Universiteit
Leiden
The Netherlands

Pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of propofol, atracurium and cefazolin in morbidly obese patients

Kralingen, S. van

Citation
Kralingen, S. van. (2011, June 23). *Pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of propofol, atracurium and cefazolin in morbidly obese patients*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/17732

Version:	Corrected Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/17732

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

(Synopsis in Dutch)

Farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van propofol, atracurium en cefazoline in morbide obese patiënten

---

Algemene introductie

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is het bestuderen van de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van veel gebruikte peri-operatieve medicatie tijdens anesthesie van morbide obese patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan.

In hoofdstuk 1 worden de pathofysiologische veranderingen die gepaard gaan met morbide obesitas en het effect hiervan op de farmacokinetiek van medicatie beschreven, waarbij vanuit dit perspectief een overzicht gegeven wordt van de bestaande literatuur over de veel gebruikte medicijnen propofol, atracurium en cefazoline in morbide obese patiënten. Er zijn diverse fysiologische veranderingen geassocieerd met (morbide) obesitas. Er is een toename in zowel vetmassa als lean body mass met een relatieve afname van het percentage lean body mass en totaal lichaamswater [1, 2]. Het bloedvolume en de cardiac output zijn toegenomen [3, 4] en systemische en pulmonale hypertensie zijn vaak geassocieerd met morbide obesitas.

Longfunctietests zijn eveneens veranderd in obese patiënten en er is een hoge incidentie van het obstructieve slaap-apnoe syndroom (OSAS) [5]. Dit alles tezamen maakt deze patiëntenpopulatie gevoelig voor desaturatie. Er is een toename beschreven van zowel glomerulaire filtratiesnelheid als perfusie van de nieren in de beginstadia van obesitas, terwijl de glomerulaire filtratiesnelheid in de latere stadia van obesitas blijkt te normaliseren en vervolgens afneemt [6, 7]. Non-alcoholische steatohepatitis komt vaak voor in morbide obese patiënten [8], hoewel de leverklaring niet noodzakelijkerwijs verminderd is in obesitas [9]. Obesitas verergert de diabetische status [10] terwijl recent onderzoek suggereert dat bariatrische chirurgie diabetes mellitus type II kan verbeteren of zelfs resolutie effectueert [11]. Het overtollige vetweefsel is mogelijk slecht doorbloed, waardoor het moeilijk is voor medicatie om naar dit weefsel te penetreren [12, 13]. Samen met het veranderde immuunsysteem als gevolg van obesitas [14] kan dit leiden tot een hoger risico op infectie.

Toegenomen concentraties van triglyceriden, lipoproteïnen, cholesterol en vrije vetzuren [15] en toegenomen concentraties van acute fase eiwitten als α_1 zuur

glycoproteïnen [16] zijn beschreven in obesitas en kunnen resulteren in een veranderde plasma eiwitbinding van sommige medicijnen.
Propofol is een veel gebruikt anestheticum in non-obese en obese patiënten doordat het effect snel intreedt, en het effect ook snel uitgewerkt is. Propofol heeft bruikbare farmacologische eigenschappen om postoperatief desaturatie in morbide obese patiënten te voorkomen. Een ander voordeel is dat propofol niet accumuleert [17] en een lage incidentie heeft van postoperatieve misselijkheid en braken. Propofol distribueert over een relatief klein centraal verdelingsvolume wat gelijk zou zijn in obese en non-obese patiënten [18]. Omdat het schijnbare en perifere verdelingsvolume meer afhankelijk van vet –en spierweefsel zijn [19-21], kunnen deze volumes groter zijn in obese patiënten vergeleken met non-obese patiënten. Echter, aangezien deze volumes ook zeer groot zijn in non-obese patiënten hoeft deze potentiële toename niet van klinisch belang te zijn. Plasmaklaring van propofol in non-obese patiënten wordt geschat op 1.4 tot 2.2 L min^{-1} [22-26], waarmee de leverflow wordt overtroffen, wat wijst op extra-hepatische eliminatie van propofol. De veel gerapporteerde non-alcoholische steatohepatitis is waarschijnlijk niet van invloed op de klaring van propofol, aangezien propofolklaring voornamelijk bepaald wordt door de leverflow, welke waarschijnlijk niet afgenomen is in obesitas en zelfs toegenomen zou kunnen zijn, bijvoorbeeld door een toename in bloedvolume.
Atracurium is een niet-depolariserende spierverslapper waarvan de eliminatie onafhankelijk is van lever –en nierfunctie. Hierdoor is het een bruikbaar medicament voor spierverslapping tijdens bariatrische chirurgie van morbide obese patiënten. Doordat atracurium een hydrofiel medicijn is wordt het slechts matig gedistribueerd naar overmatig vetweefsel. Er is tegenstrijdige literatuur over welke gewichtsinput gebruikt moet worden wanneer atracurium gebruikt wordt tijdens de inductie van anesthesie in morbide obese patiënten. Zowel doseringen gebaseerd op totaal lichaamsgewicht [27] als totaal lichaamsgewicht met een dosisreductie zijn voorgesteld [28]. Een verlengde werkingsduur werd aangetoond door Kirkegaard-Nielsen *et al*. [28] wanneer een inductiedosis van atracurium van 0.5 mg per kg gebaseerd op totaal lichaamsgewicht werd gegeven in obese patiënten, reden waarom zij een dosisreductie van 2.3 mg voor elke 10

kg boven de 70 kg voorstelden wanneer totaal lichaamsgewicht gebruikt werd als gewichtsinput [28]. Hoewel hun studie een verlengde werkingsduur aantoonde wanneer een dosis van 0.5 mg per kg totaal lichaamsgewicht gegeven werd, onderzocht Weinstein [29] de werkingsduur van neuromusculaire blockade van atracurium (dosis 0.5 mg kg^{-1} totaal lichaamsgewicht) in obese (gemiddeld gewicht 80 kg, range 61-95) en non-obese patiënten (gemiddeld gewicht 60 kg, range 48-77) en vond geen verschil in werkingsduur.

Cefazoline is het standaard profylactisch antibioticum voor chirurgie in Nederland. Hoewel beschreven is dat een hogere dosis cefazoline (2 gram *versus* 1 gram) in morbide obese patiënten de incidentie op postoperatieve wondinfecties verlaagt, zijn er ook studies die stellen dat zelfs cefazoline 2 gram wellicht onvoldoende is voor patiënten met een body mass index van boven de 50 kg m^{-2} [30, 31]. Aangezien de uitscheiding van cefazoline via glomerulaire filtratie plaatsvindt, waarvan beschreven is dat deze toegenomen is in de beginstadia van obesitas [32], lijkt het zinnig om de totale en ongebonden concentraties van cefazoline over een bepaalde tijd te bestuderen in morbide obese patiënten.

In hoofdstuk 2 werd de strekking en doel van de onderzoeken in dit proefschrift beschreven. Gebaseerd op zowel de bestaande aanwijzingen voor pathofysiologische veranderingen in obesitas als de literatuur over veelgebruikte medicijnen in obese patiënten kan geconcludeerd worden dat er weinig informatie beschikbaar is over medicatie die standaard gebruikt wordt bij operaties van morbide obese patiënten. Naast deze schaarste aan informatie binnen deze speciale patiëntengroep hebben de meeste bestaande studies vaak patiënten geïncludeerd met lagere body mass indices dan de body mass indices van patiënten die tegenwoordig bariatrische chirurgie ondergaan. Het gebrek aan informatie is voornamelijk van belang omdat morbide obese patiënten die een operatie ondergaan een hoger risico op peri-operatieve complicaties hebben dan non-obese patiënten. Morbide obese patiënten zijn moeilijker te intuberen, zijn gevoelig voor desaturatie door de veranderde pulmonale fysiologie en hebben een andere cardiale status (bv cardiomyopathie of een toegenomen cardiac output en/of bloedvolume). Daarbij hebben ze een verhoogd risico op trombo-embolisme, postoperatieve apnoe en wondinfecties. Om deze redenen

is kennis op het gebied van optimale doseringen van anesthetica, analgetica, spierverslappers, antibiotica en allerlei andere medicamenten die peri-operatief toegediend worden aan morbide obese patiënten een vereiste. Dit is van speciaal belang voor de anesthesioloog die zorg draagt voor deze patiënten tijdens bariatrische chirurgie. Het doel van dit proefschrift was het evalueren van de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van veel gebruikte peri-operatieve medicatie. Deze studies zullen de basis vormen voor aanpassing van doseringen van routinematig gebruikte medicijnen in morbide obese patiënten en uiteindelijk informatie genereren over de veranderingen die geassocieerd zijn met obesitas. De bestudeerde medicijnen waren propofol, atracurium en cefazoline.

Propofol voor inductie van anesthesie in morbide obese patiënten

In hoofdstuk 3 wordt een pilot studie beschreven waarin twee verschillende inductie doses van propofol werden geëvalueerd in twintig morbide obese patiënten (lichaamsgewicht 98-167 kg, BMI 39-60 kg m^{-2}); de ene groep kreeg 350 mg propofol toegediend, de andere groep 200 mg propofol, beiden in combinatie met 250 μg fentanyl. Eindpunten waren de Bispectral Index (BIS), een meting van het niveau van bewustzijn door algoritmische analyse van het elektro-encefalogram van een patiënt, haemodynamische monitoring en kwaliteit van anesthesie beoordeeld door de anesthesioloog tijdens inductie van anesthesie en intubatie. De resultaten toonden aan dat 200 mg propofol gecombineerd met 250 μg fentanyl een inadequate dosis is voor inductie van anesthesie in morbide obese patiënten in termen van effectiviteit van inductie van anesthesie gemeten met Bispectral Index waarden, haemodynamische parameters en klinische observaties. De 350 mg inductie dosis lijkt adequaat in deze kleine patiëntengroep, en veilig, wanneer de onderhoudsdosering niet binnen vijf minuten na de inductiedosis gestart wordt, waardoor tijdelijke cardiovasculaire instabiliteit voorkomen kan worden. Naast het feit dat de resultaten aantonen dat een grotere inductiedosis nodig is in morbide obese patiënten vergeleken met non-obese patiënten geven de resultaten aan dat de dosering voor inductie van anesthesie niet gebaseerd moet worden op ideaal lichaamsgewicht. Propofol 350 mg daarentegen lijkt in deze kleine studie een adequate inductiedosis in morbide obese patiënten, wat

inhoudt dat de dosering van propofol voor inductie van anesthesie gebaseerd moet worden op totaal lichaamsgewicht of lean body mass.

Propofol voor onderhoud van anesthesie in morbide obese patiënten in combinatie met remifentanil of epidurale analgesie

In hoofdstuk 4 wordt een studie beschreven over onderhoud van anesthesie met propofol met behulp van continue Bispectral Index monitoring in tien morbide obese patiënten die propofol-remifentanil anesthesie kregen (lichaamsgewicht 98-167 kg, BMI 39-60 kg m^{-2}) en zes morbide obese patiënten die propofol-epidurale anesthesie kregen (lichaamsgewicht 103-164 kg, BMI 38-58 kg m^{-2}).

In de eerste groep werd bij tien patiënten die remifentanil kregen een propofol infuus gestart in een dosering van 10 mg $kg^{-1}hr^{-1}$, welke vervolgens aangepast werd met als doel een Bispectral Index waarde tussen de 40-60 in combinatie met tevoren bepaalde haemodynamische parameters te verkrijgen. In de tweede groep werd de resulterende propofoldosering (5 mg $kg^{-1}hr^{-1}$) prospectief geëvalueerd in een gematcht cohort van zes morbide obese patiënten die propofol-epidurale anesthesie kregen met dezelfde target Bispectral Index waarden en haemodynamische parameters. In beide studies werden propofol concentraties, infuussnelheden, Bispectral Index waarden en haemodynamische waarden verzameld.

In de propofol-remifentanil groep was de gemiddelde infuussnelheid van propofol die overeenkwam met de tevoren vastgestelde Bispectral Index waarden en haemodynamische parameters 4.8 mg $kg^{-1}hr^{-1}$ (SD 1.5). In de propofol-epidurale groep was de gemiddelde propofol infuussnelheid die correspondeerde met de tevoren bepaalde Bispectral Index waarden en haemodynamische parameters 5.0 mg $kg^{-1}hr^{-1}$ (SD 0.6), wat niet verschilde met de initiële infuussnelheid van 5 mg $kg^{-1}hr^{-1}$ gebaseerd op de resultaten van de eerste groep. Er werd geen verschil gevonden in de propofol concentratie-Bispectral Index relatie tussen de twee groepen.

Concluderend werd op basis van de Bispectral Index waarden en haemodynamische parameters een onderhoudsdosering van propofol van 4-6 mg $kg^{-1}hr^{-1}$ op basis van totaal lichaamsgewicht gevonden in morbide obese patiënten die propofol-

remifentanil of propofol-epidurale anesthesie kregen. Aangezien er geen verschil was in de propofol concentratie –Bispectral Index relatie tussen morbide obese patiënten die propofol-remifentanil anaesthesia en degenen die propofol-epidurale anesthesie kregen, concluderen wij dat Bispectral Index waarden op dezelfde manier beïnvloed worden wanneer remifentanil aan propofol-anesthesie wordt toegevoegd vergeleken met epidurale analgesie.

Populatie farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol in morbide obese patiënten die propofol-remifentanil anaesthesia krijgen

In hoofdstuk 5 wordt een studie beschreven waarin de invloed van overgewicht op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol bestudeerd wordt (lichaamsgewicht 98-167 kg, BMI 39-60 kg m^{-2}), waarbij gebruik gemaakt werd van de Bispectral Index waarden als farmacodynamisch eindpunt. Voor zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek werd een systematische covariaat analyse uitgevoerd met lichaamsgewicht (BW), body mass index, ideaal lichaamsgewicht en lean body weight als covariaten. Voor de farmacokinetische analyse werden eveneens data van non-obese patiënten uit eerdere studies gebruikt [33, 34].

In een drie-compartimenten farmacokinetisch model bleek lichaamsgewicht de best voorspellende covariaat voor klaring (CL) van propofol te zijn in twintig morbide obese patiënten ($CL = 2.33\ L/min \bullet (BW/70)^{0.72}$). Dezelfde resultaten werden verkregen wanneer morbide obese patiënten samen met veertig non-obese patiënten werden geanalyseerd ($CL = 2.22\ L/min \bullet (BW/70)^{0.67}$). Er werden geen covariaten voor andere farmacokinetische parameters gevonden. De diepte van de anesthesie in morbide obese patiënten werd adequaat beschreven middels een twee-compartimenten biophase distributie-model met een sigmoid E_{max} farmacodynamisch model (EC_{50} 2.12 mg/L) zonder covariaten. Concluderend hebben we een farmacokinetisch en farmacodynamisch model voor propofol in morbide obese patiënten ontwikkeld met lichaamsgewicht als de bepalende factor voor klaring waarbij gebruik gemaakt werd van een allometrische functie met een exponent van 0.72.

Atracurium als spierverslapper tijdens inductie van anesthesie in morbide obese patiënten
In hoofstuk 6 wordt een gerandomiseerde dubbelblinde studie beschreven die twee verschillende doseringen atracurium evalueert wanneer deze spierverslapper gebruikt wordt tijdens de inductie van anesthesie in morbide obese patiënten (lichaamsgewicht 112-260 kg, BMI 38-79 kg m^{-2}). Doel van deze studie was het evalueren van het tijdsverloop van het effect van atracurium 0.5 mg per kg wanneer het gedoseerd werd op ideaal lichaamsgewicht *versus* totaal lichaamsgewicht in twintig morbide obese patiënten. Het effect van deze twee verschillende doseringen werd primair geëvalueerd door het gebruik van een train-of-four (TOF) monitor en secundair door de intubatie condities en noodzaak tot antagoneren van de spierverslapping met neostigmine aan het einde van de ingreep. In de ideaal lichaamsgewicht groep waren de tijden tot het herstel van de train-of-four-ratio van nul naar 5%, 50% en 75% significant korter (train-of-four-ratio van nul naar 5%: gemiddeld verschil 30 min (95% CI 23-39 min)) en toonden minder variabiliteit vergeleken met de totaal lichaamsgewicht groep. Er werd een significante correlatie gevonden in de totaal lichaamsgewicht groep tussen de dosis atracurium en de tijd tot het bereiken van een train-of-four-ratio van 5% ($r=0.82$; $p<0.001$), welke afwezig was in de ideaal lichaamsgewicht groep ($r=0.24$; $p=0.566$). Kwaliteit van intubatie was goed in beide groepen, terwijl 70% van de patiënten in de totaal lichaamsgewicht geantagoneerd moest worden met neostigmine aan het einde van de operatie vergeleken met 0% in de ideaal lichaamsgewicht groep ($p=0.003$). Gebaseerd op de resultaten van deze studie in morbide obese patiënten (112-260 kg) resulteert atracurium 0.5 mg per kg ideaal lichaamsgewicht in een voorspelbaar profiel van spierverslapping met adequate intubatie condities en herstel van spierkracht naar een train-of-four-ratio>90% binnen 60 minuten zonder noodzaak tot antagoneren. Het doseren van atracurium op basis van totaal lichaamsgewicht geeft een ongewenste dosisafhankelijke prolongatie van effect.

Cefazoline als antibioticum profylaxe tijdens bariatrische chirurgie in morbide obese patiënten

Hoofstuk 7 beschrijft de evaluatie van de farmacokinetiek en eiwitbinding van cefazoline in morbide obese patiënten die bariatrische chirurgie ondergingen, de invloed van verschillende maten van lichaamsgewicht en leeftijd op de farmacokinetische parameters en ongebonden cefazoline concentraties over een bepaalde tijd in deze populatie (BMI 38-79 kg m^{-2}). Cefazoline klaring was 4.2 (1.0) L uur-1 (gemiddelde (SD)) en toonde een negatieve correlatie met leeftijd ($p=0.003$) maar niet met de verschillende maten van lichaamsgewicht ($p>0.05$). Het volume van distributie was 13.0 (3.1) L (gemiddelde (SD)) en correleerde positief met de verschillende maten van lichaamsgewicht ($p\leq0.001$). Verzadigbare eiwitbinding werd gezien met een mediane eiwitbinding van 79% (interquartile range 74-82), welke hetzelfde bleek te zijn als gerapporteerde eiwitbinding in non-obese patiënten. In alle patiënten bleef de ongebonden cefazoline concentratie boven 1 mg L-1 (minimal inhibitory concentratie voor 90% (MIC_{90}) van methicilline gevoelige isolaten van *S. Aureus* in Europa) tot vier uur na de dosis.

Concluderend bleek in plaats van lichaamsgewicht een jongere leeftijd significant geassocieerd met een hogere cefazoline klaring. Echter, aangezien in alle patiënten met een lichaamsgewicht tot 260 kg de ongebonden plasma cefazoline concentraties boven 1 mg L-1 bleven tot vier uur na een dosis van twee gram cefazoline intraveneus, zou alleen overwogen kunnen worden opnieuw een gift cefazoline toe te dienen na vier uur of een ander antibioticum als profylaxe te kiezen in geval van hogere MIC_{90} van de isolaten in de lokale setting.

Slotbeschouwing

In dit proefschrift is een start gemaakt met farmacokinetische en/of farmacodynamische studies in morbide obese patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan waarbij propofol, atracurium en cefazoline in deze populatie zijn bestudeerd. De studies in dit proefschrift laten zien dat dit type onderzoek in morbide obese patiënten zeer goed uitgevoerd kan worden door een multidisciplinair team in een groot opleidingsziekenhuis in goede samenwerking met een universiteit. In het bariatrisch centrum in het Sint Antonius Ziekenhuis

in Nieuwegein wordt een groot aantal bariatrische ingrepen verricht (300 jaarlijks), waarbij patiënten in een levenslang vervolgtraject komen binnen het multidisciplinaire team van medisch specialisten en obesitas-verpleegkundigen. Naast het feit dat dit traject mogelijkheden biedt voor lange-termijnstudies laten wij in dit proefschrift zien dat deze infrastructuur ook geschikt is voor farmacokinetische en/of farmacodynamische studies van verschillende soorten medicijnen.

De pilot studie (hoofdstuk 3) naar propofol voor inductie van anesthesie toont aan dat een dosis gebaseerd op ideaal lichaamsgewicht (bv 200 mg) een inadequate dosis is voor inductie van anesthesie van morbide obese patiënten wanneer gekeken wordt naar effectiviteit van inductie van anesthesie, gemeten met behulp van Bispectral Index waarden, haemodynamische parameters en klinische observaties. Terwijl propofol 200 mg over het algemeen een adequate dosis voor inductie van anesthesie in non-obese patiënten is, lijkt dat de hogere inductie dosis in morbide obese patiënten (bv 350 mg) verklaard kan worden door toegenomen bloedvolume en cardiac output [3, 4], welke beschreven zijn in morbide obese patiënten. Upton *et al.* [35] toonde ook al aan in schapen dat een hogere cardiac output leidt tot een lagere initiële arteriële concentratie propofol, aangezien na een dosis van 100 mg over twee minuten de arteriële concentraties van propofol omgekeerd gerelateerd bleken te zijn aan de cardiac output. Dit impliceert dat cardiac output een determinant kan zijn van de inductie van anesthesie met propofol [35]. In onze pilot studie bleek een inductiedosis van 350 mg tot een adequaat effect te leiden, hoewel in 1 patiënt tijdelijke cardiovasculaire instabiliteit geobserveerd werd, wat werd toegeschreven aan het feit dat de onderhoudsdosering van propofol van 10 mg $kg^{-1}hr^{-1}$ binnen vijf minuten na de inductie van anesthesie gestart was. Op basis van deze resultaten concluderen wij dat voor toekomstige studies een dosis gebaseerd op totaal lichaamsgewicht met of zonder het afkappen van de dosis op 350 mg of een dosis gebaseerd op lean body mass bestudeerd dient te worden in een grotere groep morbide obese patiënten. Recentelijk toonde de studie van Ingrande *et al.* [36] dat lean body mass een betere gewichtsinput voor propofol infusie voor inductie van anesthesie in morbide obese patiënten is vergeleken met totaal lichaamsgewicht. Deze

bevindingen komen overeen met een review van Lemmens *et al.* over de correlatie tussen cardiac output en lean body mass [37].

In de studie over propofol voor onderhoud van anesthesie in morbide obese patiënten (hoofstuk 4) werd een doseeradvies van 4-6 mg $kg^{-1}hr^{-1}$ voorgesteld voor zowel anesthesie met propofol-remifentanil als propofol-epidurale anesthesie, omdat er geen verschil werd aangetoond in de propofol concentratie – Bispectral Index relatie tussen de twee groepen. Hoewel in deze studie de Bispectral Index waarden op dezelfde manier beïnvloed worden wanneer remifentanil aan propofol-anesthesie wordt toegevoegd vergeleken met epidurale analgesie, is de algemene opvatting dat opiaten zoals remifentanil wel een propofolsparend effect hebben wanneer ze in combinatie met propofol gegeven worden. Sommige studies laten wel lagere Bispectral Index waarden zien wanneer een opiaat gegeven wordt tijdens anesthesie met propofol [38-40], wat mogelijk verklaard kan worden door een afname in bloeddruk, hartslag en cerebrale bloedflow wat kan leiden tot een daling in Bispectrale Index waarden [40]. Guignard *et al.* [41] daarentegen liet zien dat remifentanil geen invloed had op Bispectral Index waarden, maar dat de toename in Bispectral Index waarden geassocieerd met laryngoscopie en orotracheale intubatie voorkomen wordt door remifentanil op een dosisafhankelijke manier [41]. Andere studies lieten een dieper niveau van anesthesie zien wanneer een opiaat toegevoegd werd aan propofol wat niet werd bevestigd met lagere Bispectral Index waarden [42, 43, 44]. Aangezien het gebruik van de Bispectral Index als eindpunt voor het evalueren van de dosering van propofol in combinatie met remifentanil discutabel is, hebben wij ook haemodynamische parameters als eindpunt voor propofoldosering gebruikt. De vooraf vastgestelde range van haemodynamische parameters waren echter makkelijker te bereiken dan de vooraf vastgestelde Bispectral Index waarden. Hierdoor kan een propofol-sparend effect door co-administratie van remifentanil niet uitgesloten worden en zijn mogelijk andere farmacodynamische eindpunten nodig om hier antwoord op te kunnen geven.

Uit de studie naar de populatie farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol in combinatie met remifentanil in morbide obese patiënten (hoofdstuk 5) kan geconcludeerd worden dat lichaamsgewicht de belangrijkste determinant

voor de klaring van propofol is waarbij een allometrische functie werd gevonden met een exponent van 0.72. Deze conclusie impliceert dat propofol in morbide obese patiënten gedoseerd moet worden in mg $kg^{-0.72}$ in plaats van mg kg^{-1}, zoals gerapporteerd in hoofdstuk 4. Onzes inziens kunnen deze verschillende conclusies verklaard worden door het verschil in analyse. In de studie die beschreven wordt in hoofdstuk 4 werd de dosering van propofol gebaseerd op de klinische praktijk en dus werd de dosering toegediend in mg kg^{-1} (lineair), met als resultaat dat voor onderhoud van anesthesie met propofol een dosering in mg kg^{-1} hr^{-1} werd geadviseerd. In hoofdstuk 5, echter, werd een populatie farmacokinetiek en farmacodynamiek analyse verricht met gebruik van NONMEM, welke een systematische covariaatanalyse toelaat waarbij de invloed van verschillende maten van lichaamsgewicht op farmacokinetische en farmacodynamische parameters bestudeerd kan worden. Hoewel Lemmens *et al.* [37] concludeerde dat de onderhoudsdosering van propofol in morbide obese patiënten gebaseerd moet worden op lean body mass, wordt dit niet bevestigd door onze analyse. In onze studie kwam totaal lichaamsgewicht naar voren als belangrijkste determinant voor de klaring van propofol in morbide obese patiënten, met body mass index als goed alternatief, terwijl er geen basis was voor het gebruik van lean body mass. Dit werd bevestigd door het herhalen van de analyse met inclusie van non-obese patiënten. Doordat propofolklaring met name beïnvloed wordt door de bloedflow van de lever kan gespeculeerd worden dat in morbide obese patiënten hepatische bloedflow gecorreleerd is aan totaal lichaamsgewicht in een allometrische functie met een exponent van 0.72 en niet aan lean body mass.

Door gebruik te maken van deze technieken werd ook aangetoond dat er geen significante invloed is van lichaamsgewicht op andere farmacokinetische of farmacodynamische parameters. Een niet-significante trend naar een toegenomen centraal verdelingsvolume in morbide obese patiënten kwam naar voren. Dit resultaat kan verklaard worden door een toename in bloedvolume in morbide obese patiënten en verklaart daarmee een deel van de resultaten van de pilot studie beschreven in hoofdstuk 3, waarin een hogere propofoldosering beschreven was voor inductie van anesthesie in morbide obese patiënten vergeleken met non-obese patiënten. Echter, een andere verklaring voor de hogere dosis propofol die

nodig was voor inductie van anesthesie in morbide obese patiënten beschreven in hoofdstuk 3 kan de toename in cardiac output in morbide obese patiënten zijn. In de farmacokinetische en farmacodynamische analyse van propofol beschreven in hoofdstuk 5 zijn patiënten met een lichaamsgewicht tot 167 kilo geïncludeerd. Het non-lineaire doseerregime wat uit dit farmacokinetisch en farmacodynamisch model naar voren komt zou daarom eerst gebruikt moeten worden in patiënten met een lichaamsgewicht tot 167 kilo. Het is echter ook van belang om de mogelijkheden van extrapolatie van dit model en het doseerregime te evalueren door het toe te passen in patiënten met een hoger lichaamsgewicht. Een prospectieve studie is hierbij een goede manier om de voorspelbaarheid, klinische en praktische waarde van het model aan te tonen in toevoeging op de beschrijvende capaciteit van het model in morbide obese patiënten.

De studie van atracurium (hoofdstuk 6) laat zien dat de dosis van deze spierverslapper gebaseerd zou moeten worden op ideaal lichaamsgewicht als het gebruikt wordt tijdens de inductie van anesthesie in morbide obese patiënten. De reden hiervoor is dat deze dosering resulteert in een voorspelbaar profiel van spierverslapping met adequate intubatiecondities en herstel van spierkracht tot een train-of-four-ratio > 90% binnen 60 minuten zonder noodzaak tot antagoneren. Een dosisafhankelijke verlenging van effect werd gezien wanneer de dosering gebaseerd werd op totaal lichaamsgewicht. De relatieve afname van het percentage lean body mass en totaal lichaamswater, tezamen met de hydrofiele eigenschappen van atracurium kunnen verklaren waarom minder atracurium per kilogram lichaamsgewicht nodig is in morbide obese patiënten vergeleken met non-obese patiënten. Dit komt overeen met de bevindingen beschreven in hoofdstuk 6. Of dit ook toepasbaar is op andere spierverslappers zoals rocuronium blijft onzeker, omdat de klaring van dit middel meer afhankelijk is van lever -en nierfunctie [45]. Omdat er een antagonist voor rocuronium (sugammadex) op de markt is, is het relevant de dosering van beide middelen in morbide obese patiënten te bestuderen. Net als voor atracurium staat in de bijsluiter van rocuronium een doseeradvies in mg kg^{-1}. In onze studie bleek dit incorrect te zijn voor atracurium en lokt speculaties uit over dit advies voor rocuronium en sugammadex, waarmee het een basis vormt voor toekomstig onderzoek op dit gebied in morbide obese patiënten.

De studie van cefazoline in dit proefschrift (hoofstuk 7) laat ongebonden plasma cefazoline spiegels boven 1 mg L^{-1} (klinisch resistentiebreekpunt van cefazoline voor *S. Aureus* in Europa) zien gedurende vier uur na een dosis van twee gram cefazoline intraveneus in morbide obese patiënten. Of deze ongebonden plasma cefazoline concentraties adequaat zijn in specifieke ziekenhuizen of landen is afhankelijk van de minimal inhibitory concentration voor 90% van de isolaten in de lokale setting. Zoals beschreven in de introductie van dit proefschrift is cefazoline voornamelijk gebonden aan albumine en is het niet te verwachten dat obesitas van invloed is op de plasma-eiwitbinding van cefazoline. Dit komt overeen met de studie beschreven in hoofdstuk 7, waarin we concluderen dat de plasma-eiwitbinding van cefazoline in morbide obese patiënten 79% is, wat hetzelfde is als in non-obese patiënten.

De negatieve correlatie tussen de piekconcentraties cefazoline en lichaamsgewicht beschreven in onze studie kan wellicht verklaard worden door de toename in distributievolume als gevolg van het toegenomen bloedvolume zoals beschreven in morbide obese patiënten [3, 4]. De positieve correlatie tussen leeftijd en de dalconcentraties van cefazoline beschreven in onze studie, daarentegen, kan wellicht verklaard worden door de toename in glomerulaire filtratie en perfusie van de nieren beschreven in de vroege stadia van obesitas, terwijl deze in de latere stadia van obesitas normaliseren en vervolgens afnemen [6, 7].

Zoals beschreven in de introductie van dit proefschrift hebben morbide obese patiënten een grotere kans op het ontwikkelen van postoperatieve wondinfecties vergeleken met non-obese patiënten door de slechte doorbloeding van het overtollige vetweefsel [12, 13]. Aangezien cefazoline uitgescheiden wordt door de nieren kan de toename in zowel glomerulaire filtratie als perfusie zoals beschreven in obese patiënten [6, 7] resulteren in een toename van de klaring van cefazoline, wat een hogere dosis cefazoline in morbide obese patiënten noodzakelijk maakt. Zoals aangetoond in onze studie was dit met name het geval in jongere patiënten, hoewel in alle patiënten de cefazoline concentraties boven 1 mg L^{-1} bleven. Het is echter onbekend of cefazoline kan penetreren naar het doelorgaan zoals het subcutane weefsel. Dit alles zou de verklaring kunnen zijn voor de wondinfecties die plaatsvonden in twee patiënten in onze studie ondanks

adequate plasma cefazoline concentraties, hoewel het statistisch belang van deze hoge infectiegraad in onze studie onbekend blijft door het kleine patiëntenaantal (n=20). Een toekomstige studie die plasma cefazoline concentraties samen met weefselconcentraties van cefazoline evalueert met behulp van een microdialysecatheter is in voorbereiding.

Concluderend hebben wij farmacokinetische en/of farmacodynamische studies geïnitieerd in morbide obese patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan door propofol, atracurium en cefazoline in deze populatie te onderzoeken. Om dit soort onderzoek te kunnen doen is een groot (opleidings)ziekenhuis met een multidisciplinair team van medisch specialisten en verpleegkundigen en samenwerking met een universiteit van belang. Farmacokinetische en/of farmacodynamische studies vormen de basis voor doseerregimes van medicatie die gebruikt wordt in morbide obese patiënten en geven inzicht in de pathofysiologische veranderingen in deze speciale patiëntenpopulatie. Vervolgonderzoek in morbide obese patiënten is noodzakelijk, in het bijzonder omdat de lichaamsgewichten en body mass indices in deze populatie nog steeds toenemen.

Referenties

1. Cheymol, G., *Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update.* Clin Pharmacokinet, 1993. **25**(2): p. 103-14.
2. Cheymol, G., *Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy.* Clin Pharmacokinet, 2000. **39**(3): p. 215-31.
3. Alexander JK, D.E., Smith WG., *Blood volume, cardiac output and distribution of systemic blood flow in extreme obesity.* Cardiovasc Res Cent Bull, 1962-1963. **1**: p. 39-44.
4. Licata, G., et al., *Effect of obesity on left ventricular function studied by radionuclide angiocardiography.* Int J Obes, 1991. **15**(4): p. 295-302.
5. Yao, A., *Anesthesiology.* 2008: p. 1260.
6. Kasiske, B.L., et al., *Effects of genetic obesity on renal structure and function in the Zucker rat.* J Lab Clin Med, 1985. **106**(5): p. 598-604.
7. Schmitz, P.G., et al., *Renal injury in obese Zucker rats: glomerular hemodynamic alterations and effects of enalapril.* Am J Physiol, 1992. **263**(3 Pt 2): p. F496-502.
8. Guzzaloni, G., et al., *Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24**(6): p. 772-6.
9. Casati, A. and M. Putzu, *Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations.* J Clin Anesth, 2005. **17**(2): p. 134-45.
10. Yao, A., *Anesthesiology.* 2008: p. 1264-1265.
11. Spector, D. and S. Shikora, *Neuro-modulation and bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus.* Int J Clin Pract Suppl, (166): p. 53-8.
12. Choban, P.S., et al., *Increased incidence of nosocomial infections in obese surgical patients.* Am Surg, 1995. **61**(11): p. 1001-5.
13. Lesser, G.T. and S. Deutsch, *Measurement of adipose tissue blood flow and perfusion in man by uptake of 85Kr.* J Appl Physiol, 1967. **23**(5): p. 621-30.
14. Wolf, A.M., et al., *Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes.* Biochem Biophys Res Commun, 2004. **323**(2): p. 630-5.
15. Wasan, K.M. and G. Lopez-Berestein, *The influence of serum lipoproteins on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lipophilic drugs and drug carriers.* Arch Med Res, 1993. **24**(4): p. 395-401.

16. Derry, C.L., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of triazolam after two intermittent doses in obese and normal-weight men.* J Clin Psychopharmacol, 1995. **15**(3): p. 197-205.
17. de Baerdemaeker LEC, M.E., Struys MMRF., *Pharmacokinetics in obese patients. Continuing education in anaesthesia, critical care and pain.* 2004. **4**(5).
18. Kanto, J. and E. Gepts, *Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol.* Clin Pharmacokinet, 1989. **17**(5): p. 308-26.
19. Abernethy, D.R. and D.J. Greenblatt, *Drug disposition in obese humans. An update.* Clin Pharmacokinet, 1986. **11**(3): p. 199-213.
20. Blouin, R.A., J.H. Kolpek, and H.J. Mann, *Influence of obesity on drug disposition.* Clin Pharm, 1987. **6**(9): p. 706-14.
21. Jung, D., et al., *Thiopental disposition in lean and obese patients undergoing surgery.* Anesthesiology, 1982. **56**(4): p. 269-74.
22. Cockshott, I.D., et al., *Pharmacokinetics of propofol in female patients. Studies using single bolus injections.* Br J Anaesth, 1987. **59**(9): p. 1103-10.
23. Gin, T., et al., *Pharmacokinetics of propofol in women undergoing elective caesarean section.* Br J Anaesth, 1990. **64**(2): p. 148-53.
24. Kay, N.H., et al., *Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women.* Br J Anaesth, 1986. **58**(10): p. 1075-9.
25. Schuttler, J. and H. Ihmsen, *Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study.* Anesthesiology, 2000. **92**(3): p. 727-38.
26. Schnider, T.W., et al., *The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers.* Anesthesiology, 1998. **88**(5): p. 1170-82.
27. Varin, F., et al., *Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium.* Clin Pharmacol Ther, 1990. **48**(1): p. 18-25.
28. Kirkegaard-Nielsen, H., et al., *Anthropometric variables as predictors for duration of action of atracurium-induced neuromuscular block.* Anesth Analg, 1996. **83**(5): p. 1076-80.
29. Weinstein, J.A., et al., *Pharmacodynamics of vecuronium and atracurium in the obese surgical patient.* Anesth Analg, 1988. **67**(12): p. 1149-53.
30. Edmiston, C.E., et al., *Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: do we achieve therapeutic levels?* Surgery, 2004. **136**(4): p. 738-47.

31. Falagas, M.E. and D.E. Karageorgopoulos, *Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults.* Lancet. **375**(9710): p. 248-51.
32. Ribstein, J., G. du Cailar, and A. Mimran, *Combined renal effects of overweight and hypertension.* Hypertension, 1995. **26**(4): p. 610-5.
33. Knibbe, C.A., et al., *Pharmacokinetics, induction of anaesthesia and safety characteristics of propofol 6% SAZN vs propofol 1% SAZN and Diprivan-10 after bolus injection.* Br J Clin Pharmacol, 1999. **47**(6): p. 653-60.
34. Knibbe, C.A., et al., *Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol for long-term sedation in critically ill patients: a comparison between propofol 6% and propofol 1%.* Clin Pharmacol Ther, 2002. **72**(6): p. 670-84.
35. Upton, R.N., et al., *Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration.* Anesth Analg, 1999. **89**(3): p. 545-52.
36. Ingrande, J., J.B. Brodsky, and H.J. Lemmens, *Lean Body Weight Scalar for the Anesthetic Induction Dose of Propofol in Morbidly Obese Subjects.* Anesth Analg. 2010 Sep 22. [Epub ahead of print]
37. Lemmens, H.J., *Perioperative pharmacology in morbid obesity.* Curr Opin Anaesthesiol. **23**(4): p. 485-91.
38. Strachan, A.N. and N.D. Edwards, *Randomized placebo-controlled trial to assess the effect of remifentanil and propofol on bispectral index and sedation.* Br J Anaesth, 2000. **84**(4): p. 489-90.
39. Koitabashi, T., J.W. Johansen, and P.S. Sebel, *Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia.* Anesth Analg, 2002. **94**(6): p. 1530-3.
40. Ferreira, D.A., et al., *The effect of a remifentanil bolus on the bispectral index of the EEG (BIS) in anaesthetized patients independently from intubation and surgical stimuli.* Eur J Anaesthesiol, 2006. **23**(4): p. 305-10.
41. Guignard, B., et al., *The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation.* Anesth Analg, 2000. **90**(1): p. 161-7.
42. Bouillon, T.W., et al., *Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy.* Anesthesiology, 2004. **100**(6): p. 1353-72.

43. Wang, L.P., et al., *Low and moderate remifentanil infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring.* Anesth Analg, 2007. **104**(2): p. 325-31.

44. Lysakowski, C., et al., *Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia.* Br J Anaesth, 2001. **86**(4): p. 523-7.

45. Proost, J.H., et al., *Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans.* Br J Anaesth, 2000. **85**(5): p. 717-23.