

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20959> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Diepstraten, Jeroen

Title: The influence of morbid obesity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in adolescents and adults : focus on propofol and nadroparin

Issue Date: 2013-06-13

Dutch summary

I ntroductie

Voor morbide obese patiënten zijn voor de meest gebruikte geneesmiddelen geen wetenschappelijk onderbouwde doseringsrichtlijnen beschikbaar. De gekozen dosering wordt met name gebaseerd op de ervaring van de voorschrijver in plaats van op klinisch bewijs. Daarnaast worden farmacokinetische en farmacodynamische gegevens van niet-obese patiënten geëxtrapoleerd zonder een goede verkenning van de invloed van overgewicht op de dosis-blootstelling-effect relatie.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift richt zich op twee veelgebruikte geneesmiddelen rondom chirurgische ingrepen: propofol en de laagmoleculair gewicht heparine (LMWH) nadroparine. Het doel is om voor morbide obese patiënten onderbouwde doseringsalgoritmen te ontwikkelen met behulp van populatie farmacokinetische en farmacodynamische analyses. Als inleiding op dit proefschrift wordt in **hoofdstuk 2** een uitgebreid overzicht gegeven van de klinische studies waarin schattingen van de geneesmiddelklaring in zowel obese als niet-obese patiënten worden beschreven. Voor obese kinderen was slechts zeer beperkte informatie beschikbaar.

De invloed van morbide obesitas op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol in volwassenen, adolescenten en kinderen

In **hoofdstuk 3** beschreven we dat de propofol klaring van morbide obese volwassenen kan worden voorspeld op basis van het totale lichaamsgewicht met behulp van een allometrische functie met een exponent van 0,72. Dit was van toepassing voor patiënten met een totaal lichaamsgewicht variërend van 55 kg tot 167 kg. De gevonden exponent van 0,72 veranderde niet wanneer de gegevens van morbide obese patiënten werden gecombineerd met gegevens van niet-obese volwassenen. Tevens werd in dit hoofdstuk de invloed van overgewicht op de farmacodynamiek van propofol anesthesie, gemeten met behulp van de Bispectral index (BIS), verkend. Een twee-compartimenten farmacodynamisch model, vergelijkbaar met een model beschreven in niet-obese patiënten (1-3), bleek de data goed te beschrijven. Herverdeling van propofol binnen het centrale zenuwstelsel werd beschouwd als de meest waarschijnlijke verklaring voor het waargenomen effectiviteitsverloop in de tijd. Terwijl de

invloed van obesitas op farmacodynamische parameters een onontgonnen onderzoeksgebied is, waren er aanwijzingen dat obesitas en gerelateerde comorbiditeiten de farmacodynamische respons op geneesmiddelen kunnen veranderen. Zo bleken obese patiënten bijvoorbeeld een verhoogde pijnsensatie te vertonen in vergelijking tot niet-obese patiënten (4). Aangezien geen van de geteste covariaten het beschrijvend vermogen van het farmacodynamische model verbeterde, werd er geen invloed van overgewicht op de farmacodynamiek van propofol in morbide obese patiënten aangetoond. De verkregen farmacodynamische parameters in morbide obese patiënten waren in overeenstemming met eerder gerapporteerde farmacodynamische parameters van propofol in niet-obese patiënten (1, 5). Dit is de eerste analyse die erop wijst dat er geen duidelijke verschillen zijn in de concentratie-effect relatie van propofol gemeten met behulp van de BIS tussen morbide obese en niet-obese patiënten. Het lijkt van belang deze bevindingen te bevestigen in een groter cohort en door het tegelijkertijd analyseren van obese en niet-obese farmacodynamische patiëntgegevens. Op basis van het uiteindelijke propofol farmacokinetisch en farmacodynamisch model hebben we een doseeralgoritme voor propofol-remifentanil anesthesie afgeleid, gericht op een BIS waarde van 40. In dit doseringsalgoritme worden propofol infusiesnelheden (in mg/kg/uur) berekend op een gecorrigeerd lichaamsgewicht ($= 70 \text{ kg} * (\text{totaal lichaamsgewicht}/70 \text{ kg})^{0,72}$).

In aansluiting op deze resultaten hebben we in **hoofdstuk 4** laten zien dat er geen verschillen zijn in de farmacokinetische en farmacodynamische parameters van propofol in morbide obese patiënten die onderhoud propofol-remifentanil of propofol-epidurale anesthesie kregen met BIS-waarden als farmacodynamische eindpunt. Terwijl we in morbide obese patiënten geen aanwijzingen vonden voor invloed van remifentanil op de farmacokinetische en farmacodynamische parameters, zijn de studieresultaten voor niet-obese patiënten conflicterend en afhankelijk van het gekozen eindpunt (6, 7). Van belang hierbij is dat niet kan worden uitgesloten dat de precieze invloed van remifentanil op het niveau van anesthesie mogelijk niet goed kan worden beschreven met behulp van de BIS. Daarom moeten de resultaten van deze pilot in zes morbide obese patiënten worden bevestigd in een groter cohort waarbij verschillende eindpunten worden meegenomen.

In **hoofdstuk 5** is het op het farmacokinetische en farmacodynamische model gebaseerde doseringsalgoritme zoals beschreven in hoofdstuk 3 prospectief geëvalueerd in twee verschillende ziekenhuizen met behulp van BIS waarden als farmacodynamische eindpunt. Voor zover ons bekend is dit de eerste studie, die prospectief een doseringsalgoritme gebaseerd op een farmacokinetiek en farmacodynamiek model bij morbide obese patiënten, evalueert. In 51 morbide obese patiënten variërend in totaal lichaamsgewicht

van 95 kg tot 210 kg werd stabiele en effectieve onderhoudsanesthesie verkregen gemeten op basis van de BIS, bloeddruk en hartslag. Tijdens de eerste twintig minuten na de bolusinjectie van propofol daalde de gemiddelde bloeddruk echter met meer dan 30% ten opzichte van de preoperatieve bloeddruk. Dit kan wellicht verklaard worden doordat in de studie alle patiënten een bolus dosis van 350 mg propofol kregen, terwijl individualisering van de inductiedosis deze bloeddrukdaling mogelijk zou hebben kunnen verminderd. Onlangs is lean body weight voorgesteld als een meer geschikte doseermaat om de propofol inductie dosis te berekenen in morbide obese patiënten (8). Verdelingsvolumina worden vaak gebruikt om de initiële dosis van een geneesmiddel te berekenen, resulterend in een grotere oplaaddosis voor een groter verdelingsvolume. In het farmacokinetische en farmacodynamische model beschreven in hoofdstuk 3 werden geen significante covariaten gevonden voor het centrale verdelingsvolume (V_1). Wel was het geschatte V_1 in morbide obese patiënten groter dan het V_1 in de analyse van de gezamenlijke data van niet-obese en morbide obese patiënten (4,51 L (SD 13,0) versus 3,10 L (SD 8,3)). Naar onze mening kan deze niet-significante toename in V_1 worden gezien als een gedeeltelijke verklaring voor de daling van de bloeddruk tijdens de eerste twintig minuten van de anesthesie beschreven in hoofdstuk 5. Het concept van een bolus dosis voor geneesmiddelen die meerdere compartimenten farmacokinetiek vertonen is complex en daarom is het gebruik van V_1 als de belangrijkste determinant van de oplaaddosis mogelijk niet geheel gerechtvaardigd. Een studie is nodig om voorspellende factoren van de optimale propofol inductiedosis in combinatie met de propofol-remifentanil onderhoudsdosering als beschreven in hoofdstuk 3 nader te bepalen.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we de effecten van overgewicht op de farmacokinetiek van propofol in kinderen en adolescenten. Terwijl in de VS in 2008 de prevalentie van obesitas onder kinderen steeg tot 17% (9), ontbreken er adequate farmacokinetische en farmacodynamische gegevens in deze patiënten. Analooq aan het effect van morbide obesitas op de farmacokinetiek van propofol bij volwassenen zoals beschreven in hoofdstuk 3, bleek de propofol klaring van morbide obese kinderen en adolescenten het beste te schalen met totale lichaamsgewicht in een allometrische functie met een exponent van 0,80. Deze unieke resultaten waren in overeenstemming met de waargenomen niet-lineaire stijging van de propofol klaring met het totale lichaamsgewicht in niet-obese kinderen (10-12). Op basis van de huidige resultaten kan de propofol onderhoudsdosering worden gebaseerd op deze niet-lineaire relatie tussen de klaring van propofol en het totale lichaamsgewicht. Deze bevinding moet worden bevestigd met behulp van evaluaties van farmacodynamische eindpunten, zoals de BIS, zodat de farmacokinetiek farmacodynamiek relatie in morbide obese kinderen kan

worden vastgesteld.

Om de gehele invloed van obesitas en leeftijd op de farmacokinetiek van propofol te kunnen karakteriseren, voerden we in **hoofdstuk 7** een populatie farmacokinetische meta-analyse uit met gegevens van morbide obese volwassenen, adolescenten en kinderen en hun niet-obese controle patiënten. Het uiteindelijke model is gebaseerd op gegevens van patiënten met een brede spreiding aan totale lichaamsgewichten (37 - 184 kg) en leeftijden (9 - 79 jaar). De resultaten lieten zien dat het totale lichaamsgewicht met behulp van een allometrische functie met een exponent van 0,77 de meest voorspellende covariaat is om de verandering in propofol klaring voor alle patiënten te beschrijven. Een mogelijke verklaring voor deze toename van de propofol klaring met het totale lichaamsgewicht is, net als voor andere "high extraction drugs", zoals paclitaxel (13), een verhoogd bloedvolume en cardiale output, waardoor de bloedtoevoer naar de lever vergroot is (14). Daarnaast werd leeftijd als significante covariaat beschreven met een bilineaire functie met twee verschillende hellingen: een aanvankelijke stijging met daaropvolgend een afname in klaring met de leeftijd. Het verdient aanbeveling dat dit farmacokinetische model met totaal lichaamsgewicht en leeftijd als covariaten voor klaring nader te onderzoeken bij data analyse van andere geneesmiddelen in patiënten cohorten met sterk uiteenlopende gewichten en leeftijden.

Conclusies en aanbevelingen

- De toename in propofol klaring als gevolg van (morbide) obesitas bij volwassenen, adolescenten en kinderen kan worden beschreven met behulp van het totale lichaamsgewicht als de gewichtsmaat in een allometrische functie met een exponent van 0,77.
- De farmacodynamiek van propofol gemeten met de BIS liet geen effect van overgewicht in morbide obese volwassenen zien. Deze bevinding moet worden bevestigd in een gecombineerde analyse van gegevens van zowel niet-obese als (morbide) obese volwassenen, adolescenten en kinderen.
- De propofol onderhoudsdosering gebaseerd op het farmacokinetiek en farmacodynamiek model, gebruikmakend van een gecorrigeerd lichaamsgewicht werd met succes geëvalueerd in een prospectieve studie in morbide obese volwassenen en kan daarom worden toegepast in de dagelijkse praktijk.
- De farmacokinetische meta-analyse laat zien dat een lagere propofol onderhoudsdosis gebruikt moet worden in een morbide obese adolescent met hetzelfde lichaamsgewicht als een morbide obese volwassene.

De invloed van morbide obesitas op de farmacodynamiek van laagmoleculair gewicht heparines

Aangezien er op dit moment geen richtlijnen beschikbaar zijn voor het doseren van laagmoleculair gewicht heparines (LMWHs) bij morbide obese patiënten, wordt aanbevolen de dosis te baseren op het antistollingseffect, gemeten met behulp van anti-Xa spiegels (15). In **hoofdstuk 8** hebben we laten zien, dat in een morbide obese patiënt van 252 kg met een gediagnosticeerde longembolie, effectieve anti-Xa spiegels worden bereikt met een lagere dosis dan de aanbevolen dosis op basis van het totale lichaamsgewicht. Het resultaat suggereerde dat de farmacodynamiek van LMWHs wordt beïnvloed door extreem overgewicht. Dit was voor ons de aanleiding om het huidige beleid voor het doseren van LMWHs in (morbide) obese patiënten in kaart te brengen. Daarvoor hebben wij in **hoofdstuk 9** online en telefonisch een enquête uitgevoerd onder alle Nederlandse ziekenhuizen. Dosisaanpassingen in obese patiënten in de Nederlandse ziekenhuizen bleken sterk uiteen te lopen. In het merendeel van de ziekenhuizen werd de LMWH dosis verhoogd boven een bepaalde cut-off waarde van het gewicht. Deze waarde was gebaseerd op het totale lichaamsgewicht of BMI en verschilde per instelling. Opvallend was dat controle van het antistollingseffect door LMWHs in morbide obese patiënten met behulp van anti-Xa spiegels niet gangbaar was in de ziekenhuizen.

Om de meest geschikte dosis LMWH in morbide obese patiënten te bepalen, onderzochten we in **hoofdstuk 10** de invloed van overgewicht op het effect van een bolus dosis nadroparine. De anti-Xa spiegels vier uur na toediening bleken te correleren met lean body weight. Lean body weight is eerder voorgesteld als doseermaat voor de therapeutische dosis van enoxaparine, een ander LMWH, bij patiënten met een gewicht boven de 100 kg (16). In overeenstemming met onze resultaten, is eerder beschreven dat het verhogen van de nadroparine dosering resulteerde in een niet-lineaire toename van de maximale anti-Xa spiegel vier uur na toediening in obese patiënten (17). Wij stellen daarom voor lean body weight te gebruiken als doseermaat voor nadroparine.

Om de invloed van overgewicht op de farmacodynamiek van nadroparine volledig te karakteriseren, zijn ook anti-Xa spiegels gemeten na een bolusdosis nadroparine in niet-obese patiënten. Een farmacodynamische populatie analysemethode werd gebruikt om de invloed van het lichaamsgewicht op elke afzonderlijke farmacodynamische parameter te beschrijven om zo een onderbouwd doseringsalgoritme te ontwikkelen. In het farmacodynamische model voor nadroparine beschreven in **hoofdstuk**

11 hebben we laten zien dat zowel in niet-obese als morbide obese patiënten lean body weight de beste gewichtsmaat voor het centrale verdelingsvolume was. Bovendien kon 31% van de interindividuele variatie in de klaring worden verklaard met het totale lichaamsgewicht. Het farmacodynamische model is gebaseerd op een groot aantal anti-Xa spiegels per patiënt uit patiënten die sterk varieerden in lichaamsgewicht (72 kg tot 252 kg). Eerdere publicaties over de invloed van overgewicht op de farmacodynamiek van andere LMWHs (enoxaparine, tinzaparin en dalteparine) toonden aan dat patiënten met obesitas een hogere totale geneesmiddel klaring hebben dan niet-obese patiënten (18). Voor enkele andere renaal geklaarde geneesmiddelen zoals vancomycine, daptomycine en carboplatine is bekend dat de klaring is verhoogd, wat gerelateerd wordt aan een hogere glomerulaire filtratiesnelheid bij obese patiënten, zoals ook is beschreven in hoofdstuk 2 (19-21). De nierfunctie wordt beïnvloed door overgewicht, omdat obese patiënten een 62% toename van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid hebben (22). Daarom wordt de verhoogde klaring van nadroparine met het totale lichaamsgewicht waarschijnlijk veroorzaakt door een toegenomen glomerulaire filtratie in (morbide) obese patiënten. Voor LMWH is het centrale verdelingsvolume de belangrijkste parameter, omdat deze parameter voornamelijk de maximale anti-Xa spiegel vier uur na toediening, bepaalt en waarvoor een profylactische range is gedefinieerd in niet-obese patiënten (18). Er wordt verondersteld dat LMWH zich voornamelijk verdelen over bloed en vasculaire weefsels. Daarnaast is bekend dat het plasmavolume niet-lineair toeneemt met het totale lichaamsgewicht (23) en waarschijnlijk lineair met lean body weight. Daarom is eerder al lean body weight voorgesteld als doseermaat voor het doseren van LMWH (16). Omdat de profylactische anti-Xa streefspiegels zijn vastgesteld voor niet-obese patiënten, kan het zijn dat in de toekomst andere anti-Xa streefspiegels voor morbide obese patiënten worden vastgesteld. Het huidige model kan dan gebruikt worden om veilige en effectieve doseringen voor tromboseprofylaxe in deze bijzondere patiëntenpopulatie te bepalen waarbij deze streefspiegels daadwerkelijk in alle morbide obese patiënten met variërende lichaamsgewichten worden bereikt.

Conclusies en aanbevelingen

- Er zijn grote verschillen in de praktijk van tromboseprofylaxe in (morbide) obese chirurgische patiënten in Nederlandse ziekenhuizen. In de huidige richtlijnen ontbreken onderbouwde dosis aanbevelingen.
- Het centrale distributievolume en de maximale anti-Xa spiegel zijn gecorreleerd met lean body weight, hetgeen suggereert dat lean body weight gebruikt kan worden voor het doseren van nadroparine.
- Het ontwikkelde farmacodynamische model voor nadroparine kan in de toekomst worden gebruikt om met de juiste anti-Xa streefspiegels voor morbide obese patiënten veilige en effectieve doseringen voor tromboseprofylaxe in deze bijzondere patiëntenpopulatie te bepalen.

De invloed van obesitas op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen in adolescenten en volwassenen: perspectieven van het onderzoek

In dit proefschrift lag de nadruk op het bestuderen van de invloed van morbide obesitas op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol en nadroparine met als doel veilige en wetenschappelijk onderbouwde doseringsrichtlijnen te ontwikkelen. Aangezien er grote klinische behoefte is aan onderbouwde doseringsrichtlijnen voor veel gebruikte geneesmiddelen in morbide obese patiënten zou er niet alleen onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift uitgevoerd moeten worden, de farmaceutische industrie zou tevens moeten worden aangemoedigd deze patiënten in klinische studies te includeren. Alleen dan kan de invloed van overgewicht op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen tijdens de eerste fasen van geneesmiddelontwikkeling worden geïdentificeerd. In de uit te voeren farmacokinetische en farmacodynamische studies in deze patientengroep zouden alle beschikbare gewichtsmaten zoals totaal lichaamsgewicht, BMI en lean body weight moeten worden onderzocht. In dit proefschrift werden deze gewichtsmaten getest en de meest significante gewichtsmaat werd opgenomen in het uiteindelijke model. Alternatieve methoden om de invloed van overgewicht op de farmacokinetiek te beschrijven zijn lean body weight met een exponent van 0,66 voor alle geneesmiddelklaringen te gebruiken (24) of het hanteren van de allometrische theorie (25). Laatstgenoemde theorie is gebaseerd op empirische observaties dat de stofwisseling tussen diersoorten toeneemt met het lichaamsgewicht met een exponent van 0,75 (26). Zoals beschreven in hoofdstuk 2 van dit proefschrift, nemen niet alle metabolische activiteiten tussen mensen toe met het lichaamsgewicht. CYP3A gemedieerde geneesmiddelklaringen lijken daarbij zelfs af te nemen. Daarbij is obesitas, naast de ophoping van overtollig vet, een aandoening die de (patho)fysiologie beïnvloedt, waardoor men voorzichtig moet zijn bij het gebruik van de allometrische theorie of het gebruik van één lichaamsmaat voor alle geneesmiddelen in (morbide) obese patiënten. Naast de identificatie van voorspellende gewichtsmaten voor de variabiliteit van de farmacokinetische en farmacodynamische parameters, moet het uiteindelijke model worden gevalideerd en prospectief geëvalueerd, zoals beschreven in hoofdstuk 5. Uit de literatuur blijkt dat de meeste farmacokinetische en farmacodynamische studies niet adequaat alle beschikbare evaluatie- en validatiestappen te beschrijven (27). Misspecificatie van modellen kan leiden tot slechte voorspellende waarden van het model en het kan verstrekkende gevolgen hebben wanneer deze

farmacokinetische en farmacodynamische modellen worden gebruikt als basis voor het doseren van geneesmiddelen in morbide obese patiënten. De nauwkeurigheid van de gewichtsmaten in het uiteindelijke model moeten daarom worden geëvalueerd over de gehele gewichtsrage. In hoofdstuk 12 worden zes evaluatiecriteria voorgesteld om te worden uitgevoerd en gerapporteerd bij de validatie van farmacokinetische en farmacodynamische modellen voor morbide obese patiënten. Deze criteria zijn een bewerking van richtlijnen voor farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek in kinderen (28). De vraag blijft hoe de dosering voor geneesmiddelen in morbide obese patiënten in de toekomst moeten worden onderzocht. Aangezien de prevalentie van obesitas en de totale lichaamsgewichten van zowel kinderen als volwassenen nog steeds toenemen, zijn studies naar de impact van morbide obesitas op specifieke geneesmiddel eliminatieroutes in zowel kinderen als volwassenen gerechtvaardigd. De traditionele farmacokinetische en farmacodynamische modellen hanteren veelal empirische modellen zoals de Hill vergelijking die wordt gebruikt om in vivo dosis-concentratie-effect relaties te beschrijven. Deze vergelijkingen geven niet altijd inzicht in de fysiologie of in factoren die de concentratie-effect relatie beïnvloeden. In theorie is de relatie tussen geneesmiddelconcentratie en biologische respons afhankelijk van geneesmiddelfactoren en biologische factoren (29). De klassieke farmacokinetische en farmacodynamische modellen kunnen uiteindelijk wel leiden tot een fysiologisch model, al dan niet ondersteund met behulp van de Simcyp software (Simcyp Ltd, UK) (30, 31). Met deze software kunnen naast de obesitas gerelateerde (patho)fysiologische veranderingen zoals bijvoorbeeld bloedvolume en metabole processen ook fysische eigenschappen van het geneesmiddel worden opgenomen in het model. Het is onwaarschijnlijk dat voor elk bestaand geneesmiddel in (morbide) obese patiënten grondig gevalideerde farmacokinetische modellen zullen worden ontwikkeld. Een efficiëntere benadering moet daarom worden opgezet om veilige en effectieve doseringsschema's voor deze speciale groep patiënten te ontwikkelen. In hoofdstuk 2 werd beschreven hoe de invloed van obesitas op het metabolisme en de eliminatie van geneesmiddelen per route verschilt. Voorgesteld wordt om de gewichtsmaat en functie die de invloed van obesitas op de klaring van een bepaald geneesmiddel beschrijft, te extrapoleren naar andere geneesmiddelen die via dezelfde route worden geklaard uit het lichaam. De extrapolatie van deze modellen kan de ontwikkeling van farmacokinetische en farmacodynamische modellen voor geneesmiddelen in (morbide) obese patiënten versnellen en kan helpen bij de individualisering van de dosering van geneesmiddelen.

Referenties

1. Björnsson MA, Norberg A, Kalman S, Karlsson MO, Simonsson US. A two-compartment effect site model describes the bispectral index after different rates of propofol infusion. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2010;37(3):243-55.
2. Wiczling P, Bienert A, Sobczynski P, Hartmann-Sobczynska R, Bieda K, Marcinkowska A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Pharmacol Rep*. 2012;64(1):113-22.
3. Upton RN, Ludbrook G. A physiologically based, recirculatory model of the kinetics and dynamics of propofol in man. *Anesthesiology*. 2005;103(2):344-52.
4. Stone AA, Broderick JE. Obesity and pain are associated in the United States. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(7):1491-5.
5. Struys MM, Coppens MJ, De Neve N, Mortier EP, Doufas AG, Van Bocxlaer JF, et al. Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. *Anesthesiology*. 2007;107(3):386-96.
6. Wang LP, McLoughlin P, Paech MJ, Kurowski I, Brandon EL. Low and moderate remifentanyl 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):325-31.
7. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology*. 2004;100(6):1353-72.
8. Ingrande J, Brodsky JB, Lemmens HJ. Lean body weight scalar for the anesthetic induction dose of propofol in morbidly obese subjects. *Anesth Analg*. 2011;113(1):57-62.
9. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *Jama*. 2010;303(3):242-9.
10. Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*. 2000;92(3):727-38.
11. Wang C, Peeters MY, Allegaert K, Blusse van Oud-Alblas HJ, Krekels EH, Tibboel D, et al. A Bodyweight-Dependent Allometric Exponent for Scaling Clearance Across the Human Life-Span. *Pharm Res*. 2012.
12. Peeters MY, Allegaert K, Blusse van Oud-Alblas HJ, Cella M, Tibboel D, Danhof M, et al. Prediction of propofol clearance in children from an allometric model developed in rats, children and adults versus a 0.75 fixed-exponent allometric model. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(4):269-75.
13. Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH, Chatelut E, Rowinsky EK, Verweij J, et al. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4707-13.
14. Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *J Clin Anesth*. 2005;17(2):134-45.
15. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost*. 2004;2(4):547-50.
16. Barras MA, Duffull SB, Atherton JJ, Green B. Individualized compared with conventional dosing of enoxaparin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(6):882-8.
17. Heizmann M, Baerlocher GM, Steinmann F, Horber FF, Willemin W. Anti-Xa activity in obese patients after double standard dose of nadroparin for prophylaxis. *Thromb Res*. 2002;106(4-5):179-81.
18. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother*. 2009;43(6):1064-83.
19. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(8):621-5.
20. Dvorchik BH, Damphousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(1):48-56.
21. Schmitt A, Gladieff L, Lansiaux A, Bobin-Dubigeon C, Etienne-Grimaldi MC, Boisdron-Celle M, et al. A universal formula based on cystatin C to perform individual dosing of carboplatin in normal weight, underweight, and obese patients. *Clin Cancer Res*. 2009;15(10):3633-9.
22. Pai MP. Estimating the Glomerular Filtration Rate in Obese Adult Patients for Drug Dosing. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(5):e53-e62.
23. Lemmens HJ, Bernstein DP, Brodsky JB. Estimating blood volume in obese and morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2006;16(6):773-6.
24. McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, Green B. The Relationship between Drug Clearance and Body Size: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature Published from 2000 to 2007. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(5):319-

- 30.
25. Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:303-32.
26. Kleiber M. Energy Metabolism. *Annu Rev Physiol.* 1944;6:123-54.
27. Brendel K, Dartois C, Comets E, Lemenuel-Diot A, Laveille C, Tranchand B, et al. Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated? A survey of the literature from 2002 to 2004. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(3):221-34.
28. De Cock RF, Piana C, Krekels EH, Danhof M, Allegaert K, Knibbe CA. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67 Suppl 1:5-16.
29. Danhof M, de Lange EC, Della Pasqua OE, Ploeger BA, Voskuyl RA. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling in translational drug research. *Trends in pharmacological sciences.* 2008;29(4):186-91.
30. Ghobadi C, Johnson TN, Aarabi M, Almond LM, Allabi AC, Rowland-Yeo K, et al. Application of a systems approach to the bottom-up assessment of pharmacokinetics in obese patients: expected variations in clearance. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(12):809-22.
31. Darwich AS, Pade D, Ammori BJ, Jamei M, Ashcroft DM, Rostami-Hodjegan A. A mechanistic pharmacokinetic model to assess modified oral drug bioavailability post bariatric surgery in morbidly obese patients: interplay between CYP3A gut wall metabolism, permeability and dissolution. *J Pharm Pharmacol.* 2012;64(7):1008-24.