

Antibiotika og overvægt

Læge Hanne Madsen, professor Kim Brøsen,
overlæge Niels Frimodt-Møller &
overlæge Bente Gahrn-Hansen

Syddanske Universitet, Afdeling for Klinisk Mikrobiologi og
Afdeling for Klinisk Farmakologi,
Odense Universitetshospital, Medicinsk Afdeling C, og
Statens Serum Institut, Mikrobiologisk Udviklingsafdeling

Resumé

Vi har gennemgået litteraturen i et forsøg på at fastslå, om svært overvægtige har brug for en anden dosering af antibiotika end normalvægtige. Det synes at være oplagt, at aminoglykosider skal doseres individuelt for at undgå underdosering hos både overvægtige og store normalvægtige personer. For quinoloner vil standard-dosering for ciprofloxacin (400 mg×2 givet intravenøst eller 500 mg×2 givet peroralt) være dækkende hos patienter på op til 140 kg. For vancomycin skal dosis (1 g×2) muligvis øges hos patienter på over 100 kg. Vedrørende β-lactam-antibiotika er dokumentationen ringe og modstridende, og yderligere studier er påkrævet. Hos svært overvægtige (*body mass index* (BMI) >30) med indlæggelseskrævende infektioner kan det overvejes at øge dosis og doseringsfrekvensen (penicillin 2 MIE×4, dicloxacillin 1,5 g×4, ampicillin 2 g×4) for at undgå plasmakoncentrationer under *minimum inhibitory concentration* (MIC) i længere tid. Vedrørende cefalosporiner kan det overvejes at øge dosis (cefuroxim 1,5 g×3), selv om dokumentationen af effekten heraf er sparsom.

Forekomsten af overvægt øges globalt. Totalt set er 41,6% af den danske befolkning overvægtige. Andelen af svært overvægtige i Danmark var i 1987 5,5%, i 1994 7,5% og i 2000 9,5% svarende til ca. 408.000 personer [1].

WHO definerer overvægt som *body mass index* (BMI) ≥25,0 og svær overvægt som BMI ≥30,0. En person med en højde på 1,75 m og en vægt på 92 kg har et BMI på 30. Idealvægten (IBW) for en kvinde med denne højde er 66 kg [1].

Det er tidligere beskrevet, at postoperative infektioner [2-4] inklusive sepsis [5] forekommer hyppigere hos overvægtige end hos normalvægtige. En større dosis af antibiotika hos overvægtige nedsatte antallet af postoperative sårinfektioner [3]. Ligeledes er det i in vitro studier vist, at peroral behandling med normaldosering af trimetoprim-sulfametoxazol hos overvægtige gav koncentrationer under den mindste hæmmende koncentration (MIC) for stammer af enterobakterier [6].

Det er kendt, at fødeindtagelse, nedsat nyrefunktion, lægemiddelinteraktioner og lokalisering af infektionsfokus har betydning for dosering af antibiotika. Vi har gennemgået litteraturen i et forsøg på at fastslå, om svært overvægtige har brug for en anden dosering af antibiotika end normalvægtige.

Litteraturidentifikation

Litteraturen blev gennemgået ved en søgning på MEDLINE (Winspirs) (maj 2004). Der blev anvendt følgende søgestreng: *antibiotic* AND (overweight OR obese)*. Herefter blev *antibiotic** erstattet med hvert af følgende antibiotika: penicillin*, dicloxacillin*, cephalosporin*, metronidazole, meropenem, imipenem, vancomycin, gentamicin, erythromycin, macrolid*, quinolon* og ciprofloxacin*. Der blev fundet fire oversigtsartikler om emnet [7-10]. Således er det meste af litteraturen om emnet små kliniske studier eller kasuistikker.

Farmakokinetik

Den pragmatiske tilgang ved dosering af antibiotika hos overvægtige er at basere doseringen på den ideelle kropsvægt (IBW). Dette kan gøres ud fra den betragtning, at antibiotika, der oftest er hydrofile, fordeler sig dårligt i fedtvæv, og at fedtceller ikke metaboliserer lægemidler [11]. Den terapeutiske effekt af ethvert lægemiddel kan påvirkes af følgende variable: 1) absorption (efter peroral indgift), 2) fordeling, 3) metabolisme og 4) elimination. Der er kun i et enkelt studie beskrevet ændringer i absorptionsfraktionen (f) hos overvægtige [12].

Fordelingen af et lægemiddel beskrives som fordelingsvolumen (Vd). Vd er en regnestørrelse, der er defineret som den faktor, der multipliceret med lægemidlets plasmakoncentration giver det totale indhold i organismen. Vd kan derfor bruges til at bestemme mætnings- men ikke vedligeholdelsesdosis. Jo større Vd, jo større mætningsdosis er der behov for. Vd er for de fleste lægemidler bestemt ud fra studier af den normalvægtige befolkning. Hos overvægtige består den ekstra kropsvægt ikke kun af fedtvæv, men også af muskler og bindevæv. Vd af hydrofile lægemidler hos overvægtige korrelerer bedst til IBW på grund af dårlig penetration ind i fedtvæv, dog vil en korrektionsfaktor være nødvendig, da fedtvæv også indeholder blod og interstitiel væske. Omvendt korrelerer Vd af lipofile lægemidler bedre med den totale kropsvægt TBW, fordi de kan fordele sig i fedtvæv. Antibiotika er oftest mere eller mindre hydrofile [13].

Elimination af lægemidler beskrives ved hjælp af *clearance* (CL):

$$CL = f \times \ln 2 \times Vd / t_{1/2}$$

$t_{1/2}$ er halveringstiden for det anvendte antibiotikum. Rent kausalt er det CL og Vd, der som indbyrdes uafhængige primære farmakokinetiske variable bestemmer $t_{1/2}$. Da hovedparten af antibiotika udskilles helt eller delvist (flourquinoloner, tetracyclin og rifampicin) uomdannet renalt, er kreatinin *clearance* (CL_{CR}) en vigtig parameter, idet nyrefunktionen bestemmer *clearance* af et antibiotikum. Der er fundet højere

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

kreatinin-clearance hos overvægtige [14]. Dette kan skyldes en øget renal blodgennemstrømning både på grund af større blodvolumen og større *cardiac output* [8].

Der har været foreslået forskellige ligninger til at bestemme CL_{CR} . Generelt medførte anvendelsen af IBW en undervurdering af CL_{CR} , mens man med TBW overvurderede CL_{CR} hos overvægtige [14]. Ud fra studier af aminoglykosider har praksis ofte været at anvende korrigeret kropsvægt (ABW) ved at tilføje en procentdel af den ekstra kropsvægt (TBW - IBW) til IBW:

$$ABW = IBW + (C \times (TBW - IBW))$$

hvor C er en korrektionsfaktor 0,2-0,4, der repræsenterer 20-40% af den ekstra kropsvægt [10].

$IBW^{\text{mænd}}$ (kg) = 50 kg + 2,3 kg pr. 2,54 cm højde over 152,5 cm
 IBW^{kvinder} (kg) = 45,5 kg + 2,3 kg pr. 2,54 cm højde over 152,5 cm

Dog kan ovenstående ligning være svær at anvende i den kliniske dagligdag, da dosis pr. kg ikke angives ved lægemiddeldosering hos voksne. Muligvis er der også ændrede forhold for de lægemiddelmetaboliserende enzymer hos overvægtige. Der er beskrevet en nedsat aktivitet af CYP3A4, der omsætter erytromycin [10]. Doseringsintervallet vil afhænge af $t_{1/2}$ og det terapeutiske indeks. Jo kortere halveringstid, jo hyppigere dosering [15].

β-laktam-antibiotika

Generelt er β-laktam-antibiotika proteinbundne og hydrofile [13]. De trænger dårligt ind i fedtvæv. Den vigtigste farmakokinetiske parameter for effekt af β-laktam-antibiotika er tiden, antibiotikakonzentrationen ligger over MIC. Hvis serum- eller vævskonzentrationen for et β-laktam er under MIC i mere end 40-50% af doseringsintervallerne, kan det medføre behandlingssvigt [16]. Farmakokinetikken for β-laktam-antibiotika hos overvægtige er ikke systematisk undersøgt, og de fleste data er fra små studier eller kasuistiske meddelelser. En korrektionsfaktor C = 0,3 har været foreslået. Der foreligger dog ingen studier, hvis resultater understøtter denne fremgangsmåde [8].

Penicilliner

Phenoxy-methyl-penicillin doseres hos børn efter vægt. Der er påvist forskel i behandlingssucces af faryngitis forårsaget af gruppe A-streptokokker hos børn afhængig af penicillin-G-dosis [17]. Såfremt man anvender penicillin-G i doseringen 2 MIE×3 daglig, vil patienter på 60 kg og 150 kg få henholdsvis 0,1 og 0,04 MIE pr. kg. Til pædiatriske patienter anbefales 0,05-0,4 MIE pr. kg. I et enkelt studie, hvor otte kvinder fik foretaget operation for svær overvægt (BMI^{for} 36-48; BMI^{efter} 29-37), blev farmakokinetikken af 500.000 IE phenoxy-methyl-penicillin (375 mg) indgivet som tablet eller vandig

opløsning undersøgt før operationen og tre måneder efter operationen. Forskellen i de farmakokinetiske parametre var ikke signifikant, men som anført var alle seks patienter stadig meget overvægtige efter operationen. Den maksimale serumkoncentration varierede mellem 1,8 µg pr. ml og 6,0 µg pr. ml før operationen og mellem 1,13 µg pr. ml og 6,32 µg pr. ml efter operationen [18]. Disse værdier er mere end fem gange højere end MIC for følsomme grampositive kokker.

En tilsvarende undersøgelse er lavet for ampicillin. Her blev farmakokinetikken af ampicillin undersøgt hos seks patienter før og et år efter operation for svær overvægt (BMI^{for} 33-58; BMI^{efter} 24-37). Alle patienter undtagen en var altså stadig overvægtige et år efter operationen. Serumkoncentrationer og total CL var ikke angivet [19]. Vd var angivet som 0,6 l pr. kg før operationen. Sammenholdt med Vd for ampicillin hos en 70 kg tung mand (Vd = 21 l) [13] synes Vd at være øget, så tilsyneladende fordeles ampicillin i fedtvæv i et vist omfang.

En 162 kg tung mand fik nafcillin (ikke registreret i Danmark) mod *Staphylococcus aureus*-infektion. Patienten havde et øget Vd, uændret CL og således forlænget $t_{1/2}$, hvilket medførte, at standarddosering blev foreslået ændret fra 2 g hver fjerde time hos normalvægtige til 3 g hver sjette time hos svært overvægtige [20].

De foreliggende data er for sparsomme til at, man kan angive egentlige rekommandationer. Hos svært overvægtige (BMI > 30) med indlæggelseskrævende infektioner kan det dog overvejes at øge doseringsintervallet til fire gange i døgnet ud fra almene farmakokinetiske betragtninger, da lægemidler med en halveringstid på ca. en time (som penicilliner) og højt terapeutisk indeks bør doseres med maksimalt seks timers interval [15]. Desuden foreslås dosis øget for ampicillin og dicloxacillin. Således foreslås følgende regimener: penicillin 2 MIE×4, ampicillin 2 g×4 og dicloxacillin 1,5 g×4 (Tabel 1).

Cefalosporiner

De fleste studier vedrørende cefalosporiner er foretaget på overvægtige patienter i forbindelse med operationer for

Tabel 1. Doseringsregimener for anvendelse af intravenøse antibiotika hos svært overvægtige patienter (*body mass index* (BMI) >30) med indlæggelseskrævende infektioner^a.

Antibiotikum	Dosis	Antal doser pr. døgn
Penicillin	2 MIE	4
Ampicillin	2 g	4
Dicloxacillin	1,5 g	4
Cefuroxim	1,5 g	3
Gentamicin	5 mg pr. kg	1 ^b
Ciprofloxacin	3 mg pr. kg, dog mindst 400 mg	2
Vancomycin	15 mg pr. kg, dog mindst 1 g	2

a) Anbefalingerne gælder for patienter med normal nyrefunktion.

b) Herudover anvendes de eksisterende rekommandationer anført i Lægemiddelkataloget.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

fedme. *Porjes et al* fandt, at overvægtige personer (gennemsnitlig vægt 142 kg), der fik cefazolin (ikke registreret til brug i Danmark) 1 g intravenøst to timer før en gastrointestinal bypassoperation, efterfulgt af 500 mg hver sytten timer i 48 timer, fik færre postoperative sårinfektioner end patienter, der fik placebo. De opnåede vævskoncentrationer var tilfredsstillende set i forhold til MIC for de inficerende bakterier [21]. Senere fandt *Forse et al*, at 1 g cefazolin givet intravenøst gav for lave serum- og vævskoncentrationer i forhold til MIC for såvel grampositive kokker som for gramnegative stave hos svært overvægtige (gennemsnitlig vægt 127 kg; BMI 47). Hvis dosis blev øget til 2 g cefazolin, sås der færre postoperative sårinfektioner (16,5% versus 5,6%), og serumkoncentrationerne blev sammenlignelige med serumkoncentrationerne hos en ikkeovervægtig kontrolgruppe [3]. I en retrospektiv opgørelse af forløbet hos overvægtige, der initialt fik henholdsvis 1 g og 2 g intravenøst givet cefazolin, sås der derimod ingen forskel i incidensen af infektioner. Der var dog ikke taget højde for de efterfølgende doseringer, fraset at antallet af doseringer var ens i de to grupper [22]. Farmakokinetikken af et andet cefalosporin, cefamandol, blev undersøgt hos 11 svært overvægtige patienter (gennemsnitsvægt 138 kg) i forbindelse med en gastrointestinal bypassoperation. Man fandt, at Vd og CL var øget i forhold til værdierne hos normalvægtige, og at cefamandol under operationen burde gives i dobbeltdosis hver tredje time for at sikre tilstrækkelig høj MIC [23]. Nødvendigheden af dosering hver tredje time hos overvægtige patienter er genfundet i et studie med cefazolin [24]. I et sammenlignende studie med sumobrydere (BMI 32-48) og normalvægtige (BMI 19-22) sås der signifikant øget CL og Vd af cefalosporinet cefotiam. Forskellen forsvandt, når der blev korrigeret for overfladeareal, men ikke for TBW eller IBW. Forfatteren foreslår at dosere efter overfladeareal hos sumobrydere og andre svært overvægtige atleter! [25]. Det er også foreslået, at dosere cefotaxim efter overfladeareal og ikke efter vægt hos overvægtige personer [26]. Der findes ingen studier af cefuroxim. Hos svært overvægtige (BMI >30) med indlæggelseskrævende infektioner kan det overvejes at øge dosis af cefalosporiner (cefuroxim 1,5 g ×3).

Carbapenem

Der findes ingen studier.

Makrolider

Der findes et enkelt studie vedrørende erytromycin. Syv overvægtige patienter fik før en operation for overvægt peroralt 250 mg erytromycin. Dette gav en maksimal koncentration på 1,04 µg pr. ml, hvilket er det samme som hos normalvægtige [8].

Aminoglykosider

For aminoglykosider gælder, at evnen til at dræbe bakterier er koncentrationsafhængig, hvilket betyder, at man i behand-

lingen må tilstræbe så høj en koncentration over MIC som muligt [16]. Aminoglykosider fordeler sig primært i ekstracellulærvæsken. Da fedt indeholder mindre ekstracellulærvæske end andet væv er vægtkorrigeret Vd (Vd pr. kg) mindre hos overvægtige end hos normalvægtige, selv om det totale Vd er større. Clearance er tilsvarende større, hvilket resulterer i samme halveringstid hos normalvægtige og overvægtige [27]. Da den samme dosis (mg pr. kg) blev givet til normalvægtige og overvægtige, var koncentration derfor ca. 20% højere hos de overvægtige, selv om halveringstiden var identisk [28]. For at udregne mætningsdosis er en korrektionsfaktor $C = 0,4$ blevet foreslået for gentamicin og tobramycin [27, 28], da fedtvæv indeholder ca. 40% af ekstracellulærvæsken i forhold til ikkefedtvæv [27]. I et studie med 30 overvægtige (>90% overvægt) og 30 normalvægtige med gramnegativ sepsis, hvor aminoglykosid blev doseret tre gange i døgnet, fandt man, at overvægtige havde brug for højere dosis (gentamicin 540 mg pr. døgn) for at opnå de samme serumkoncentrationer (C_{max} 5-8 µg pr. ml og C_{min} <2 µg pr. ml) som normalvægtige (gentamicin 380 mg pr. døgn). Desværre er mg pr. kg ikke anført [27]. Ifølge Lægemedelkataloget pauseres gentamicin ved $C_{min} >1$ µg pr. ml. Et øget Vd er også beskrevet som et tredje rum hos postoperative patienter, før diureser kommer i gang [29], samt hos kritisk syge patienter [30]. I et studie hvor gentamicins farmakokinetik blev sammenlignet hos 100 normalvægtige og 100 let til svært overvægtige patienter, viste en regressionanalyse, at $ABW = IBW + (0,4 \times (TBW - IBW))$ bør bruges til udregning af mætningsdosis, og at dosering herefter bør baseres på serumkoncentrationsmålinger [31].

Imidlertid er det i studier med både mennesker og dyr fundet, at overvægtige er mere følsomme for gentamicin end normalvægtige. Dette skyldes muligvis øget renal optagelse og/eller retention [32]. Samtidig er suffiçient serumkoncentration beskrevet for standarddosis og doseringsinterval af tobramycin (240 mg×1 daglig) til en mand på 236 kg (IBW 78 kg). Patientens nyrefunktion er ikke beskrevet [33].

Gentamicin doseres 3-5 mg pr. kg. Almindeligvis anvendes standarddosering gentamicin 240 mg×1, hvis nyrefunktionen er normal. En patient på 80 kg vil således få minimumdosis 3 mg pr. kg. Maksimal antibiotisk effekt opnås ved ratio C_{max}/MIC større end 10:1 [16, 34]. Dette hæmmer også resistensudvikling. I et studie med kritisk syge patienter blev doseringen af gentamicin og tobramycin givet som engangsterapi evalueret. Der blev gennemsnitlig givet 6 mg pr. kg for at producere C_{max}/MIC større end 10:1. Mediandosis var 480 mg. Ingen patienter fik blivende nyrefunktionsnedsættelse [34]. På baggrund af ovenstående bør dosis øges inden for den eksisterende dosisrekommendation hos overvægtige og især andre patienter med normal BMI, der vejer mere end 80 kg. Udregnet via ovenstående korrektionsformel ses nemlig, at en kvinde med $IBW = 66$ og $TBW = 92$ (BMI = 30) har en $ABW = 76,4$ kg og således ikke nødvendigvis skal øges i dosis.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Quinoloner

For quinoloner gælder det, som for aminoglykosider, at drabseffekten er afhængig af maksimalkoncentrationen [16]. Terapeutisk interval for ciprofloxacin er 0,5-5 µg pr. ml. I et studie blev farmakokinetikken af 400 mg ciprofloxacin givet intravenøst sammenlignet hos 17 overvægtige (gennemsnitlig BMI 36,4) og 11 normalvægtige (gennemsnitlig BMI 23,3). C_{\max} var lavere hos de overvægtige (2,66 µg pr. ml) end hos de normalvægtige (3,11 µg pr. ml). Både CL, renal CL og Vd var højere hos de overvægtige forsøgsdeltagere. Vd pr. kg var lavere hos de overvægtige, således at ciprofloxacin fordelte sig mindre i fedtvæv end i andet væv. Forfatterne foreslår at $C = 0,45$ ved overvægtige [35]. Således bliver formlen:

$$ABW = IBW + (0,45 \times (TBW - IBW))$$

I et andet studie blev koncentrationen af ciprofloxacin hos 12 overvægtige (gennemsnitlig BMI 41,0) og 12 normalvægtige (gennemsnitlig BMI 19,8) sammenlignet. Her blev der givet en fast dosis ciprofloxacin = 2,85 mg pr. kg TBW. Her ved blev der opnået henholdsvis C_{\max} og C_{\min} på 9,97 µg pr. ml og 0,44 µg pr. ml hos overvægtige og 2,85 µg pr. ml og 0,19 µg pr. ml hos normalvægtige. Vævspenetrationsudtrykt ved $AUC_{\text{væv}}/AUC_{\text{plasma}}$ var lavere hos overvægtige, formentlig som følge af, at de har en dårligere blodforsyning til fedtvævet end normalvægtige. Derfor anbefaler forfatterne, at der ikke tages højde for en øget fedt/vand-ratio, men blot doseres efter TBW, idet der ellers er risiko for subterapeutiske koncentrationer [36]. I et andet studie er der fundet nedsat absorption af ciprofloxacin, og man foreslår, at dette tages i betragtning ved dosering, men angiver ikke hvordan [12]. En mand på 250 kg med cellulitis blev behandlet med ciprofloxacin 800 mg×2 (3,2 mg pr. kg). Dette resulterede i C_{\max} 4,2 µg pr. ml efter infusion, hvilket var som hos normalvægtige [37]. Intravenøs standarddosering i Danmark er 400 mg×2. Denne dosis er dækkende for patienter der vejer op til ca. 140 kg. Patienter med en vægt herover bør øges i dosis. Formentlig skal dosis være ca. 3 mg pr. kg doseret ×2 i døgnet, idet *Hollenstein et al* har vist, at man skal være opmærksom på at opnå en tilstrækkelig høj C_{\max} [36].

Det er ikke muligt at foretage rutinemæssige serumkoncentrationsbestemmelser. Hvis forhøjede doser anvendes, bør man være opmærksom på eventuelle bivirkninger.

Vancomycin

Vancomycin er et moderat lipofilt lægemiddel med et stort fordelingsvolumen. Der findes flere studier vedrørende vancomycin og overvægt. *Blouin et al* fandt højere Vd og kortere $t_{1/2}$ i et panelstudie med seks overvægtige (111-226 kg) og fire normalvægtige. Da der var korrelation mellem TBW og både Vd og CL foreslås det at dosere efter TBW [38] samt eventuelt at give dosis hyppigere end hos normalvægtige på grund af kortere $t_{1/2}$ [38, 39]. I andre studier har man genfundet, at mæt-

ningsdosis bør justeres efter TBW [40]. Hos en 52-årig mand på 307 kg blev fire forskellige nomogrammer og et enkelt individuelt doseringsregimen sammenlignet. Herudfra konkluderedes det, at en empirisk dosis ville være 10-15 mg pr. kg TBW. Det initiale doseringsinterval kunne være 12 timer hos patienter med normal nyrefunktion (kreatinin-clearance >60 ml pr. min) [10] og 24 timer [40] hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der tilstræbes følgende værdier: $C_{\max} < 80$ µg pr. ml og $C_{\min} < 20$ µg pr. ml, men over 5 µg pr. ml [40]. I Danmark gives vancomycin intravenøst som 1 g×2. For patienter over 100 kg bør dosis øges og behandlingen ske i henhold til ovenstående retningslinjer.

Metronidazol

Der findes ingen studier.

Korrespondance: *Hanne Madsen*, Langelinie 59, DK-5230 Odense M. E-mail: h.madsen@dadlnet.dk

Antaget: 28. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Folkesundhed og sygelighed i Danmark 2000. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2002.
2. Bates T, Siller G, Crathern BC et al. Timing of prophylactic antibiotics in abdominal surgery trial of a pre-operative versus an intraoperative first dose. *Br J Surg* 1989;76:52-6.
3. Forse RA, Karam B, MacLean LD et al. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 1989;106:750-7.
4. Pessaux P, Msika S, Atalla D et al. Risk factors for postoperative infections complications in noncolorectal abdominal surgery: a multivariate analysis based on a prospective multicenter study of 4718 patients. *Arch Surg* 2003;138:314-24.
5. Colizza S, Rossi S. Antibiotic prophylaxis and treatment of surgical abdominal sepsis. *J Chemother* 2001;13:193-201.
6. Rasmussen IC, Odenholt I, Raab Y. Peroral antibiotikaproylax vid övre gastrointestinal kirurgi. *Läkertidningen* 2000;97:3174-6.
7. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:199-213.
8. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Diseases* 1997;25:112-8.
9. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:215-31.
10. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:415-26.
11. Dudley MN. Antibiotic dosing in obese children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:420.
12. Hackmann DJ, Christou N, Khaliq Y et al. Bioavailability of oral ciprofloxacin in early postsurgical patients. *Arch Surg* 1998;133:1221-5.
13. Speight TM, Holford NHG. *Averys drug treatment*. 4. th ed. New Zealand: Adis International Limited, 1997.
14. Dionne RE, Bauer LA, Gobson GA et al. Estimating creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:841-4.
15. Rowland M, Tozer TN. *Clinical pharmacokinetics*. 2. th ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1989.
16. Frimodt-Møller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:333-9.
17. Preiser G. Obesity and penicillin dosage. *Pediatrics* 1997;99:754-5.
18. Miskowiak J, Andersen B, Nielsen VG. Absorption of oral penicillin before and after gastroplasty for morbid obesity. *Pharmacology* 1985;31:115-20.
19. Kampmann JP, Klein H, Lumholts B et al. Ampicillin and propylthiouracil pharmacokinetic in intestinal bypass patients followed up to a year after operation. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:168-76.
20. Yuk J, Nightingale CH, Sweeney K et al. Pharmacokinetics of Nafcillin in obesity. *J Infect Dis* 1988;157:1088-9.
21. Pories WJ, Andre M van Rij, Byron CB et al. Prophylactic cefazolin in gastric bypass surgery. *Surgery* 1981;90:426-32.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

22. Metha U, Malone M, Alger S. Cefazolin use in clinically severe obese patients undergoing gastric restrictive surgery. *Ann Pharmacother* 1995;29:935-6.
23. Mann HJ, Buchwald H. Cefamandole distribution in serum, adipose tissue, and wound drainage in morbidly obese patients. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:869-73.
24. Ohge H, Yoshio T, Yokoyama T et al. An additional dose of cefazolin for intra-operative prophylaxis. *Surg Today Jpn J Surg* 1999;29:1233-6.
25. Chiba K, Tsuchiya M, Kato J et al. Cefotiam disposition in markedly obese athlete patients, Japanese sumo wrestlers. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1188-92.
26. Yost RL, Derendorf H. Disposition of cefotaxime and its desacetyl metabolite in morbidly obese male and female subjects. *Ther Drug Monit* 1986;8:189-94.
27. Bauer LA, Edwards WAD, Dellinger EP et al. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:643-7.
28. Schwartz SN, Pazin GJ, Lyon JA et al. A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamycin and tobramycin on obese subjects. *J Infect Dis* 1978;138:499-505.
29. Connors JE, Dipiro JT, Sisley JF. Use of serum drug concentration in surgical patients. *Surg Pharmacol* 1988;156:68-76.
30. Beckhouse MJ, Whyte IM, Byth PL et al. Altered aminoglycoside pharmacokinetics in the critically ill. *Anaesth Intens Care* 1988;16:418-22.
31. Leader WG, Tsubaki T, Chandler MHH. Creatinine-clearance estimates for predicting gentamycin pharmacokinetic values in obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:2125-30.
32. Salazar DE, Schentag JJ, Corcoran GB. Obesity as a risk factor in drug-induced organ injury. *Drug Metab Disp* 1992;20:402-6.
33. Voytovich RM, Massaro MJ, Titus DL et al. An aminoglycoside dosing regimen in a morbidly obese patient. *DICP, the annals of pharmacotherapy* 1990;24:100-1.
34. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC et al. Experience with of once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:936-42.
35. Allard S, Kinzig M, Boivin G et al. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:368-73.
36. Hollenstein UM, Brunner M, Müller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes* 2001;25:341-58.
37. Caldwell JB, Nilsen AK. Intravenous ciprofloxacin dosing in a morbidly obese patient. *Ann Pharmacother* 1994;28:806.
38. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD et al. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:575-80.
39. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;546:21-5.
40. Penzak SR, Gubbins OP, Rodvold KA et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a morbidly obese patient. *Ther Drug Monit* 1998;20:261-5.

Sallasygdom

Reservelæge Pia Sønderby Christensen, overlæge Per-Henrik Kaad & overlæge John Rosendahl Østergaard

Aalborg Sygehus, Børneafdelingen,
Sygehus Vendsyssel, Børneafdelingen, og
Skejby Sygehus, Børneafdelingen

Sallasygdom (SS) er en neurodegenerativ lysosomal aflejringsygdom. Arvegangen er autosomal recessiv. Sygdommen er nu for første gang konstateret hos to danske søskende [1]. Ved sygdommen ses psykomotorisk retardering og ataksi. Ved MR-skanning af cerebrum ses bl.a. hyperintensitet i hvid substans og hypoplasi af corpus callosum. Der er forhøjet udskillelse af fri sialsyre i urinen, men da der ikke undersøges for dette ved den almindeligt anvendte metaboliske screeningsundersøgelse i Danmark, kan sygdommen være underdiagnosticeret. Der ønskes med denne artikel at rette opmærksomhed på, at SS forekommer i Danmark.

Baggrunden for sygdommen

SS blev første gang beskrevet i 1979 [2]. Sygdommen er hyppigst i Finland (ca. 100 patienter) og Sverige (27 patienter) [3]. I den finske befolkning er bærerhyppigheden 1:200 for den hyppigste mutation (R39C) [4].

Lysosomale sygdomme med ophobning af fri sialsyre omfatter de alle sygdomme SS og *infantile sialic acid storage disease* (ISSD). ISSD er sjældnen og dens arvegang er autosomal recessiv. Det defekte gen (SLC17A5) er lokaliseret på kromo-

som 6q14-q15. Det koder for et lysosomalt transportprotein (Sialin), som transporterer fri sialsyre ud af lysosomet. Ved SS og ISSD ophobes fri sialsyre i lysosomerne og udskilles i store mængder i urinen. Der er en vis sammenhæng mellem genotype og fænotype. Den hyppigste mutation (R39C) medfører en delvis bevaret funktion af Sialin, og homozygot for denne mutationen har fænotypisk SS. Ved ISSD ses forskellige mutationer som stort set medfører ophævet funktion af Sialin. Klinisk intermediære former fremkommer ved kombination af R39C-mutationen og en af de mutationer, der forekommer ved ISSD (kompound heterozygot) [4].

Symptomer og fund ved SS og ISSD

De fleste børn med SS er asymptomatiske ved fødslen. Forsinket motorisk udvikling, hypotoni samt ataksi af truncus og ekstremiteter ses ofte i 4-12-månedersalderen. Der ses hyppigt forbigående nystagmus (30%) og senere divergerende skelen (50%). I andet leveår er den psykomotoriske retardering åben-

Fund ved Sallasygdom

- Psykomotorisk retardering
- Ataksi
- Hyperintensitet af hvid substans ved MR-skanning af cerebrum
- Hypoplasi af corpus callosum
- Forhøjet fri sialsyre i urinen