

Dosering av legemidler ved overvekt og undervekt

Anbefalt dosering er for de fleste legemidler angitt for normalvektige. For behandlere byr alvorlig over- og undervekt på utfordringer når det gjelder hvilken dose man skal velge. Hvilket grunnlag har vi for å endre dosen hos pasienter med unormal vekt?

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Ifølge Verdens helseorganisasjon (WHO) er overvekt definert som en kroppsmasseindeks (BMI) på 25–30 kg/m², fedme er BMI > 30 kg/m² (1). Andelen menn med fedme har økt jevnt fra 1965 til i dag, det samme gjelder andelen fete kvinner for perioden 1984–2003 (2).

WHO definerer BMI < 18,5 kg/m² som undervekt og BMI < 16 kg/m² som alvorlig undervekt (1). Årsakene til undervekt er mer heterogene enn årsakene til overvekt, for eksempel anorexia nervosa, malabsorpsjonstilstander og underernæring sekundært til en rekke somatiske sykdommer. Tidligere var undervekt i større grad forbundet med feilernæring pga. mangelfullt kosthold. Ifølge levekårsundersøkelsen fra 2002 var 2% av kvinnene undervektige, høyest andeler blant de helt unge og de eldre. Det har vært en nedgang i antall undervektige siden 1995, da henholdsvis 5% av kvinnene og 1% av mennene var undervektige (3).

Farmakokinetiske forhold

Hos overvektige er det særlig legemiddeldistribusjonen som er forandret, absorpsjonen synes å være uendret ved økende vekt (4).

Distribusjonsvolumet til et legemiddel er en teoretisk størrelse som gir uttrykk for i hvor stor grad midlet fordeler seg utenfor blodbanen. Legemidlets fettløselighet vil ha betydning for distribusjonen til fettvev, og som hovedregel øker et legemiddels distribusjonsvolum med økt fettløselighet. Ved fedme er det mer fettvev som lipofile legemidler kan fordele seg i – ikke bare i absolutt mengde, men også relativt, fordi bare 20–40% av vektøkningen utgjøres av magert vev. I praksis endres distribusjonsvolumet marginalt for lite til middels fettløselige legemidler, men det kan være økt for noen fettløselige midler. Effekten er moderat, fordi andre faktorer enn lipidløselighet påvirker distribusjonen til vevet (4, 5). De økte nivåene av lipoproteiner og frie fettsyrer som man ofte ser hos overvektige, kan fortrenge legemidler fra plasmaproteiner og dermed gi økt effekt. Dette balanseres imidlertid av

samtidig økning av plasmaproteiner (α -1-surt glykoprotein) (4, 5).

Overvekt gir ingen dramatisk endring i levermetabolismen, selv ved fettinfiltrasjon i organet. Studier av aktivitet i individuelle legemiddelmetaboliserende enzymer og renal clearance har gitt til dels motstridende funn, og det er uklart hvilken innvirkning overvekt har på legemiddeleliminasjonen (4, 5). Vanligvis vil ikke den renale clearance øke pga. overvekt. Ett unntak kan gjelde legemidler som gjennomgår glukuronidering, som ser ut til å være økt ved overvekt (6).

Ut fra teoretiske farmakokinetiske betraktninger vil det økte distribusjonsvolumet hos overvektige føre til behov for økt metningsdose (loading dose), særlig gjelder det fettløselige legemidler. Ved oppnådd likevekt (steady state) er konsentrasjonen avhengig av clearance i lever og nyre, som som oftest er uavhengig av vekten. Dette betyr at vedlikeholdsdosene ikke trenger å bli endret. Det er likevel verdt å merke seg at halveringstiden for fettløselige legemidler er forlenget hos overvektige fordi et legemiddels eliminasjonshastighet er omvendt proporsjonal med distribusjonsvolumet. Et annet moment er at den regionale blodgjennomstrømmingen i fettvev kan være begrenset, spesielt ved organsvikt, f.eks. hjertesvikt (5). Dette gjør at fordelingen av enkelte legemidler til og fra fettvev skjer langsommere, noe som bidrar ytterligere til lengre halveringstid – uten at likevektskonsentrasjonen endres. Konsekvensen er lengre tid før likevekt oppnås, og lengre tid før legemidlet er eliminert fra kroppen etter seponering. I tabell 1 gis en oversikt over hvordan farmakokinetiske forhold forandres ved over- og undervekt, og hvordan dette kan innebære behov for endret dose.

Hvordan beregne dosering i forhold til vekt

Det finnes ingen generell anbefaling for dosering ved overvekt fordi variasjonen i de fysiske og kjemiske egenskapene til de ulike legemidlene er mer avgjørende for hvilken legemiddelkonsentrasjon som oppnås på virkestedet enn variasjonen i vekt fra pasient til

pasient. Ved beregning av dosering i forhold til kroppsvekt brukes begreper som «idealvekt», mager eller «fettfri vekt» og «totalvekt» (ramme 1) (5, 7). For en del legemidler (bl.a. digoksin og teofyllin) er det vist at farmakokinetikken korrelerer bedre med idealvekt enn med totalvekt. Det er utviklet flere formler for idealvekt, basert på data fra amerikanske forsikringsselskaper om sammenhengen mellom vekt og dødelighet. Det er antatt at fettfri vekt representerer det vevet hvor 99% av de metabolske prosessene finner sted og at dette er et nyttig mål for dosering av vannløselige legemidler. Bestemmelse av fettfri vekt innebærer bruk av svært ressurskrevende teknikker som densitometri og veiing under vann eller måling av totalkroppskalium, beintetthet, totalt kroppsvann og totalkroppskarbone (8). I klinisk praksis er fettfri vekt blitt lite brukt, selv om det også finnes formler for å beregne dette.

Det er også formulert prinsipper for justering av dose basert på kjennskap til legemidlers farmakokinetiske egenskaper (5). Startdosen kan baseres på idealvekten pluss en viss prosent av denne i de tilfeller der legemiddeldistribusjonen hovedsakelig skjer i magert vev. Der legemidlet distribueres likt til magert vev og til fettvev eller i særlig grad til fettvev, kan startdosen beregnes ut fra totalvekt. Justering av vedlikeholdsdosen avhenger som nevnt av clearance. Hvis det er lik clearance i de overvektige og kontrollpersonene, skal dosen baseres på idealvekt. For en del legemidler kan clearance være økt, og i disse tilfeller kan vedlikeholdsdosen baseres på totalvekt. For relativt hydrofile legemidler er det blitt anbefalt å bruke fettfri vekt for å beregne startdose og vedlikeholdsdose. Fettfri vekt kan også benyttes for å beregne vedlikeholdsdosen for mange legemidler som elimineres via leveren, fordi leverclearance som regel er proporsjonal med denne variabelen.

Hovedbudskap

- Bestemmelse av dose bør ikke gjøres på grunnlag av vekt alene
- Legemidler med høy fettløselighet krever høyere metningsdoser, men vanligvis uendrede vedlikeholdsdoser ved overvekt
- Ved betydelig undervekt vil det som regel være nødvendig å redusere både metnings- og vedlikeholdsdosene

Ramme 1

Ordforklaringer

- **Totalvekt** (total body weight, TBW) er faktisk målt vekt
- **Idealvekt** (ideal body weight, IBW) er vekt basert på høyde og kjønn
 $IBW \text{ menn} = 49,9 + 0,89 (\text{høyde i cm} - 152,4) (7)$
 $IBW \text{ kvinner} = 45,4 + 0,89 (\text{høyde i cm} - 152,4) (7)$
- **Fettfri vekt** (lean body weight, LBW) er basert på beinvev, muskel og organer utenom fettvev
 $LBW (kg) = a \cdot TBW (kg) - b \cdot [TBW/høyde (cm)]^2$
 $a = 1,10 \text{ (menn)}, 1,07 \text{ (kvinner)}, b = 120 \text{ (menn)}, 147 \text{ (kvinner)} (5)$

Det er en rekke metodologiske svakheter ved farmakokinetiske studier ved overvekt, dette gir dem en begrenset informasjonsverdi (4, 5). De farmakokinetiske endringene man ser ved overvekt, har en tendens til å bli opphevet av overvektsrelaterte sykdommer, som for eksempel redusert nyrefunksjon eller hjertesvikt. Dette gjør at det for mange legemidler er uklart om man skal gjøre vektrelaterte justeringer (4). Måling av serumkonsentrasjonen av legemidlet kan, sammen med klinisk vurdering, være nyttig for å komme frem til riktig dose. Klinisk-farmakologiske avdelinger i Norge utfører konsentrasjonsbestemmelse av en rekke legemidler, inkludert fettløselige legemidler med stort distribusjonsvolum (f.eks. legemidler som virker på sentralnervesystemet).

Tabell 1 Farmakokinetiske endringer ved over- og undervekt og konsekvenser for doseringen. Det er vesentlig å skille mellom metningsdoser og vedlikeholdsdoser og mellom fettløselige og vannløselige legemidler. ↑: økning, ↓: reduksjon, ↔: ingen endring, ↕: både økning og reduksjon forekommer

	Overvekt	Undervekt
Absorpsjon	↔	↕
Distribusjonsvolum		
Fettløselige legemidler	↑	↓
Vannløselige legemidler	↔↑	↓
Proteinbinding	↔	↔
Levermetabolisme	↔	↔↓
Ekskresjon, nyre	↔	↔↓
Metningsdose		
Fettløselige legemidler	↑	↔↓
Vannløselige legemidler	↔↑	↔↓
Vedlikeholdsdose		
Fettløselige legemidler	↔↑	↔↓
Vannløselige legemidler	↔↑	↔↓

Anestesi

Innen anestesi er dosering i forhold til vekt særlig relevant. Som regel er det ikke tid til å titrere seg frem til riktig dose ut fra klinisk vurdering, og siden mange anestesilogiske legemidler er fettløselige og settes som metningsdose, er kunnskapen om dosering ved overvekt større her enn på andre fagfelter. Når det gjelder legemidler til induksjon, anbefales redusert metningsdose tiopental pga. betydelig økt halveringstid etter at dette midlet er distribuert ut fra sentralnervesystemet. For propofol anbefales metningsdose og vedlikeholdsdose basert på totalvekt. For benzodiazepiner beregnes metningsdosen ut fra totalvekt, mens vedlikeholdsdosen baseres på idealvekt. Muskelrelaksantia er polare og hydrofile legemidler som i liten grad distribueres til fettvevet. For pankurorium viser det seg at overvektige trenger høyere dose for å opprettholde paralysie. Suksinylkolin foretrekkes derfor ofte hos overvektige fremfor ikke-depolariserende muskelrelaksantia fordi det forenkler intuberingen. Suksinylkolin har samme potens hos personer med BMI > 30 kg/m² som hos normalvektige på samme alder og kan doseres i forhold til totalvekt (7).

Onkologi

Innen onkologien er det tradisjon for å dosere legemidler ut fra kroppsareal (body surface area, BSA), som beregnes ut fra høyde og vekt. For midler som i liten grad distribueres utenfor blodbanen (lavt distribusjonsvolum), ser det ut til å være god korrelasjon mellom kroppsareal og farmakokinetiske variabler, men dette gjelder bare enkelte cytostatika. Enkelte hevder nå at kroppsareal ikke er tilstrekkelig pålitelig, og at i medisineringen i større grad bør basere seg på faste doseringer eller dosetilpasninger basert på aktiviteten i pasientens legemiddelmetaboliserende enzymer (farmakogenetikk), på farmakokinetiske variabler som renal clearance og på serumkonsentrasjonsmålinger av legemidler (9).

Undervekt

Av etiske og praktiske årsaker er det gjennomført svært få studier på farmakokinetikk og farmakodynamikk ved undervekt hos mennesker. Studier på dyr som er sulteføret over lengre tid kan gi en pekepinn, men hos pasienter vil underliggende sykdom ofte være vel så avgjørende for legemiddelresponsen som underernæring. Lavt inntak av energi og protein kan føre til endret uttrykk av legemiddelreseptorer og gi endringer i legemiddelresponsen (farmakodynamikk), noe som kan forsterke eller motvirke farmakokinetiske endringer ved undervekt.

Underernæring og fravær av næring i mage-tarm-kanalen vil gi endret funksjon i tarmen. Aktive transportmekanismer hemmes, men dette motvirkes til en viss grad av at den passive paracellulære permeabiliteten øker (10). Lavt energinntak, særlig med samtidig lavt inntak av protein, senker metabolismehastigheten i leveren. For eksempel

ses det en reduksjon i clearance av fenazon og teofyllin på 20–40 % (11). I forsøk med rotter som var underernært på energi og protein ble det påvist betydelig lavere aktivitet i flere viktige cytokrom P-450-enzymmer (12). Ved underernæring er distribusjonsvolumet betydelig redusert, unntaket gjelder vannløselige legemidler ved samtidig ødem (kwashiorkor). Siden både clearance og distribusjonsvolum er redusert ved kronisk underernæring, bør teoretisk sett både metningsdoser og vedlikeholdsdoser reduseres.

Oppsummering

Det er begrenset og dels inkonsistent dokumentasjon om korrekt dosering av legemidler til over- og undervektige. Som regel vil det være riktig å starte med normale doser og justere etter klinisk effekt og bivirkninger eller etter nyre- og leverfunksjon uavhengig av vekt. De fleste metoder er basert på at man ikke skal dosere etter totalvekt fordi legemidlenes distribusjonsvolum og clearance ikke øker proporsjonalt med denne variabelen. Vi har foreløpig svært lite kunnskap om hvordan over- og undervekt påvirker effekten og dermed behovet for doseendring av legemidler.

Guttorm Raknes

guttorm.raknes@gmail.com

Jan Didrik Schjøtt

Seksjon for klinisk farmakologi
 Haukeland Universitetssykehus
 5021 Bergen

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. WHO. Global database on body mass index. www.who.int/bmi (4.5.2007).
2. Ulset E, Undheim R, Mallerud K. Er fedmeepidemien kommet til Norge? Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 34–7.
3. Statistisk sentralbyrå. Levekårsundersøkelsen 2002. www.ssb.no/vis/magasinet/slik_lever_vi/art-2004-01-22-01.html [3.4.2008].
4. Marik P, Varon J. The obese patient in the ICU. Chest 1998; 113: 492–8.
5. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics: implications for drug therapy. Clin Pharmacokinetics 2000; 39: 215–31.
6. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M et al. Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam, and acetaminophen. J Lab Clin Med 1983; 101: 873–80.
7. Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. J Clin Anesth 2005; 17: 134–45.
8. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the «ideal» body weight equations. Ann Pharmacother 2000; 34: 1066–9.
9. Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. Eur J Cancer 2002; 38: 1677–84.
10. Monteleone P, Carratu R, Carteni M et al. Intestinal permeability is decreased in anorexia nervosa. Mol Psychiatry 2004; 9: 76–80.
11. Walter-Sack I, Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. Clin Pharmacokinetics 1996; 31: 47–64.
12. Lee JH, Suh OK, Lee MG. Pharmacokinetic changes in drugs during protein-calorie malnutrition: correlation between drug metabolism and hepatic microsomal cytochrome P450 isozymes. Arch Pharm Res 2004; 27: 693–712.

Manuskriptet ble mottatt 4.5. 2007 og godkjent 8.6. 2008. Medisinsk redaktør Erlend Hem.