

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

List of co-authors

(in order of appearance in the manuscript)

MJE Brill
Department of Clinical Pharmacy, St Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

A van Rongen
Department of Clinical Pharmacy, St Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

S van Kralingen
Department of Anaesthesiology, St Lucas Andreas Hospital, Amsterdam, the Netherlands

JN van den Anker
Division of Pediatric Clinical Pharmacology, Children's National Medical Center, Washington, DC, USA

CAJ Knibbe
Department of Clinical Pharmacy, St Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands
Division of Pharmacology, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden University, Leiden, the Netherlands

MYM Peeters
Department of Clinical Pharmacy, St Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

VHM Deneer
Department of Clinical Pharmacy, St Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

B van Ramshorst
Department of Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

RJ Wiezer
Department of Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

HPA van Dongen
Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Management, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

M Danhof

Division of Pharmacology, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research,
Leiden University, Leiden, the Netherlands

CJ van Sasse van Ysselt

Department of Clinical Pharmacy, St Antonius Hospital, Nieuwegein, the
Netherlands

EMW van de Garde

Department of Clinical Pharmacy, St Antonius Hospital, Nieuwegein, the
Netherlands

BA van Wagenveld

Department of Surgery, St Lucas Andreas Hospital, Amsterdam, the
Netherlands

V Chidambaran

Division of Anesthesiology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center,
Cincinnati, OH, USA
Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Cincinnati,
Cincinnati, OH, USA

S Sadhasivam

Division of Anesthesiology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center,
Cincinnati, OH, USA
Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Cincinnati,
Cincinnati, OH, USA

HR Esslinger

Division of Anesthesiology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center,
Cincinnati, OH, USA

SL Cox

Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical
Center, Cincinnati, OH, USA

TH Inge

Division of Pediatric General and Thoracic Surgery, Cincinnati Children's
Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA

AA Vinks

Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical
Center, Cincinnati, OH, USA
Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Cincinnati,
Cincinnati, OH, USA

HJ Blussé van Oud-Alblas

Department of Anesthesiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the
Netherlands

RJ Snijder

Department of Pulmonology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the
Netherlands

CM Hackeng

Department of Clinical Chemistry, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the
Netherlands

J Zapletal

Department of Radiology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the
Netherlands

EJH Janssen

Department of Clinical Pharmacy, St Antonius Hospital, Nieuwegein, the
Netherlands

J Boer

Department of Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

M Russcher

Department of Clinical Pharmacology, Meander Medical Centre, Amersfoort,
the Netherlands

List of publications

Appelo DA, Bouwman SN, **Diepstraten J**, Diemont WL, Derijks HJ; Achterliggend mechanisme van fototoxiciteit bij fluorochinolonen. Pharm Weekbl; 2005;17: 563-564 (article in Dutch).

Boon WC, **Diepstraten J**, Van der Burg J, Jones ME, Simpson ER, van den Buuse M; Hippocampal NMDA receptor subunit expression and watermaze learning in estrogen deficient female mice. Mol Brain Res; 2005; 140:127-132.

Diepstraten J, Van de Garde EMW, Wiltink EHH; Lage doseringen zijn effectief. Eptacog alfa in de cardiochirurgie. Pharm Weekbl; 2006; 20:681-684 (article in Dutch).

Diepstraten J, Van Kralingen S, Snijder RJ, Hackeng CM, Van Ramshorst B, Knibbe CAJ; Treatment of pulmonary embolism in an extremely obese patient. Obesity Surgery; 2009; 19:1186-9.

Van Kralingen S, **Diepstraten J**, Van de Garde, Van de EMW, Van der Lely AJWJ, Van Dongen EP, Van Ramshorst B, Knibbe CAJ; Comparative evaluation of propofol 350 mg and 200 mg for induction of anaesthesia in morbidly obese patients:a randomised double blind pilot study. Eur J Anaesthesiol. 2010; 27:572-4.

Van Kralingen S, Van de Garde EM, Knibbe CA, **Diepstraten J**, Wiezer MJ, Van Ramshorst B, Van Dongen EP; Comparative evaluation of atracurium dosed on ideal body weight vs. total body weight in morbidly obese patients. Br J Clin Pharmacol. 2011; 71:34-40.

Van Kralingen S, Taks M, **Diepstraten J**, Van de Garde EM, Van Dongen EP, Wiezer MJ, Van Ramshorst B, Vlamincx B, Deneer VH, Knibbe CA. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. Eur J Clin Pharmacol. 2011; 67:985-92.

Van Kralingen S, Van de Garde EM, Van Dongen EP, **Diepstraten J**, Deneer VHM, Van Ramshorst B, Knibbe CAJ; Maintenance of anesthesia in morbidly obese patients using propofol with continuous BIS-monitoring: a comparison of propofol-remifentanyl and propofol-epidural anesthesia. Acta Anaesthesiol Belg. 2011; 62:73-82.

Van Kralingen S, **Diepstraten J**, Peeters MYM, Deneer VHM, Van Ramshorst B, Wiezer MJ, Van Dongen EP, Danhof M, Knibbe CAJ; Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients. Clin Pharmacokin. 2011; 50:739-50.

Diepstraten J, Knibbe CAJ, The authors' reply: obesity and allometric scaling of pharmacokinetics. Clin Pharmacokin. 2011; 50:755-6.

Diepstraten J, Hackeng CM, Van Kralingen S, Zapletal J, Van Dongen EP, Wiezer MJ, Van Ramshorst B, Knibbe CA. Anti-Xa levels 4 hours after subcutaneous administration of 5700 IU nadroparin strongly correlate with lean body weight in morbidly obese patients. Obes Surg. 2012; Epub 1 feb.

Diepstraten J, Van Kralingen S, Peeters MYM, Deneer VHM, Van Ramshorst B, Van Dongen EP, Danhof M, Knibbe CAJ. Farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol bij morbide obese patiënten. Pharm Weekbl. 2012; 6:68-72 (article in Dutch).

Brill MJ, **Diepstraten J**, Van Rongen A, Van Kralingen S, Van den Anker JN, Knibbe CA. Impact of Obesity on Drug Metabolism and Elimination in Adults and Children. Clin Pharmacokinet. 2012; 51:277-30.

Diepstraten J, Chidambaran V, Sadhasivam S, Esslinger H, Cox S, Inge T, Knibbe CAJ, Vinks AA. Propofol clearance in morbidly obese children and adolescents is influenced by total body weight. Clin Pharmacokinet. 2012; 51:543-51.

Acknowledgements

(in Dutch)

De tocht van het promoveren doet me denken aan mijn hobby wielrennen. Onderweg kom je allerlei hindernissen tegen die je wil en moet overwinnen: lekke banden maar ook beklimmingen naar de top en als je het lukt is de afdeling daarna heerlijk genieten. Met doorzettingsvermogen bereik je de finish: moe maar voldaan. Naast dat alleen promoveren onmogelijk is, is het net zoals alleen fietsen ook heel erg saai. Ik ben blij dat ik dit proefschrift samen met velen heb weten te realiseren. Iedereen die heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift wil ik bedanken waarbij ik een aantal bijzondere mensen specifiek wil benoemen.

Beste Catherijne, jij bent degene die mij de mogelijkheid heeft gegeven dit project te realiseren. Ik kwam het St. Antonius binnen met een passie voor het vak ziekenhuisapotheker en ga nu weg met een extra passie; PKPD onderzoek. Tijdens mijn opleiding tot ziekenhuisapotheker kwam ik er achter dat ik alleen bij jou zou willen promoveren. Je steun gedurende dit traject heeft mij er doorheen getrokken. Ik heb erg veel waardering voor de manier waarop je mensen kan motiveren met je enthousiasme voor het onderzoek.

Beste Sander, jij hebt mij de kans geboden om 3 maanden onderzoek te kunnen doen in het Cincinnati Children's Hospital en dit heeft unieke data van obese kinderen opgeleverd. Daarnaast heb je mij tijdens mijn bezoek aan de VS aangespoord om vol te houden tot het einde en zie daar. De goede en unieke samenwerking tussen Nieuwegein en Cincinnati blijft hopelijk in stand.

Beste Eric, je gedreven uitleg over de vier pijlers van de anesthesie en je onvoorwaardelijke hulp tijdens de voorbereidingen en ook tijdens het includeren hebben er voor gezorgd dat er in korte tijd veel data kon worden verzameld.

Beste Bert, ik werd aangestoken door het enthousiasme van je om de onderzoekslijn bariatric in het St. Antonius Ziekenhuis uit te breiden en overall nieuwe mogelijkheden te zien voor vervolg onderzoeken. Jij maakt ons onderzoek mogelijk door ons te 'gedogen' tijdens jouw operaties.

Beste Mathieu, ten eerste ben ik natuurlijk heel dankbaar dat jij mij ooit hebt aangenomen in het St. Antonius Ziekenhuis voor de opleiding tot ziekenhuisapotheker. De kracht om met plezier nieuwe ontwikkelingen en uitdagingen aan te gaan hebben mij geïnspireerd, zeker ook bij dit onderzoek. Als niet academisch ziekenhuis zo veel onderzoek doen, maakt promoveren in het St. Antonius Ziekenhuis bijzonder. Dank voor je onvoorwaardelijke steun en je humor. Hopelijk blijven we elkaar zien in het kleine wereldje van de ziekenhuisfarmacie.

Ik wil alle medewerkers van de afdelingen Anesthesie, Heelkunde, Klinische Chemie en het Farmaceutisch Tox Lab bedanken voor hun hulp tijdens dit onderzoek wat veelal naast de reguliere werkzaamheden werd uitgevoerd.

In het bijzonder dank ik Brigitte, Silvia, Koos en Lilian voor hun hulp. Ook alle patiënten die toestemming hebben gegeven om mee te doen aan dit onderzoek dank ik. Zonder data geen onderzoek. Het PK-PD modelleren heb ik ook zeker geleerd van de medewerkers van LAP&P Consultants. In het bijzonder Tamara van Steeg bedankt voor je enthousiaste en duidelijke uitleg. De studenten die mij hebben geholpen met allerlei klussen en onderzoeken en het ook gezellig hebben gemaakt, wil ik hier graag noemen: Margot, Esther en Christine. De interactie hield mij scherp. Simone en Aletta, jullie wil ik danken voor alle hulp vooral tijdens de inclusie.

Collega's van de Klinische Farmacie met in het bijzonder mijn onderzoeksmaatjes Rifka, Magreke en Anne en de apothekers waarmee ik mijn opleiding tot ziekenhuisapotheker heb gedaan Ewoudt, Ankie, Roeland, Bas en Tanja: ik heb genoten van alle inhoudelijke discussies maar ook van al het plezier op de afdeling. Hopelijk houden we de etentjes en de kleine biertjes drinken erin. I, I follow...

Marly na het zien van je afstuurprojecten van de Design Academy wist ik dat jij voor mij het boekje moest vormgeven. Ik ben super tevreden met het resultaat en zal reclame voor je blijven maken. Al jouw werk maakt het boekje voor mij nog persoonlijker.

Ik ben gezegend met een vriendengroep die me erg dierbaar is. Jullie zorgen voor de ontspanning naast het werk. Zonder iedereen te noemen wil ik jullie wel allemaal bedanken. Maar in het bijzonder de Boys, we zijn met z'n achten al vanaf de middelbare school bij elkaar. Dat is zo uniek en ik geniet van alle feestjes, etentjes en vakanties samen. Hopelijk volgen er nog veel.

Lieve Sabine, ik vond het super om jouw paranimf te zijn maar ben nog trotser dat jij dadelijk naast mij staat. Hopelijk volgen er nog veel etentjes en vinden we altijd wel weer een reden om bubbels te schenken.

Boertje, naast je aanstekelijke humor ben ik ook erg blij met onze gezamenlijke passie voor de zorg. Hopelijk krijgen we het een keer voor het zeggen in de zorg: dan wordt alles beter. Ik ben erg troost dat jij mijn paranimf bent.

Lieve pap en mam, de eeuwige steun en liefde die jullie uitstralen naar mij doet al 34 jaar heel goed. Dank voor alles.

Nu nog het beste van het stel: Marieke. Je Rotterdamse nuchtere humor en je liefde voor mij zijn onbetaalbaar. We hebben zo veel gemeen maar zijn soms ook zo anders. Daarom zijn we het beste stel. Ik verheug me op ons verdere leven samen en de avonturen die we samen gaan beleven.

Curriculum vitae

Jeroen Diepstraten was born on April 8th, 1979 in Eindhoven, The Netherlands. In 1997 he finished the secondary school (VWO) at the Van Maerlantlyceum in Eindhoven. After obtaining his propaedeutics of Architecture at Delft University of Technology, he started studying Pharmacy at the Utrecht University in 1998. In 2003 he obtained his doctoral exam, followed by his PharmD exam in 2005. As part of his doctoral program he worked for 6 months on a research project analyzing the effects of estrogen on NMDA receptor subunits and 5-HT_{2A}R transcriptions at Prince Henry's Institute of Medical Research in Melbourne, Australia. From December 2005 to December 2006, he developed a clinical pharmacy benchmark tool for the Dutch Society of Hospital Pharmacy (NVZA) and carried out the research project "Hospital Admission Related to Medication (HARM)" for the Department of Clinical Pharmacy & Toxicology of the Leiden University Medical Center (supervisor Prof. dr. H.J. Guchelaar). In 2007 he started his training as clinical pharmacist which was completed in December 2010 in the Department of Clinical Pharmacy at the St. Antonius Hospital Nieuwegein, The Netherlands (supervisor M.M. Tjoeng). At the same time he started working on the studies presented in this PhD thesis (supervisors Prof. dr. C.A.J. Knibbe, Prof. dr. A.A. Vinks, dr. H.P.A. van Dongen, dr. B. van Ramshorst). As part of his PhD project he spent 3 months for setting up a research project in (morbidly) obese children at the Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA (supervisor Prof. dr. A.A. Vinks). Jeroen is now working as a clinical pharmacist at the Onze Lieve Vrouwe Gasthuis in Amsterdam, The Netherlands and after completion of his PhD he will continue his career as clinical pharmacist at the Reinier de Graaf Gasthuis in Delft, The Netherlands.

Jeroen Diepstraten lives together with Marieke Ezinga in Utrecht.