



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The impact of obesity on the pharmacokinetics of drugs in adolescents and adults

Rongen, A. van; Rongen A. van

Citation

Rongen, A. van. (2016, December 7). *The impact of obesity on the pharmacokinetics of drugs in adolescents and adults*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/44789>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/44789>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/44789> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Rongen, Anne van

Title: The impact of obesity on the pharmacokinetics of drugs in adolescents and adults

Issue Date: 2016-12-07

Nederlandse samenvatting



SAMENVATTING EN CONCLUSIE

De laatste drie decennia is wereldwijd de prevalentie van overgewicht en obesitas onder zowel volwassenen als kinderen substantieel toegenomen¹. Overgewicht wordt gedefinieerd als een body mass index (BMI) groter dan 25 kg/m², obesitas als een BMI groter dan 30 kg/m² en bij een BMI groter dan 40 kg/m² spreekt men van morbide obesitas.

Obesitas en morbide obesitas kunnen veranderingen in de samenstelling en functie van het lichaam teweegbrengen. Niet alleen de vetmassa neemt toe, ook de vetvrije massa is groter (ook wel 'lean body mass'). Daarnaast neemt het hartminuutvolume, het bloedvolume en de glomerulaire filtratie snelheid (de filter druk in de nier) toe. Bovendien heeft obesitas invloed op de activiteit van enzymen in de lever, bijvoorbeeld op het cytochroom P450 (CYP) enzymesysteem. Deze CYP enzymen en andere leverenzymen zijn verantwoordelijk voor de afbraak van geneesmiddelen, zodat deze gemakkelijker door de nier kunnen worden uitgescheiden uit het lichaam. Ook kan obesitas de activiteit van transporters in de nier veranderen. Deze transporters in de nier zijn verantwoordelijk voor tubulaire secretie (uitscheiding) of reabsorptie van geneesmiddelen.

Bovengenoemde veranderingen met obesitas kunnen vervolgens invloed hebben op de farmacokinetiek van geneesmiddelen. De farmacokinetiek beschrijft de absorptie (opname), verdeling, metabolisme (afbraak) en klaring (uitscheidingssnelheid) van het geneesmiddel en daarmee het verloop van de geneesmiddelconcentratie in het lichaam over de tijd. Door de obesitas gerelateerde veranderingen kan de blootstelling aan een bepaald geneesmiddel in obese patiënten veranderen ten opzichte van niet-obese patiënten. Een standaard dosering die aan niet-obese patiënten wordt gegeven, kan in obese patiënten mogelijk resulteren in een over- of onderdosering. Er zijn dus mogelijk aanpassingen nodig in de dosering van geneesmiddelen bij patiënten met obesitas. Ondanks de toegenomen prevalentie van obesitas en een toename van het geneesmiddelengebruik door obese patiënten, is er een tekort aan wetenschappelijk onderbouwde doseerrichtlijnen. Dit is met name het geval bij morbide obese volwassenen en bij obese kinderen en adolescenten. Farmacokinetiek (PK) studies zijn hard nodig om wetenschappelijk onderbouwde doseerrichtlijnen op te stellen voor beide populaties. Dergelijke studies zullen ook inzicht verschaffen in de obesitas gerelateerde fysiologische veranderingen in het lichaam. Deze fysiologische informatie kan gebruikt worden voor het voorspellen van doseringsaanpassingen voor andere geneesmiddelen.

Het doel van dit proefschrift is om de farmacokinetiek van verschillende geneesmiddelen in obese adolescenten en morbide obese volwassenen te onderzoeken en zo een aanzet te geven voor het ontwikkelen van doseerrichtlijnen voor beide groepen. Hierbij is gebruik gemaakt van farmacometrie. Farmacometrie of populatie farmacokinetiek is de wetenschap die zich bezighoudt met het maken van wiskundige modellen

waarmee de farmacokinetiek van geneesmiddelen in patiënten populaties kan worden beschreven. Daarnaast kan de relatie tussen patiëntfactoren zoals leeftijd, geslacht en gewicht (covariaten) met de afzonderlijke PK parameters, zoals bijvoorbeeld klaring (uitscheidingsnelheid) en verdelingsvolume worden onderzocht.

Allereerst wordt in **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift een literatuuroverzicht gepresenteerd van de verschillende farmacometrische studies bij obese volwassenen. In het literatuuroverzicht zijn gepubliceerde vergelijkingen opgenomen van de farmacokinetische parameters klaring en verdelingsvolume die de obesitas gerelateerde veranderingen kwantificeren. Uit dit overzicht kan worden geconcludeerd dat er veel verschillende doseerparameters worden gebruikt, namelijk lichaamsgewicht, 'lean body weight' (LBW), BMI, ideaal lichaamsgewicht of percentage ideaal lichaamsgewicht. Daarnaast blijkt dat deze doseerparameters in verschillende soorten vergelijkingen (lineair, power of allometrisch) gebruikt worden om de invloed van obesitas op de PK parameters klaring en verdelingsvolume te beschrijven. Deze vergelijkingen bevatten ook een groot aantal andere covariaten zoals creatinine klaring, serum creatinine, leeftijd of geslacht wat resulteert in zeer complexe vergelijkingen. De studies uit het literatuuroverzicht varieerden sterk in de mate van obesitas, definities van obesitas, leeftijd en etniciteit. Uit het overzicht blijkt dat de meeste metabole (afbraak) en eliminatie routes toenemen of gelijk blijven met obesitas. Dit geldt niet voor de CYP3A-gemedieerde klaring, die af lijkt te nemen met obesitas. CYP3A is een belangrijk enzymstelsel in de lever aangezien ongeveer 25% van alle geneesmiddelen door dit enzym in de lever worden omgezet². Het verdelingsvolume lijkt toe te nemen of gelijk te blijven, hoewel er weinig informatie beschikbaar was om de exacte relaties vast te stellen. Omdat meer dan de helft van de farmacometrische modellen uit het overzicht niet intern gevalideerd zijn, zijn vijf evaluatiecriteria voorgesteld voor de beoordeling van covariatenmodellen in de obese populatie. Deze aanpak is afgeleid van de benadering van Krekels et al. voor covariatenmodellen voor kinderen³. Uit het overzicht van Hoofdstuk 2 kan worden geconcludeerd dat er meer farmacometrische studies naar obese patiënten moeten worden uitgevoerd om wetenschappelijk onderbouwde doseerrichtlijnen te kunnen ontwikkelen. In Hoofdstuk 2 hebben we aanbevelingen gedaan voor de opzet van deze studies. Men moet denken aan stratificatie van lichaamsgewicht om de grote spreiding aan lichaamsgewicht te structureren, inclusie van non-obese patiënten in de analyse en restrictie voor leeftijd (≤ 65 jaar) en etniciteit om een ongebalanceerde covariatenanalyse te voorkomen. Verder adviseren we om toekomstig onderzoek te richten op modelgeneesmiddelen, die een specifieke afbraak of eliminatie route vertegenwoordigen. Deze studies kunnen uiteindelijk bijdragen aan de totstandkoming van fysiologisch gebaseerde farmacokinetiek (PBPK) modellen voor de (morbide) obese populatie.

Hoofdstuk 3 heeft zich toegespitst op de huidige kennis van de fysiologische veranderingen bij obesitas en de daaruit volgende veranderingen in geneesmiddel dispositie. De orale absorptie van geneesmiddelen lijkt nagenoeg onveranderd. Dit kan een voorbarige conclusie zijn aangezien dit is gebaseerd op weinig studies; meer onderzoek is daarom nodig. Het verdelingsvolume is erg variabel en moeilijk te voorspellen bij obese patiënten, vooral voor lipofiele geneesmiddelen. Daarentegen blijken veranderingen in klaring vaak kleiner dan veranderingen in het verdelingsvolume en deze kunnen worden voorspeld aan de hand van de veranderingen in de betrokken afbraak en eliminatie route. Hogere of gelijke waarden kunnen worden aangenomen voor renale klaring (geneesmiddelklaring via de nieren) bij obese individuen. Voor de klaring van geneesmiddelen die met name wordt gedreven door de lever bloed flow (met een zogenaamde hoge extractie ratio) zijn hogere waarden gerapporteerd voor obese individuen. Tenslotte wordt in Hoofdstuk 3 beschreven dat er voor obese kinderen beperkte informatie beschikbaar is over farmacokinetiek en doseringen. Omdat doseringen voor kinderen zijn gebaseerd op lichaamsgewicht, kan dit bij obese kinderen potentieel leiden tot overdosering. Onderzoek naar de invloed van obesitas op de farmacokinetiek is bij obese kinderen daarom extra belangrijk. Hierbij is aandacht nodig voor de mogelijke onderlinge relatie tussen groei, leeftijd en obesitas, aangezien met toenemende leeftijd het lichaamsgewicht van kinderen kan toenemen door groei, obesitas of beide. In Hoofdstuk 3 wordt een covariatenmodel voor obese kinderen besproken die rekening houdt met dit aspect, namelijk de verdeling van het totale lichaamsgewicht in gewicht gerelateerd aan groei en ontwikkeling en in obesitas-gerelateerde veranderingen. Het onderscheid tussen deze verschillende lichaamsmaten moet in toekomstige studies verder worden onderzocht.

In dit proefschrift hebben we de farmacokinetiek onderzocht van verschillende geneesmiddelen bij obese adolescenten en morbide obese volwassenen. Voor obese adolescenten hebben we de farmacokinetiek van het CYP3A substraat midazolam en het renaal (door de nier) geklaarde metformine geanalyseerd. Voor morbide obese volwassenen hebben we naast midazolam, ook paracetamol onderzocht. Paracetamol wordt afgebroken via glucuronidering, sulfatering en CYP2E1-gemedieerde oxidatie. Tenslotte is voor midazolam een gecombineerde analyse uitgevoerd om simultaan de invloed van leeftijd en obesitas op de midazolam klaring voor obese adolescenten en morbide obese volwassenen te onderzoeken.

Studies bij obese adolescenten

In Hoofdstuk 4 en 5 hebben we de invloed van obesitas op de farmacokinetiek van midazolam en metformine in adolescenten onderzocht. Door de eerder genoemde onderlinge relatie tussen leeftijd en obesitas in obese adolescenten, hebben we het

voorgestelde covariatenmodel uit Hoofdstuk 3 verder onderzocht. In dit zogenaamde (over)gewicht covariatenmodel of 'excess weight' model wordt het lichaamsgewicht verdeeld in gewicht gerelateerd aan ontwikkeling ($WT_{\text{voor leeftijd en lengte}}$) en overgewicht (of 'excess weight', WT_{excess}), waarin het totale lichaamsgewicht gelijk is aan $WT_{\text{voor leeftijd en lengte}} + WT_{\text{excess}}$.

In **Hoofdstuk 4** is de farmacokinetiek van het CYP3A substraat midazolam en de metabolieten in obese adolescenten onderzocht. Midazolam is een lipofiel benzodiazepine dat veelvuldig wordt gebruikt voor preoperatieve sedatie in anesthesie bij kinderen, vanwege de sterke sedatieve en anxiolytische eigenschappen. Omdat midazolam in hoge mate wordt afgebroken door CYP3A, wordt midazolam gebruikt als CYP3A 'probe' om de mate van activiteit van het CYP3A enzymesysteem in het lichaam te meten ⁴. In de studie kregen 19 patiënten met overgewicht of obesitas 2 of 3 mg intraveneus midazolam toegediend. De patiënten hadden een gemiddeld lichaamsgewicht van 103 kg (minimum-maximum van 62-150 kg), een BMI van 36 kg/m² (25-55 kg/m²) en een leeftijd van 15,9 jaar (12,5-18,9 jaar). Met behulp van een farmacokinetisch model voor midazolam en metabolieten vonden we dat het perifere verdelingsvolume van midazolam (154 L (relatieve standaard error (RSE) van 11,2%)) substantieel toenam met gewicht ($P < 0,001$). Een positieve trend werd gevonden voor midazolam klaring (0,66 L/min (8,3%)) met gewicht of lean body weight (LBW) ⁵, maar dit was niet statistisch significant. Het (over)gewicht covariatenmodel toonde aan dat de toename in het perifere verdelingsvolume kan worden verklaard door overgewicht (WT_{excess}) en niet door gewicht gerelateerd aan groei ($WT_{\text{voor leeftijd en lengte}}$). Concluderend toont de farmacokinetiek van midazolam bij adolescenten met overgewicht en obesitas een grote toename in het perifere verdelingsvolume, waarbij geen significante invloed op de klaring werd gevonden. Door de grote toename in het verdelingsvolume is na start van een continu infuus de tijd tot het bereiken van de steady state concentratie in obese adolescenten vergroot. Een hogere infusiesnelheid als oplaaddosering dient overwogen te worden om de tijd tot de steady state concentratie te verminderen.

In **Hoofdstuk 5** wordt de farmacokinetiek van metformine in adolescenten met overgewicht en obesitas beschreven. Metformine is geregistreerd voor de behandeling van type 2 diabetes in kinderen boven de 10 jaar. Ondanks de grote toename van metformine voorschriften voor kinderen en adolescenten in Nederland tussen 1998 en 2011 ⁶, is de farmacokinetiek van metformine niet uitvoerig onderzocht in deze populatie. Actieve tubulaire secretie is de primaire renale eliminatie route van metformine door middel van de 'organic cation transporters' (OCT) en 'human multidrug and toxin extrusion transporters' (MATE) in de nier ⁷⁻¹⁰. In de studie participeerden 22 adolescenten met overgewicht of obesitas met een gemiddeld lichaamsgewicht van 80 kg (minimum-maximum van 55-105 kg), BMI van 30 kg/m² (23-39 kg/m²) en leeftijd van 15,9 jaar (11,1-17,5). De patiënten ontvingen tweemaal daags 500 of 1000 mg orale metformine gedurende 37

weken, wat deel uitmaakte van een placebo gecontroleerde gerandomiseerde studie ¹¹. Tijdens een orale glucose tolerantie test (OGTT) werden bloedmonsters afgenomen tot en met 8 uur na de metformine gift. In de covariatenanalyse vonden we een significante toename in orale klaring (CL/F) van metformine (1,17 L/min (RSE van 6%)) met gewicht ($P < 0,01$). Specifiek nam de orale klaring toe met zowel gewicht gerelateerd aan ontwikkeling ($WT_{\text{voor leeftijd en lengte}}$) als overgewicht (WT_{excess}). Een 'excess weight' covariatenmodel werd ontwikkeld waarbij $WT_{\text{voor leeftijd en lengte}}$ allometrisch met 0,75 werd geschaald en de invloed van WT_{excess} apart werd geschat. De orale klaring van metformine in adolescenten met overgewicht en obesitas die wij rapporteerden (1,17 L/min) is groter dan de verkregen literatuur waarden voor non-obese kinderen (0,55 L/min) ¹² en komt overeen met waarden voor volwassenen (1,3 L/min) ¹³. Deze toename kan potentieel worden verklaard door een hogere tubulaire secretie van metformine in obese adolescenten door een toename in de activiteit van renale transporters.

Studies bij morbide obese en non-obese volwassenen

Een farmacometrische analyse naar de invloed van obesitas op de farmacokinetiek van geneesmiddelen bevat bij voorkeur ook data van non-obese patiënten om de resultaten van morbide obese patiënten in perspectief te plaatsen. De farmacokinetiek van midazolam in non-obese volwassenen is, naast de gecombineerde analyse naar de invloed van obesitas bij morbide obese patiënten versus non-obese patiënten, eerst beschreven in een separate studie in **Hoofdstuk 6**. Deze studie had als doel om 24-uurs variatie in de PK parameters van het CYP3A substraat, midazolam, te ontdekken. Midazolam werd oraal (2 mg) en intraveneus (1 mg) toegediend aan 12 gezonde vrijwilligers op een semi-simultane manier (met een 2,5 uur interval tussen de orale en intraveneuze gift) op zes verschillende tijdstippen in 24 uur. Met de covariatenanalyse werd 24-uurs variatie geïdentificeerd voor de biologische beschikbaarheid (0,28 (RSE van 7,1%)), geparametriseerd als een cosinus functie met een amplitude van 0,4 (17,3%) en een piek om 12:14 uur. De absorptie snelheidsconstante was 1,4 (4,7%) keer hoger bij de midazolam gift om 14:00 uur. Klaring (0,38 L/min (4,8%)) liet een kleine 24-uurs variatie zien, welke geparametriseerd werd als een cosinus functie met een amplitude van 0,03 L/min (14,8%) en een piek om 18:50 uur. De simulaties gebaseerd op het model demonstreerden dat het tijdstip van doseren nauwelijks een invloed heeft op de concentratie- tijd profielen na intraveneuze toediening, terwijl na orale toediening de midazolam concentraties hoger zijn gedurende de dag in vergelijking met de nacht. Dit kan wijzen op 24-uurs variatie in intestinale processen.

Hoofdstuk 7 beschrijft, gebruikmakend van dezelfde semi-simultane studie opzet uit Hoofdstuk 6, de farmacokinetiek van midazolam in een gecombineerde analyse van morbide obese patiënten met data van gezonde vrijwilligers uit Hoofdstuk 6 (10:00 uur toedientijd, n=12). In deze studie participeerden 20 morbide obese patiënten met

een gemiddeld lichaamsgewicht van 144 kg (minimum-maximum, 112-186 kg) en een gemiddelde BMI van 47 kg/m² (40-68 kg/m²). Alle patiënten kregen 7,5 mg oraal midazolam toegediend en 5 mg intraveneus (met een interval van 159 ± 67 min). De covariatenanalyse liet zien dat de klaring (0,36 L/min (RSE van 4%)) gelijk was in de morbide obese patiënten versus gezonde vrijwilligers, terwijl de biologische beschikbaarheid hoger was in de morbide obese patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers (60% (13%) versus 28% (7%), respectievelijk, $P < 0,001$). Centraal en perifeer verdelingsvolume namen substantieel toe met het lichaamsgewicht (beide $P < 0,001$). Kortom, bij morbide obese patiënten is de midazolam klaring onveranderd, terwijl de orale biologische beschikbaarheid en het verdelingsvolume zijn toegenomen. Door de grote toename in het verdelingsvolume zijn na een bolusinjectie de piekconcentraties verlaagd en is na start van een continu infuus de tijd tot de steady state concentratie verhoogd. Een hogere oplaaddosering van midazolam bij morbide obese patiënten zal voor hogere piekconcentraties zorgen. Als oplaaddosering bij een continu infuus kan gekozen worden voor een hogere infusiesnelheid om eerder een steady state concentratie te bereiken.

In **Hoofdstuk 8** wordt de farmacokinetiek van paracetamol en de metaboliëten (glucuronide, sulfaat, cysteïne en mercaptuurzuur) in morbide obese en non-obese patiënten beschreven. Paracetamol wordt voornamelijk afgebroken via glucuronidering en sulfatering, terwijl de geringere CYP2E1 route verantwoordelijk wordt gehouden voor de levertoxiciteit van paracetamol. Voor obese patiënten is beschreven dat de CYP2E1 activiteit is toegenomen, wat het veiligheidsprofiel van paracetamol potentieel zou kunnen verslechteren. In deze klinische studie kregen 20 morbide obese patiënten (met een gemiddeld lichaamsgewicht van 140 kg (minimum-maximum, 106-193 kg) en een BMI van 45 kg/m² (40-55 kg/m²)) en 8 non-obese patiënten (met een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg (53-92 kg) en BMI van 22 kg/m² (19-27 kg/m²)) 2 gram paracetamol intraveneus toegediend. In morbide obese patiënten was de mediane blootstelling, gemeten als AUC_{0-8 uur} ("area under the curve" van 0 tot 8 uur), van paracetamol significant lager ($P = 0,009$) dan in non-obese patiënten, terwijl de AUC_{0-8 uur} ratio van de glucuronide, sulfaat en cysteïne metaboliëten ten opzichte van paracetamol significant hoger was ($P = 0,043$, $0,004$, en $0,010$, respectievelijk). Het uiteindelijke populatie farmacokinetiek model liet zien dat de paracetamol CYP2E1-gemedieerde klaring toenam met LBW (0,0185 L/min (RSE van 15%), $P < 0,01$). Bovendien werd er een versnelde vorming van de cysteïne en mercaptuurzuur metaboliëten gevonden met LBW ($P < 0,001$). Glucuronidering (0,219 L/min (5%)) en sulfatering (0,0646 L/min (6%)) namen daarnaast ook toe met LBW ($P < 0,001$). Op basis van deze resultaten kan worden geconcludeerd dat obesitas tot lagere paracetamol concentraties leidt en tot eerdere en hogere piek concentraties van de cysteïne en mercaptuurzuur metaboliëten. Terwijl een hogere paracetamol dosering voor morbide obese patiënten kan worden overwogen om gelijke paracetamol piek en

AUC concentraties te bereiken, is er eerst meer onderzoek nodig naar de effectiviteit en veiligheid van paracetamol bij morbide obese patiënten.

Gecombineerde studie van obese adolescenten en morbide obese volwassenen

De activiteit van het CYP3A enzym wordt beïnvloed door leeftijd, ontstekingsprocessen en obesitas¹⁴⁻¹⁸. Omdat de klaring van geneesmiddelen normaal gesproken lager is voor (non-obese) kinderen in vergelijking met (non-obese) volwassenen, wordt vaak allometrisch schalen toegepast met een factor van 0,75 op basis van gewicht¹⁹⁻²¹. Vooral voor (non-obese) adolescenten is er overeenstemming over deze benadering²². Echter is deze benadering dat gewicht neemt als een proxy voor grootte, twijfelachtig voor obese adolescenten. In **Hoofdstuk 9** wordt dit vraagstuk verder onderzocht. In een gecombineerde analyse werd de klaring van het CYP3A substraat midazolam onderzocht voor obese adolescenten en morbide obese volwassenen. Data van de twee studies in 19 obese adolescenten (Hoofdstuk 4) en 20 morbide obese volwassenen (Hoofdstuk 7) werden geanalyseerd. Het populatie gemiddelde van de midazolam klaring was significant hoger voor obese adolescenten dan voor morbide obese volwassenen (0,71 (7%) versus 0,44 (11%) L/min, $P < 0,01$). Daarnaast nam de klaring van obese adolescenten vooral toe met het overgewicht (WT_{excess}), waarvoor een 'excess weight' covariatenmodel werd opgesteld waarbij $WT_{\text{voor leeftijd en lengte}}$ allometrisch werd geschaald op basis van 0,75 en een aparte functie voor WT_{excess} werd geschat.

Concluderend werd voor obese adolescenten een hogere midazolam klaring gevonden dan voor morbide obese volwassenen. Wij veronderstellen dat de hogere midazolam klaring voor obese adolescenten verklaard kan worden doordat de CYP3A activiteit nog niet is onderdrukt onder invloed van obesitas. De toename in midazolam klaring in de obese adolescenten met WT_{excess} kan worden verklaard door een toegenomen lever bloed flow. Het 'excess weight' model die de invloed van obesitas karakteriseert in kinderen en adolescenten, kan waardevol zijn voor toekomstige studies.

PERSPECTIEVEN EN CONCLUSIES

Studies naar de farmacokinetiek van geneesmiddelen in obese kinderen ontbreken grotendeels. In verschillende reviews wordt daarom geconcludeerd dat wanneer geen doseerrichtlijnen beschikbaar zijn voor obese kinderen, het mogelijk is om data van obese volwassenen te extrapoleren zolang de effecten van groei en ontwikkeling op de farmacokinetiek in beschouwing worden genomen²³⁻²⁷. De resultaten uit Hoofdstuk 5 en 9 uit dit proefschrift laten echter zien dat de voorspelling van de veranderingen in klaring voor obese adolescenten ten opzichte van (obese) volwassenen complexer is. In Hoofdstuk 5 toonden we aan dat de orale klaring van metformine voor obese adoles-

centen (1,17 L/min) gelijk is aan gezonde volwassenen en type 2 diabetes patiënten (1,3 L/min)¹³ en lager dan obese volwassenen (1,5 L/min)²⁸. Daarentegen werd in Hoofdstuk 9 een hogere midazolam klaring voor obese adolescenten gevonden dan voor morbide obese volwassenen. Vanuit de aanname dat PK parameters voor obese adolescenten kunnen worden voorspeld vanuit obese volwassenen is dit een zeer onverwacht resultaat, omdat in dit geval een lagere klaring voor obese adolescenten verwacht zou worden. Wij veronderstellen dat omtrent CYP3A een ander aspect, namelijk de duur van obesitas een rol speelt bij beide obese patiëntenpopulaties. Uit studies met midazolam bij morbide obese en bariatrische volwassen patiënten (één jaar na een maagverkleinende operatie) blijkt dat de CYP3A activiteit is onderdrukt bij morbide obese volwassenen²⁹⁻³¹. In onze veronderstelling kan de hogere klaring voor obese adolescenten versus morbide obese volwassenen worden verklaard doordat de CYP3A activiteit bij obese adolescenten (nog) niet in dezelfde mate is onderdrukt als bij morbide obese volwassenen. De duur van obesitas lijkt de mate van (patho)fysiologische veranderingen die door de obesitas worden veroorzaakt te beïnvloeden, in dit geval de ontstekingsprocessen in de lever die het leverenzym CYP3A onderdrukken. Kortom, uit de resultaten van Hoofdstuk 9 kunnen we concluderen dat de obesitas gerelateerde (patho)fysiologische veranderingen bij obese adolescenten verschillen van die van morbide obese volwassenen. Dit kan leiden tot een verschillende beïnvloeding van de farmacokinetiek van geneesmiddelen bij obese adolescenten versus morbide obese volwassenen.

Klinische studies naar de invloed van obesitas op de farmacokinetiek in obese kinderen en de ontwikkeling van populatie farmacokinetiek modellen zijn daarom cruciaal om juiste geneesmiddeldoseringen vast te stellen. Doordat de analyse van de invloed van gewicht op de farmacokinetiek in obese kinderen en adolescenten is gecompliceerd door de onderlinge relatie tussen groei, leeftijd en obesitas³², is het van belang om onderscheid te maken tussen gewicht gerelateerd aan ontwikkeling en aan overgewicht. Vervolgens kan worden geanalyseerd hoe en in welke mate elk van deze covariaten de farmacokinetiek beïnvloeden. In Hoofdstuk 5 en 9 hebben we een 'excess weight' covariatenmodel opgesteld, waarbij lichaamsgewicht is verdeeld in gewicht gerelateerd aan ontwikkeling ($WT_{\text{voor leeftijd en lengte}}$) en overgewicht (WT_{excess}), die worden gedefinieerd door:

$$WT_{\text{voor leeftijd en lengte}} = BMI_{\text{zonder overgewicht}} \times \text{lengte}^2 \quad (\text{Vergelijking 1})$$

$$WT_{\text{excess}} = TBW - WT_{\text{voor leeftijd en lengte}} \quad (\text{Vergelijking 2})$$

Waarbij $BMI_{\text{zonder overgewicht}}$ wordt afgelezen uit een groeitabel met behulp van de leeftijd van het kind bij een BMI z score van 0³³. TBW is het totaal lichaamsgewicht van het kind.

Wanneer er een relatie is tussen klaring en $WT_{\text{voor leeftijd en lengte}}$, kan $WT_{\text{voor leeftijd en lengte}}$ allometrisch worden geschaald met een exponent van 0,75 (Vergelijking 3) zoals in het algemeen wordt gedaan bij schalen van volwassenen naar adolescenten²². Vervolgens kan de invloed van WT_{excess} op de klaring worden geschat door middel van een aparte functie (Vergelijking 4).

$$CL_{\text{non-obese adolescent}} = CL_{70 \text{ kg volwassene}} \times (WT_{\text{voor leeftijd en lengte}}/70)^{0,75} \quad (\text{Vergelijking 3})$$

$$CL_{(\text{obese}) \text{ adolescent}} = CL_{\text{non-obese adolescent}} + (Z \times WT_{\text{excess}}) \quad (\text{Vergelijking 4})$$

Waarbij $CL_{\text{non-obese adolescent}}$ de geschatte geneesmiddelklaring is van een adolescent zonder overgewicht, $CL_{70 \text{ kg volwassene}}$ is de typische populatie klaring van een volwassene die 70 kg weegt, $WT_{\text{voor leeftijd en lengte}}$ is het gewicht gerelateerd aan ontwikkeling voor adolescenten volgens Vergelijking 1 en 0,75 is de schalingsfactor voorgesteld door de FDA voor het schalen van de klaring voor (non-obese) adolescenten²². $CL_{(\text{obese}) \text{ adolescent}}$ is de geschatte individuele klaring van een (obese) adolescent; Z is de lineaire relatie tussen adolescenten zonder overgewicht ($CL_{\text{non-obese adolescent}}$) en de verandering in klaring met WT_{excess} .

Bovenstaand 'excess weight' covariatenmodel kan als voorbeeld worden gebruikt bij toekomstige analyses van data bij obese kinderen of adolescenten. Bij adolescenten kan het model worden versimpeld door $WT_{\text{voor leeftijd en lengte}}$ allometrisch te schalen met 0.75 (Vergelijking 3), terwijl deze benadering controversieel is bij jongere kinderen.

In Hoofdstuk 8 vonden we substantieel verlaagde paracetamol piek concentraties en concentratie tijd profielen in morbide obese patiënten in vergelijking met niet-obese patiënten (Figuur 6, Hoofdstuk 8), door de hogere totale klaring (toename in alle drie de metabole routes; glucuronidering, sulfatering en CYP2E1 oxidatie) en verdelingsvolume van paracetamol in morbide obese patiënten. Dit suggereert dat wanneer de concentraties voorspellend zijn voor het pijnstillend effect van paracetamol, paracetamol hoger gedoseerd moet worden bij morbide obese patiënten. Zoals bediscussieerd in Hoofdstuk 8, is het de vraag of na het verhogen van de dosering de eerdere en verhoogde vorming van de CYP2E1 metabolieten bijdragen aan de eventuele paracetamol levertoxiciteit bij de obese populatie. Wanneer de verschillende klaring waarden van Hoofdstuk 8 worden vergeleken, zijn de glucuronidering en sulfatering meer toegenomen dan de CYP2E1-gemedieerde klaring. Hierdoor is voor morbide obese patiënten het aandeel in glucuronidering en sulfatering in relatie tot de totale klaring groter dan in non-obese patiënten en het aandeel van de CYP2E1-gemedieerde klaring kleiner (Tabel 2, Hoofdstuk 8). Dit suggereert dat de fractie van de dosering die gemetaboliseerd wordt door het potentieel toxische CYP2E1 enigszins is verlaagd bij morbide obese patiënten. Wij veronderstellen dat niet de concentraties van de CYP2E1 metabolieten de

hepatotoxiciteit bepalen maar het gedeelte van de dosering dat gemetaboliseerd wordt door CYP2E1. Omdat morbide obese patiënten een licht verlaagde CYP2E1 fractie laten zien, zou het risico op leverschade, theoretisch, niet per se verhoogd hoeven te zijn voor morbide obese patiënten, ook al hebben deze patiënten een verhoogd CYP2E1 metabolisme.

Om gelijke paracetamol spiegels voor morbide obese patiënten ten opzichte van non-obese patiënten te kunnen behalen, moet een geïndividualiseerd doseerschema voor morbide obese patiënten worden onderzocht. Simulaties gebaseerd op de resultaten van Hoofdstuk 8 laten zien dat de standaard dosering, viermaal daags 1 gram, voldoende is voor morbide obese patiënten met een LBW < 65 kg, terwijl morbide obese patiënten met een LBW tussen de 65 en 95 kg 1,5 gram paracetamol per keer moeten krijgen en patiënten met een LBW ≥ 95 kg 2 gram paracetamol om gelijke paracetamol spiegels te behalen ten opzichte van non-obese patiënten (Figuur 2, Hoofdstuk 10). Lean body weight (LBW) is gebruikt als doseerparameter omdat LBW de meest voorspellende parameter was voor het beschrijven van de farmacokinetiek van paracetamol in Hoofdstuk 8.

Het voorgestelde geïndividualiseerde doseerschema zal moeten worden gevalideerd in een prospectieve studie met morbide obese patiënten met een viermaal daags doseerschema (elke 6 uur) gedurende drie dagen. In deze prospectieve studie zullen paracetamol, metaboliet concentraties (glucuronide, sulfaat, cysteïne en mercaptuurzuur), leverfunctie markers en nieuwe biomarkers van paracetamol levertoxiciteit (miRNA-122, HMGB1 en K18) gemeten moeten worden tot drie dagen na de laatste paracetamol gift (totaal 6 dagen). Deze studie zal inzicht verschaffen in de veiligheid van een hogere paracetamol dosering bij morbide obese patiënten.

Concluderend, met dit proefschrift hebben we een bijdrage geleverd aan de ontbrekende kennis ten aanzien van het ontwikkelen van wetenschappelijk onderbouwde doseringen in obese adolescenten en morbide obese volwassenen. De studies uit dit proefschrift laten zien dat data van morbide obese volwassenen niet zomaar geëxtrapoleerd kunnen worden naar obese kinderen door alleen rekening te houden met groei en ontwikkeling. Dit benadrukt het belang van de uitvoer van farmacokinetiek studies in zowel obese adolescenten als morbide obese volwassenen. Voor toekomstige farmacometrische analyses in kinderen en adolescenten, kan het opgestelde 'excess weight' covariatenmodel gebruikt worden om de invloed van obesitas op de farmacokinetiek in kinderen te onderzoeken, door lichaamsgewicht op te splitsen in gewicht gerelateerd aan ontwikkeling ($WT_{\text{voor leeftijd en lengte}}$) en overgewicht (WT_{excess}). Daarnaast kan deze benadering ook worden gebruikt voor het schalen van PK parameters van volwassenen naar (obese) kinderen. Uiteindelijk zullen deze inspanningen leiden tot wetenschappelijk onderbouwde doseerrichtlijnen voor morbide obese volwassenen en obese adolescenten.

REFERENCES

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81.
2. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013;138:103-41.
3. Krekels EH, van Hasselt JG, Tibboel D, Danhof M, Knibbe CA. Systematic evaluation of the descriptive and predictive performance of paediatric morphine population models. *Pharm Res* 2011;28:797-811.
4. Fuhr U, Jetter A, Kirchheiner J. Appropriate phenotyping procedures for drug metabolizing enzymes and transporters in humans and their simultaneous use in the "cocktail" approach. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:270-83.
5. Peters AM, Snelling HL, Glass DM, Bird NJ. Estimation of lean body mass in children. *Br J Anaesth* 2011;106:719-23.
6. Fazeli Farsani S, Souverein PC, Overbeek JA, et al. Long term trends in oral antidiabetic drug use among children and adolescents in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:294-303.
7. Clarke JD, Dzierlenga AL, Nelson NR, et al. Mechanism of Altered Metformin Distribution in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Diabetes* 2015;64:3305-13.
8. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22:820-7.
9. Goswami S, Yee SW, Stocker S, et al. Genetic variants in transcription factors are associated with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:370-9.
10. Yacovino LL, Aleksunes LM. Endocrine and metabolic regulation of renal drug transporters. *J Biochem Mol Toxicol* 2012;26:407-21.
11. van der Aa MP, Elst MA, van Mil EG, Knibbe CA, van der Vorst MM. METFORMIN: an efficacy, safety and pharmacokinetic study on the short-term and long-term use in obese children and adolescents - study protocol of a randomized controlled study. *Trials* 2014;15:207,6215-15-207.
12. Sanchez-Infantes D, Diaz M, Lopez-Bermejo A, Marcos MV, de Zegher F, Ibanez L. Pharmacokinetics of metformin in girls aged 9 years. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:735-8.
13. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:81-98.
14. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:8-19.
15. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker, J. N., Knibbe CA. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:277-304.
16. Vet NJ, Brussee JM, de Hoog M, et al. Inflammation and Organ Failure Severely Affect Midazolam Clearance in Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2016.
17. Carcillo JA, Doughty L, Kofos D, et al. Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2003;29:980-4.
18. Ince I, Knibbe CA, Danhof M, de Wildt SN. Developmental changes in the expression and function of cytochrome P450 3A isoforms: evidence from in vitro and in vivo investigations. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:333-45.
19. Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:125-34.

-
20. Momper JD, Mulugeta Y, Green DJ, et al. Adolescent dosing and labeling since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. *JAMA Pediatr* 2013;167:926-32.
 21. Mahmood I. Dosing in children: a critical review of the pharmacokinetic allometric scaling and modelling approaches in paediatric drug development and clinical settings. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:327-46.
 22. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology (ACPS-CP) meeting, Summary minutes and FDA transcript. March 14, 2012.
 23. Mulla H, Johnson TN. Dosing dilemmas in obese children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95:112-7.
 24. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. *Clin Ther* 2015;37:1897-923.
 25. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pharmacokinetics and drug dosing in obese children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010;15:94-109.
 26. Rowe S, Siegel D, Benjamin DK, Jr, Best Pharmaceuticals for Children Act - Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Gaps in Drug Dosing for Obese Children: A Systematic Review of Commonly Prescribed Emergency Care Medications. *Clin Ther* 2015;37:1924-32.
 27. Harskamp-van Ginkel MW, Hill KD, Becker K, et al. Drug Dosing and Pharmacokinetics in Children With Obesity: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2015;169:678-85.
 28. Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, et al. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care* 2011;34:1295-300.
 29. Brill MJ, van Rongen A, Houwink AP, et al. Midazolam pharmacokinetics in morbidly obese patients following semi-simultaneous oral and intravenous administration: a comparison with healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:931-41.
 30. Brill MJ, van Rongen A, van Dongen EP, et al. The Pharmacokinetics of the CYP3A Substrate Midazolam in Morbidly Obese Patients Before and One Year After Bariatric Surgery. *Pharm Res* 2015;32:3927-36.
 31. Brill M, Valitalo P, Darwich AS, et al. Semiphysiologically based pharmacokinetic model for midazolam and CYP3A mediated metabolite 1-OH-midazolam in morbidly obese and weight loss surgery patients. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2016;5:20-30.
 32. Knibbe CA, Brill MJ, van Rongen A, Diepstraten J, van der Graaf PH, Danhof M. Drug disposition in obesity: toward evidence-based dosing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:149-67.
 33. Centers for Disease Control and Prevention, Clinical Growth Charts. CDC. (Accessed December 14, 2014, at http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm).