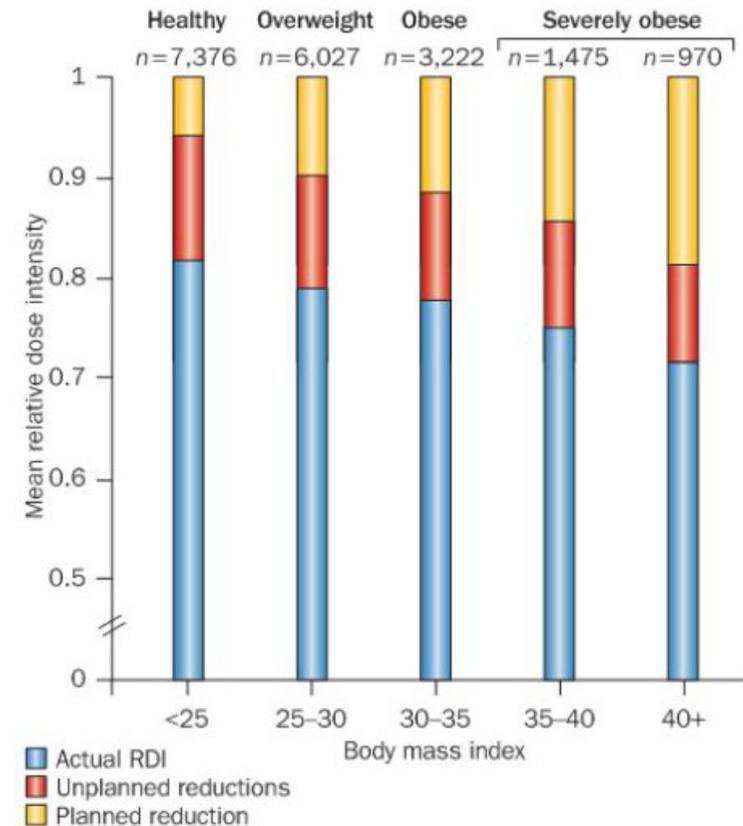
Arnold et al. Lancet Oncol., 2015

## Chemotherapie

- Dosisintensität korreliert mit dem klinischen Effektivität und UAWs
- KOF-basierte Dosierung beruht auf tierexperimentellen und/oder frühen Studien an Menschen, die vor Jahrzehnten durchgeführt wurden (Dosisextrapolation)
- Traditionell: willkürliches Kappen der Dosierung (Angst vor „Überbehandlung“)
- Flat-fixed Dosierung?

## Offene Fragen zu Chemotherapie

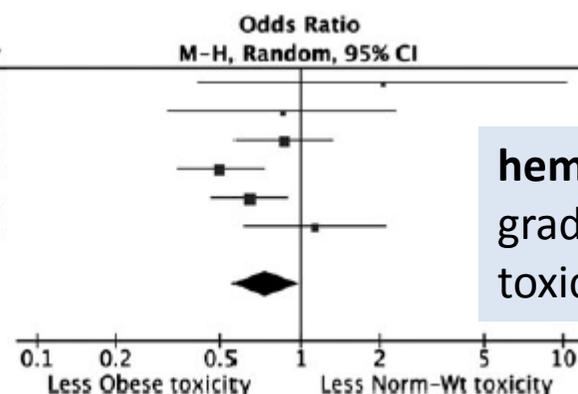
- Sind adipöse Patienten unterdosiert?
- Welche ist die angemessene Dosierung bei Übergewicht und Adipositas?
- Gibt es PK-Studien?



**Table 1.** Clinical Outcomes of Obese Patients Receiving Chemotherapy.

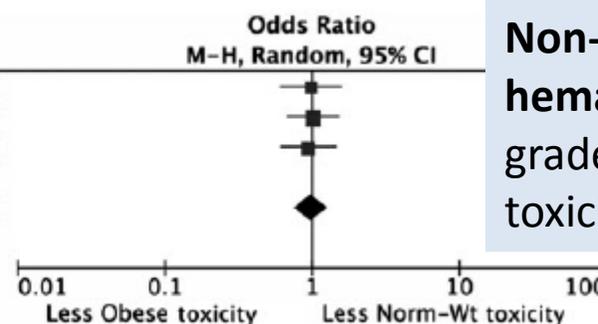
Author	Trial Design	Drugs	Results
Rosner et al <sup>8</sup> (1996), n = 8541	Randomized, prospective	CAF <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Severe hematological toxicity (grade &gt; 3) during cycle 1: 47% (obese women) versus 51% (nonobese women; P = .51)</li><li>• RR = 0.73; 95% CI = 0.53 to 1.00 (obese vs nonobese)</li><li>• Use of actual body weight did significantly affect severe hematological toxicity</li></ul>
Madarnas et al <sup>9</sup> (2001), n = 532	Retrospective	CMF (po), <sup>b</sup> CMF(IV), <sup>c</sup> MF, <sup>d</sup> CEF, <sup>e</sup> FEC, <sup>f</sup> CAF, <sup>g</sup> FAC, <sup>h</sup> AC <sup>i</sup>	<p>Most patients received 85% of their ideal dose</p> <p>Mean dose reduction by BSA group: 5.3% (&lt;2 m<sup>2</sup>) vs 9.9% (&gt;2 m<sup>2</sup>), P = .02</p> <p>Mean dose reduction by BMI group: 4.3% (&lt;25 kg/m<sup>2</sup>) vs 6.7% (&gt;25 kg/m<sup>2</sup>), P = .008</p> <p>Chemotherapy dose reductions of &gt;15%: 24% in the BSA &gt;2 m<sup>2</sup> group vs 76% in the BMI &gt;25 kg/m<sup>2</sup> group</p> <p>Obese patients were more likely to have received empirical dose reductions</p>
Meyerhardt et al <sup>10</sup> (2004), n = 1688	Randomized cohort, prospective, subgroup analysis of Intergroup Trial 0114	Fluorouracil	<p>Obese men were more likely to have local recurrence (HR = 1.61; 95% CI = 1.00 to 2.59)</p> <p>Obese patients had lower rate of grade 3/4 leukopenia, neutropenia, and stomatitis</p>
Colleoni et al <sup>11</sup> (2005), n = 2140	Retrospective, meta-analysis	CMF <sup>b</sup>	<p>Obese patients more likely to receive a lower chemotherapy dose (&lt;85% of expected dose) for the first course than were those with normal/intermediate BMI (39% vs 16%, P &lt; .0001).</p> <p>Reducing the dose of chemotherapy was associated with lower rates of disease-free survival (HR = 0.68; 95%CI = 0.54-0.86) as well as overall survival (HR = 0.72; 95%CI = 0.56-0.94) for the ER-negative cohort. No significant effect of dose reduction on overall or disease-free survival was observed in the ER-positive cohort. Dose reductions should be avoided for women with ER-absent or ER-low tumors</p>

Study or Subgroup	Obese Pts.		Normal-Weight Pts.		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Rosner 1996 (1)	3	137	3	279	3.0%	2.06 [0.41, 10.34]	1996
Rosner 1996 (2)	6	152	12	261	6.9%	0.85 [0.31, 2.32]	1996
Rosner 1996 (3)	56	119	141	278	22.4%	0.86 [0.56, 1.33]	1996
Meyerhardt 2003 (4)	37	600	136	1166	25.3%	0.50 [0.34, 0.73]	2003
Meyerhardt 2004 (5)	62	306	174	611	28.2%	0.64 [0.46, 0.89]	2004
Jones 2010 (6)	18	166	27	278	14.2%	1.13 [0.60, 2.12]	2010
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1480</b>		<b>2873</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.73 [0.55, 0.98]</b>	
Total events	182		493				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.05; Chi <sup>2</sup> = 8.45, df = 5 (P = 0.13); I <sup>2</sup> = 41%							
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.04)							



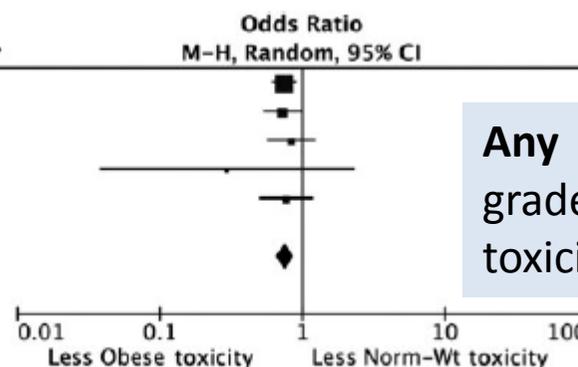
hematologic  
grade 3 or 4  
toxicity

Study or Subgroup	Obese Pts		Normal-Weight Pts		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Rosner 1996 (1)	31	137	64	279	27.2%	0.98 [0.60, 1.60]
Rosner 1996 (2)	60	152	102	261	38.6%	1.02 [0.68, 1.53]
Rosner 1996 (3)	68	119	163	278	34.3%	0.94 [0.61, 1.45]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>408</b>		<b>818</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.98 [0.76, 1.26]</b>
Total events	159		329			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.07, df = 2 (P = 0.97); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.88)						



Non-  
hematologic  
grade 3 or 4  
toxicity

Study or Subgroup	Obese Pts		Normal-weight Pts		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Meyerhardt 2003	275	600	620	1166	53.0%	0.75 [0.61, 0.91]	2003
Meyerhardt 2004	214	306	466	611	21.9%	0.72 [0.53, 0.98]	2004
Chambers 2012 (1)	36	240	166	951	13.5%	0.83 [0.56, 1.23]	2012
Chambers 2012 (2)	1	27	18	156	0.5%	0.29 [0.04, 2.31]	2012
Chambers 2012 (3)	30	137	257	963	11.2%	0.77 [0.50, 1.18]	2012
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1310</b>		<b>3847</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.75 [0.65, 0.87]</b>	
Total events	556		1527				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 1.15, df = 4 (P = 0.89); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 3.90 (P < 0.0001)							



Any  
grade 3 or 4  
toxicity

**Table 2.** Pharmacokinetic Trials of Chemotherapeutic Agents in Obese Patients.

Author (Year)	Chemotherapeutic Agents (n)	Weight Range (kg)	Definition of Obesity	BMI Range (kg/m <sup>2</sup> )	CL (L/h)		Vd (L)	
					Obese	Lean/Normal	Obese	Lean/Normal
Ekhart et al <sup>17</sup> (2009)	Carboplatin (240)	46-170	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	16-46	8.38	NR	15.4	NR
Sparreboom et al <sup>18</sup> (2007)	Carboplatin (103)	NR	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	NR	6.48	5.88	17.5	15.5
Herrington et al <sup>19</sup> (2006)	Carboplatin (28)	47.7-123.2	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	18.6-48.1	6.05	6.04	16.2	17.1
Sparreboom et al <sup>18</sup> (2007)	Cisplatin (283)	NR	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	NR	60.0	53.3	58.9	50.2
Powis et al <sup>20</sup> (1987)								
Rudek et al <sup>23</sup> (2004)								
Sparreboom et al <sup>11</sup> (2007)								
Rodvold et al <sup>22</sup> (1988)								
Rudek et al <sup>23</sup> (2004)								
Sparreboom et al <sup>18</sup> (2007)								
Barpe et al <sup>24</sup> (2010)								
Eksborg et al <sup>25</sup> (1992)								
Gurney et al <sup>26</sup> (1998)								
Lindet al <sup>21</sup> (1989)								
Sparreboom et al <sup>11</sup> (2007)								
Fleming et al <sup>27</sup> (1991)								
Sparreboom et al <sup>18</sup> (2007)	Paclitaxel (80)	NR	<sup>IBVV</sup> BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	NR	383	318	6298	4295
Sparreboom et al <sup>18</sup> (2007)	Topotecan (190)	NR	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	NR	21.7	19.6	28.6	30.0
Sparreboom et al <sup>18</sup> (2007)	Troxacitabine (111)	NR	BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	NR	10.4	8.77	124	115

- PK-Parameter von einigen Zytostatika sind bei Übergewicht verändert
- ABER: Studien konnten bisher keine exakte Dosierungsmethode identifizieren
- CAVE:
  - inkonsistente Definitionen von Übergewicht
  - Eingeschränkte Gewichtsbereiche eingeschlossen
  - Keine klinischen Outcome-Parameter

# Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

*Jennifer J. Griggs, Pamela B. Mangu, Holly Anderson, Edward P. Balaban, James J. Dignam, William M. Hryniuk, Vicki A. Morrison, T. May Pini, Carolyn D. Runowicz, Gary L. Rosner, Michelle Shayne, Alex Sparreboom, Lara E. Sucheston, and Gary H. Lyman*

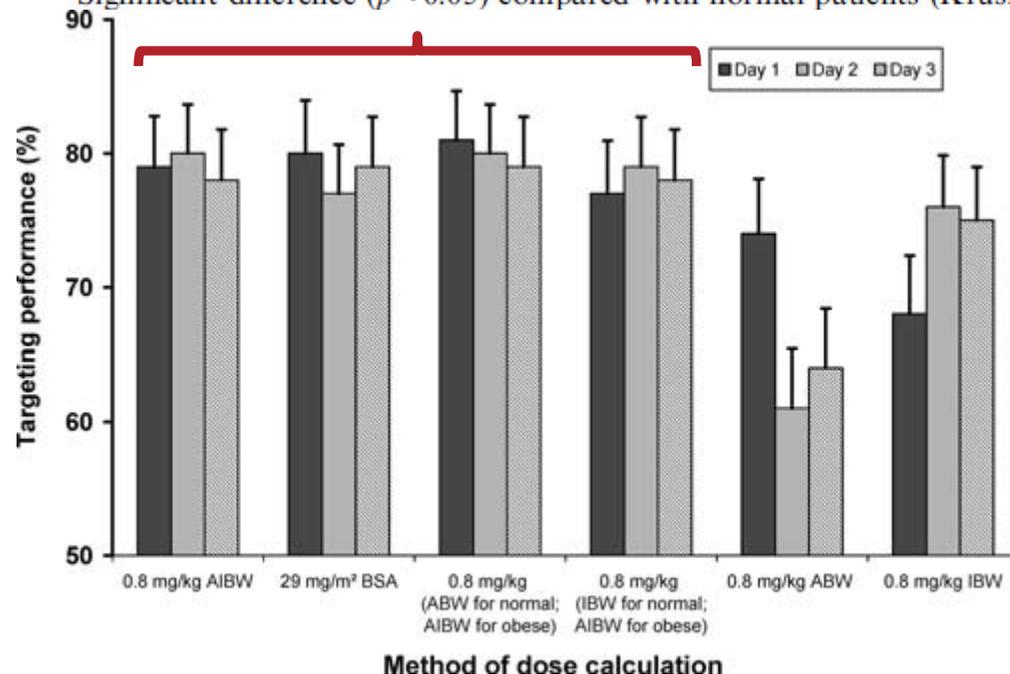
- Dosierung anhand der KOF, die mit dem **TBW** berechnet wurde
- Dosisreduktionen sollten aufgrund von Toxizitäten und Komorbiditäten erfolgen – **unabhängig von Übergewicht**
- Keine Evidenz, dass adipöse Patienten mehr Toxizitäten haben, wenn das TBW für die Berechnung der Chemotherapie-Dosis verwendet wird
- Limitationen:
  - Keine RCTs, die TBW mit anderen adjustierten Dosierungs-Ansätzen vergleichen
  - Empfehlungen beruhen auf Subgruppenanalysen von RCTs oder Beobachtungsstudien, die TBW oder andere Gewichte verwendet haben
  - Keine Empfehlungen für Hochdosis-Chemotherapien (vor Stammzelltransplantation)

## Busulfan: PK-Untersuchungen

**Table 5** Busulfan  $Cl_{tot}$  in underweight (BMI < 18 kg·m<sup>-2</sup>), normal (BMI = 18–26.9 kg·m<sup>-2</sup>), obese (BMI = 27–35 kg·m<sup>-2</sup>) and severely obese patients (BMI > 35 kg·m<sup>-2</sup>)

	Underweight	Normal	Obese	Severely obese
n	6	71	39	11
$Cl_{tot}/BSA$ (ml·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	94.1 ± 22.8	98.9 ± 18.5	100.3 ± 21.5	89.4 ± 17.4
$Cl_{tot}/AIBW$ (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	2.48 ± 0.633	2.72 ± 0.550	2.87 ± 0.617	2.82 ± 0.450
$Cl_{tot}/ABW$ (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	2.95 ± 0.667	2.63 ± 0.533	2.33 ± 0.517	1.88 ± 0.383
$Cl_{tot}/IBW$ (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	2.35 ± 0.633	2.75 ± 0.567	3.10 ± 0.667*	3.40 ± 0.467*

\* Significant difference ( $p < 0.05$ ) compared with normal patients (Kruskal Wallis test)



### Übergewichtige Patienten

#### *Erwachsene*

Bei übergewichtigen Patienten soll eine Dosierung nach adjustiertem Idealgewicht (AIBW) erfolgen. Das Idealgewicht (IBW) wird wie folgt berechnet:

IBW Männer (kg) = 50 + 0,91 × (Größe in cm – 152);

IBW Frauen (kg) = 45 + 0,91 × (Größe in cm – 152).

Das adjustierte Idealgewicht (AIBW) wird wie folgt berechnet:

AIBW = IBW + 0,25 × (tatsächliches Körpergewicht – IBW).

## Monoklonale Antikörper

- Keine einheitlichen Bezugsgrößen für die Dosierung
- Neuere Antikörper eher mit Fixdosis
- Durchschnittliches  $V_d$ : 3 l ( $\approx$  intravasales Plasmavolumen bei 70 kg KG)

Tab. 4. Dosierungsvergleich ausgewählter monoklonaler Antikörper in der klinischen Onkologie [mod. nach 15]

INN	Zusammensetzung	Ziel	Indikation/Dosierung (Erhaltungstherapie)	HWZ	V (d)
Cetuximab	Chimär, IgG <sub>1</sub>	EGFR1	mCRC: 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. wöchentlich	70-100 h	2,9 l/m <sup>2</sup>
Necitumumab	Voll human, IgG <sub>1</sub>	EGFR1	SqCC (NSCLC): 800 mg i.v. (abs.) Tag 1 + 8 (alle 21 Tage)	125 h	K.A.
Panitumumab	Voll human, IgG <sub>2</sub>	EGFR1	mCRC: 6 mg/kg i.v. alle 2 Wochen	7,5 Tage	K.A.
Obinutuzumab	Humanisiert, IgG <sub>1</sub>	CD20	CLL: 1000 mg i.v. (abs.) alle 4 Wochen	30,3 Tage	2,76 l
Ofatumumab	Voll human, IgG <sub>1</sub>	CD20	CLL: 2000 mg i.v. (abs.) jede 2 Woche	13,9 Tage	1,7-5,1 l
Rituximab	Chimär, IgG <sub>1</sub>	CD20	CLL: 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. alle 3 Wochen	32 Tage	2,7 l

CLL: chronisch lymphatische Leukämie; EGFR1: Epidermal growth factor receptor-1; HWZ: Halbwertszeit; IgG: Immunglobulin G; k.A.: bisher keine Angaben verfügbar; mCRC: metastasiertes kolorektales Karzinom; NSCLC: nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom; SqCC: Plattenepithelkarzinom

## Monoklonale Antikörper

- Bezugsgröße der Dosierung abhängig von der Applikationsart?

MabThera sollte in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie angewendet werden. Die empfohlene Dosierung beträgt: Erster Zyklus mit der intravenösen Darreichungsform von MabThera, 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, darauffolgende Zyklen mit der subkutanen Darreichungsform, injiziert als Fixdosis von 1.400 mg pro Zyklus, insgesamt über acht Zyklen.

## Immunglobuline

- Großes Molekulargewicht → Verteilung im Intravasalraum
- Warum Dosierung gewichtsbezogen?
- Anderson/Olson 2015: PK-Untersuchung
  - In adult patients, the correlation between the dose of IVIG and the change in IgG level was strongest when doses were calculated using IBW; comparable degrees of correlation were observed with the three evaluated methods of weight-based dosing in the adolescent population
- Hodkinson 2015:
  - Across all dose regimens a high body mass index (BMI) cannot be used to predict reliably the patients in whom dose restriction is clinically appropriate

## Immunglobuline

- Einfluss der Berechnungsgrundlage auf Kosten

Tab. 5. Modellhafte Berechnungen der IVIG-assoziierten Kosten bei Adipösen mit unterschiedlichen Dosierungsangaben unter Berücksichtigung der Kostenerstattungen durch die Kostenträger

IVIG-Dosierung	ABW (= Bezugsgröße)	AIBW (errechnet)	IBW (errechnet)
Parameter	Männlich 1,70 m groß; 95 kg KG	Männlich 1,70 m groß; 78 kg KG	Männlich 1,70 m groß; 66 kg
Dosierung I 0,2 g/kg KG alle 3 Wochen	19 g/Zyklus (entspr. 1 × 20 g) d.h. 1969 Euro alle 3 Wochen	16 g/Zyklus (entspr. 1 × 15 g) d.h. 1501 Euro alle 3 Wochen	13,2 g/Zyklus (entspr. 1 × 12,5 -15 g) d.h. 1254-1501 Euro alle 3 Wochen
Dosierung II 0,4 g/kg KG/Tag über 5 Tage	38 g/Tag × 5 (entspr. 20 + 10 + 3 × 2,5 g) d.h. 3737 Euro × 5 pro Zyklus	31 g/Tag × 5 (entspr. 1 × 30 g) d.h. 2966 Euro × 5 pro Zyklus	26,4 g/Zyklus (entspr. 1 × 25-30 g) d.h. 2473-2966 Euro × 5 pro Zyklus

Beispielhafte AVK-Vorgabe: 2,5 g (257 Euro), 5 g (504 Euro), 10 g (997 Euro), 20 g (1969 Euro), 40 g (3882 Euro)

ABW: Aktuelles Körpergewicht; AIBW: adjustiertes ideales Körpergewicht; IBW: ideales Körpergewicht; IVIG: intravenöse Immunglobuline

## Antikoagulantien

- Adipositas: Risikofaktor für venöse Thromboembolien
- Optimale Dosierung für unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin: wenig evidenzbasierte Daten

## Unfraktioniertes Heparin

- keine Verteilung ins Fettgewebe ( $V_d$  unterschiedlich)
- Prophylaxe
  - 3x7500 IE: VTE -50% im Vergleich zur Standardprophylaxe
- Therapeutisch
  - Am ehesten TBW für Berechnung des initialen Bolus und der Infusionsrate
  - Maximaldosen werden diskutiert
  - PTT-Messung nach 6 Stunden
  - nichtlineare PK bei Adipositas:
    - Mittlere initiale Infusionsrate:
    - 15,8 IE/kg/h (95-104 kg) vs 13,1 IE/kg/h (> 130 kg)
    - Post-hoc Analyse: 15 IE/kg/h (< 165 kg) vs. 13 IE/kg/h (>165 kg)

## NMH zur Thromboseprophylaxe

- Patienten mit bariatrischer OP (BMI > 50)
  - Enoxaparin 2x30 mg, 2x40 mg oder 2x60 mg wurden untersucht
  - Uneinheitliche Ergebnisse
- ACCP 2012:
  - „strong negative correlation between body weight and anti-Xa activity after injection of a prophylactic dose of LMWH”
  - “It may be prudent to consult with a pharmacist regarding dosing in bariatric surgery patients and other patients who are obese who may require higher doses of LDUH or LMWH”
  - Keine exakten Dosisempfehlungen
- UpToDate:
  - Enoxaparin: in morbidly-obese patients (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), increasing the prophylactic dose by 30% may be appropriate for some indications (Nutescu, 2009). For bariatric surgery, dose increases may be >30% based on clinical trial data.

## NMH zur Thromboseprophylaxe: UKCPA recommendations

	<50kg	50-100kg	100-150kg	>150kg
<b>Enoxaparin</b>	20mg daily*	40mg daily	40mg twice daily*	60mg twice daily*
<b>Dalteparin</b>	2500 units daily*	5000 units daily	5000 units twice daily*	7500 units twice daily*
<b>Tinzaparin</b>	3500 units daily*	4500 units daily	4500 units twice daily*	6750 units twice daily*

\* 'off-licence' dose

Anti-Xa level monitoring can also be used to ensure therapeutic dosing. Historically levels might have been taken 4 hours post the third dose, aiming for a level between 0.2 and 0.4 units/ml<sup>7</sup>. However, in practice, it's unusual to monitor the effects of prophylactic doses on anti-Xa levels, unless there is a compelling reason to do so.

## NMH: Therapeutische Antikoagulation

### *1.2.4 Dosing and Monitoring in Special Situations:*

With enoxaparin, anti-Xa activity is increased to appropriate levels when the drug is administered to obese patients in doses based on total body weight up to a weight of 144 kg.<sup>141</sup> The same is true for dalteparin<sup>142,143</sup> and tinzaparin<sup>144</sup> in patients weighing up to 190 and 165 kg, respectively. In a meta-analysis that included data on 921 patients with a BMI  $\geq 30$ , there was no excess in the rate of major bleeding over that observed in nonobese patients who received LMWH in doses adjusted by total body weight.<sup>145</sup>

## DOAKs

	Vd	PK-Studien	Klinische Daten	Empfehlung FI
Rivaroxaban	50 l	> 120 kg: kein Einfluss auf PK	Outcome wird durch Gewicht (< 190 kg) nicht beeinflusst	Keine Dosisanpassung
Dagibatran	50 – 70 l	> 120 kg: Talspiegel -20 %	Keine eindeutigen Unterschiede, aber wenig adipöse Patienten	Dosisanpassung nicht erforderlich
Apixaban	21 l	> 120 kg: Exposition -30 %	Wenige adipöse Patienten	Keine Dosisanpassung
Edoxaban	107 l			

- Keine großen RCT bei adipösen Patienten

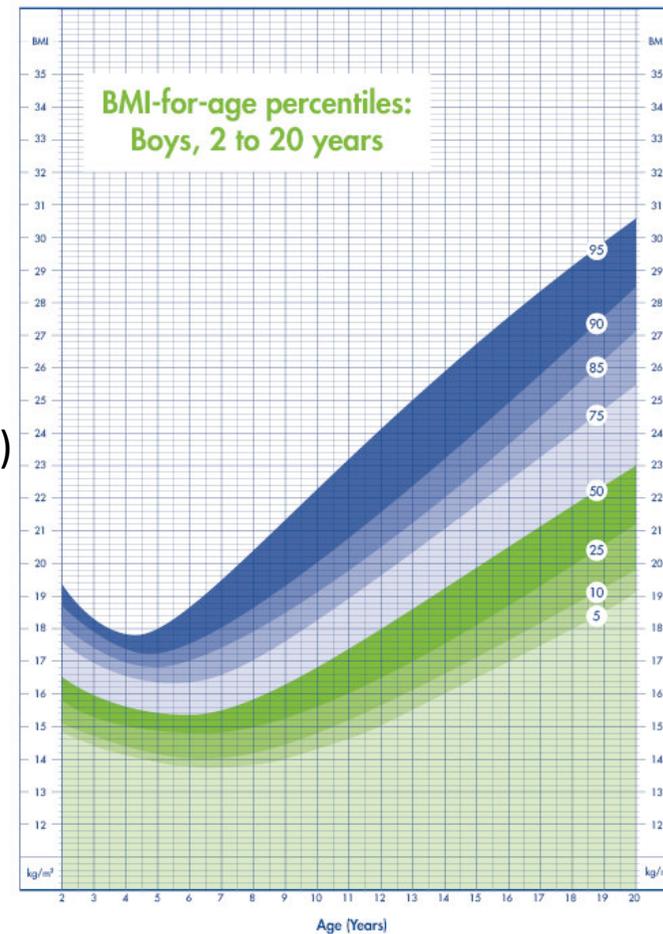
## DOAKs: International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2016 guideline\*

- BMI  $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup> und TBW  $\leq 120$  kg: Standarddosierungen für alle Indikationen (“recommend”)
- BMI  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> oder TBW  $> 120$  kg: DOAKs sollten nicht verwendet werden (“suggest”)
  - Limitierte klinische Daten
  - PK-Daten lassen geringere Exposition vermuten
- BMI  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> oder TBW  $> 120$  kg: Bestimmung von Maximum- und Minimum-Spiegeln (“suggest”)
  - Im Zielbereich: Dosierung fortführen
  - Unterhalb des Zielbereichs: Wechsel auf Vitamin-K-Antagonist sinnvoll (“reasonable”)

**Und bei Kindern...?**

## Kinder

- Keine standardisierten Definitionen für Übergewicht und Adipositas
- WHO: BMI bezogen auf Alter und Gewicht
  - Übergewicht:  $\geq 1$  SD (etwa 85. Perzentile) BMI
  - Adipositas:  $\geq 2$  SD (etwa 97. Perzentile) BMI
- Prävalenz **Übergewicht** weltweit (2013): 42 Mio Kinder < 5 Jahre
  - 1990: 4,2 %
  - 2010: 6,7 %
- USA (2010): Prävalenz **Adipositas** (BMI  $\geq 95$ . Perzentile)
  - 2 bis 5 Jahre: 12 %
  - 6 bis 19 Jahre: 18 %



Weight Status category	Percentile range
Underweight	Less than 5th percentile
Healthy Weight	5th - 85th percentile
Overweight	85th - 95th percentile
Obesity	95th percentile and greater

5th percentile 10th percentile 25th percentile 50th percentile 75th percentile 85th percentile 90th percentile 95th percentile

Published May 20, 2000. See also 10714/000.  
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
http://www.uke.gov/gesundheits

Table III. Summary of pharmacokinetic parameters and recommendations for dosing in obese children.

Drug	AUC	CL (L/h/kg)	V <sub>d</sub> (L/kg)	Initial Dosing
<b>Antineoplastic agents</b>				
Busulfan <sup>65,67</sup>	↔	↔	Not reported	Actual BSA
Cytarabine <sup>61</sup>	Not reported	↔ (L/h/m <sup>2</sup> )	Not reported	Actual BSA
Daunorubicin <sup>71</sup>		↔ (L/h/m <sup>2</sup> )	↔ (L/m <sup>2</sup> )	Actual BSA
Doxorubicin <sup>72,74</sup>	Not reported	↔ (L/h/m <sup>2</sup> )	↔ (L/m <sup>2</sup> )	Actual BSA
Etoposide <sup>61,72</sup>	Not reported	↔ (L/h/m <sup>2</sup> )	Not reported	Actual BSA
Methotrexate <sup>61</sup>	Not reported	↔ (L/h/m <sup>2</sup> )	Not reported	Actual BSA
Teniposide <sup>61</sup>	Not reported	↔ (L/h/m <sup>2</sup> )	Not reported	Actual BSA
<b>Antibiotics</b>				
Aminoglycosides <sup>32,46</sup>	Not reported	↔	↓	TBW or ABW
Cefazolin <sup>32</sup>	Not reported	↔	↔	TBW
Vancomycin <sup>48-50</sup>	Not reported	Not reported	↔	TBW

↔ = no relative difference, compared with normal-weight; ↓ = relatively lower compared with normal-weight; ABW = adjusted body weight; BSA = body surface area; CL = clearance; TBW = total body weight.

Table V. Summary of pharmacodynamic parameters and recommendations for dosing in obese children.

Drug	Pharmacodynamic Parameter	Initial Dosing
<b>Anticoagulant agents</b>		
Heparin <sup>51,52</sup>	Anti-Xa ↑ aPTT ACT ↔	TBW
Enoxaparin <sup>53,54</sup>	Anti-Xa ↑	TBW; recommend against empiric adult dose for prophylaxis
Warfarin <sup>55</sup>	↑ time to therapeutic INR	TBW; recommend against capping initial dose at 5 mg (or 2.5 mg if drug interaction)
<b>Antiviral agent</b>		
Interferon <sup>78</sup>	↓SVR	TBW; optimal dose unclear
<b>Antihypertensive agents</b>		
ACE inhibitor or ARB <sup>79,80</sup>	BP response ↔	Empiric low dose
CCB <sup>79</sup>	BP response ↓	Empiric dose; may need to be increased; combination BP lowering therapy may be required
<b>Neuromuscular blocking agent</b>		
Succinylcholine <sup>81</sup>	Baseline muscle twitch ↔	TBW
<b>Vitamins</b>		
Vitamin D <sup>86-88</sup>	↔ or ↓ 1,25(OH) <sub>2</sub> D and 25(OH) D	Empiric dose

↔ = no relative difference, compared with normal-weight; ↓ = relatively lower compared with normal-weight; ↑ = relatively higher compared with normal-weight; 1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-dihydroxyvitamin D; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; ACE = angiotensin-converting enzyme; ACT = activated clotting time; aPTT = activated partial thromboplastin time; ARB = angiotensin receptor blocker; BP = blood pressure; CCB = calcium channel blocker; INR = international normalized ratio; SVR = sustained virologic response; TBW = total body weight.

## Kinder

- Geringe Evidenz zur Dosierung bei Kindern (Fallberichte, retrospektive Kohortenstudien mit teils sehr geringen Fallzahlen)
- Extrapolation von Daten bei Erwachsenen erscheint möglich unter Berücksichtigung der altersabhängigen PK-Parameter bei Kindern

# Informationsquellen

# Demystifying Drug Dosing IN OBESE PATIENTS

**BRANDON R. SHANK, PharmD, BCOP**

Clinical Pharmacy Specialist  
Division of Pharmacy  
The University of Texas MD Anderson Cancer Center  
Houston, Texas

**DAVID E. ZIMMERMAN, PharmD, BCPS**

Assistant Professor of Pharmacy  
Mylan School of Pharmacy at Duquesne University  
Emergency Medicine Clinical Specialist  
University of Pittsburgh Medical Center—Mercy Hospital  
Pittsburgh, Pennsylvania



<b>Chapter 1. Introduction to Dosing Medications in Obese Patients</b>	<b>1</b>
<i>Brandon R. Shank, PharmD, BCOP</i>	
<b>Chapter 2. Antimicrobial Dosing in Obesity</b>	<b>15</b>
<i>Alexander H. Flannery, PharmD, BCCCP, BCPS; Aaron M. Cook, PharmD, BCPS; and Craig A. Martin, PharmD, MBA, BCPS</i>	
<b>Chapter 3. Anticoagulants and Antiplatelets</b>	<b>45</b>
<i>Stacy Elder, PharmD, BCPS</i>	
<b>Chapter 4. Critical Care</b>	<b>77</b>
<i>David E. Zimmerman, PharmD, BCPS</i>	
<b>Chapter 5. Antiepileptics</b>	<b>97</b>
<i>David E. Zimmerman, PharmD, BCPS</i>	
<b>Chapter 6. Dosing Antineoplastic Medications in Obese Patients</b>	<b>109</b>
<i>Brandon R. Shank, PharmD, BCOP</i>	
<b>Chapter 7. Pediatrics</b>	<b>139</b>
<i>Emily C. Benefield, PharmD, BCPS, BCPPS; and Jacquelyn F. Ouellette, PharmD</i>	
<b>Chapter 8. Immunosuppression Dosing in Obese Solid Organ Transplant Recipients</b>	<b>153</b>
<i>B. Andrew Mardis, PharmD, BCPS; Caitlin R. Mardis, PharmD, BCPS; and Nicole A. Pilch, PharmD, MSCR, BCPS, FAST</i>	
<b>Chapter 9. Analgesics</b>	<b>171</b>
<i>Suzanne Amato Nesbit, PharmD, BCPS, CPE; and Julie Waldfogel, PharmD, CPE</i>	
<b>Chapter 10. Medication Absorption in Bariatric Surgery</b>	<b>183</b>
<i>Branden D. Nemecek, PharmD, BCPS</i>	



# Drug Dosing in Obesity Reference Table

## An evidence-based drug dosing resource

[ClinCalc.com](#) » [Pharmacokinetics](#) » Drug Dosing in Obesity Reference Table

Dosing weight-based medications in obese patients can often be a tricky proposition. Most medications do not have guidelines for morbidly obesity, forcing clinicians to pursue in-depth literature searches in order to decide on a dose.

The purpose of this page is to serve as a dynamic, growing repository of evidence-based recommendations regarding medication dosing in obese patients. I would encourage you to examine each medication's cited references in order to form your own conclusions. As always, reasonable clinical judgment is required in conjunction with this information.

Lastly, if you have primary literature regarding obesity dosing for a medication that is not listed on this table, please [contact me with the drug name and citation](#) and I would be happy to add it to the list.

Drug	Comments
A	
Acyclovir <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Dose using <a href="#">ideal body weight (per package insert)</a></li> <li>▶ No information about dose adjustments in extremely obese patients exists</li> </ul>
Amikacin <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Dose using a 40% <a href="#">adjusted body weight</a></li> </ul>

<http://clincalc.com/Kinetics/ObesityDosing.aspx>

Quality *for all*

Sherwood Forest Hospitals **NHS**  
NHS Foundation Trust  
Medicines Information Centre, Pharmacy

## Which weight to use for drug dosing?

	Actual Weight (ABW)	<a href="#">Ideal Body Weight (IBW)</a>	Dose-determining weight (DDW) also called 'Adjusted body weight'
Aciclovir		Yes, see <a href="#">SPC</a> and <a href="#">antibiotic guidelines</a>	
Aminophylline		Yes <sup>[1]</sup> , see <a href="#">infusion guide</a>	If very obese (>130kg?) use halfway between IBW and ABW, see <a href="#">infusion guide</a>
Cockcroft and Gault equation		Yes, <a href="#">see calculator</a>	If actual body weight is 25% larger than ideal body weight, use $IBW + 0.4 \times (ABW - IBW)$ <a href="#">see calculator</a> . But this is not an exact science!



**Klinikapotheke**  
**Klinik für Stammzelltransplantation**

Nr. 62

---

Martinstraße 52  
D-20246 Hamburg

Priv.-Doz. Dr. Claudia Langebrake  
Fachapothekerin für Klinische Pharmazie  
Telefon: +49 (0) 40 7410-56583  
c.langebrake@uke.de  
www.uke.de

## NMH zur Thromboseprophylaxe

- UpToDate:
  - Enoxaparin: Bariatric surgery (off-label use): Roux-en-Y gastric bypass: Appropriate dosing strategies have not been clearly defined (Borkgren-Okonek, 2008; Scholten, 2002):
    - BMI  $\leq 50$  kg/m<sup>2</sup>: 40 mg every 12 hours
    - BMI  $> 50$  kg/m<sup>2</sup>: 60 mg every 12 hours
    - Note: The 2013 AACE/TOS/ASMBS bariatric surgery guidelines recommend, along with early ambulation, both sequential compression devices and subcutaneous LMWH or unfractionated heparin administered within 24 hours after surgery with consideration of extended prophylaxis for those who are at high risk for VTE (eg, history of DVT) (AACE/TOS/ASMBS [Mechanick, 2013]).

## NMH: Therapeutische Antikoagulation

- Enoxaparin
  - ClinCalc:
    - VTE treatment: avoid once-daily dosing if BMI > 27 kg/m<sup>2</sup> (eg, do not use 1.5 mg/kg daily)
    - Anti-Xa level monitoring probably not necessary unless weight > 190 kg
  - UpToDate:
    - Obesity: Use actual body weight to calculate dose; dose capping not recommended; use of twice daily dosing preferred (Nutescu, 2009)
- Fondaparinux
  - ClinCalc
    - In a study of patients with BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>, 53% of patients had anti-Xa levels were within or above target range
- Dalteparin
  - ClinCalc
    - Dose using total body weight
    - VTE treatment: once-daily dosing (200 units/kg daily) probably okay (unlike enoxaparin)
    - Anti-Xa level monitoring probably not necessary unless weight > 190 kg
  - UpToDate
    - Obesity: Use actual body weight to calculate dose; dose capping is not recommended (Nutescu 2009). However, the manufacturer recommends a maximum dose of 18,000 units per day for the treatment of VTE in cancer patients.