



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Concepts and applications for evidence-based dosing in morbidly obese patients before and after weight loss surgery

Brill, Margreke Jantine Eltje

Citation

Brill, M. J. E. (2015, December 3). *Concepts and applications for evidence-based dosing in morbidly obese patients before and after weight loss surgery*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/36511>

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/1887/36511>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/36511> holds various files of this Leiden University dissertation

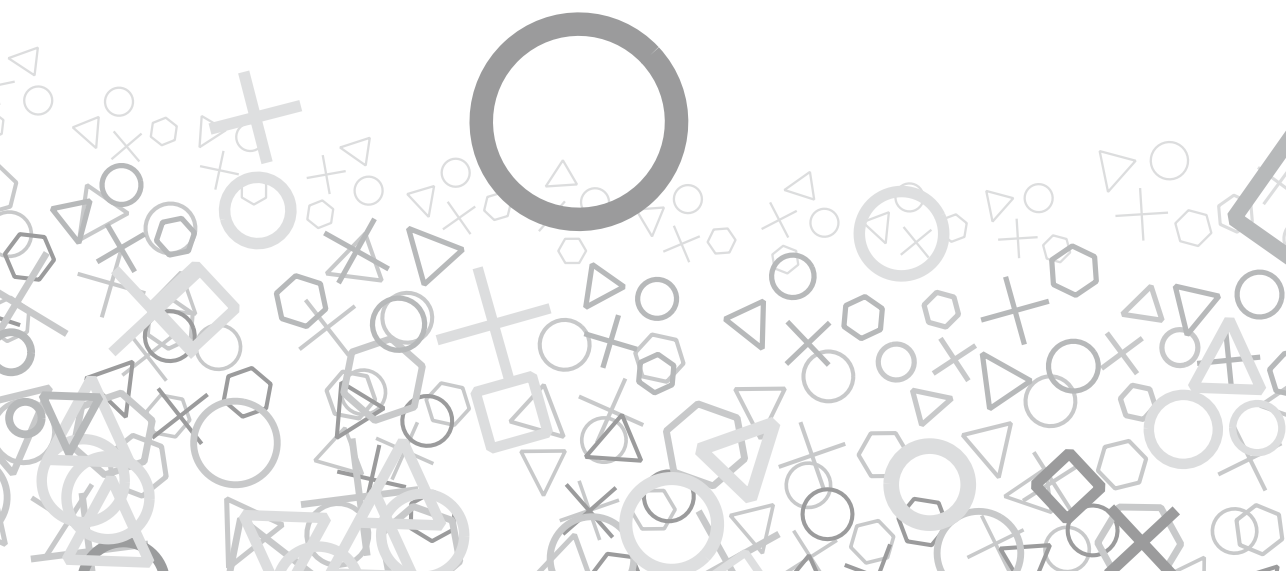
Author: Brill, Margreke

Title: Concepts and applications for evidence-based dosing in morbidly obese patients before and after weight loss surgery

Issue Date: 2015-12-03

CHAPTER 9

Nederlandse Samenvatting/Dutch Summary



CONCEPTEN EN TOEPASSINGEN VOOR HET DOSEREN VAN GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING IN MORBIDE OBESE PATIËNTEN VÓÓR EN NA EEN MAAGVERKLEININGSOPERATIE

ACHTERGROND EN INTRODUCTIE

In Nederland en wereldwijd is er een toename van mensen met obesitas of morbide obesitas (zeer ernstig overgewicht) ¹⁻². Obesitas wordt gedefinieerd als een body mass index (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 teweeg brengen in de samenstelling en functies van het lichaam. Deze veranderingen kunnen vervolgens van invloed zijn op twee processen die bepalend zijn voor de werking van geneesmiddelen: de farmacokinetiek (PK) en de farmacodynamiek (PD). De farmacokinetiek beschrijft de absorptie (opname), verdeling, metabolisme (afbraak) en uitscheiding van het geneesmiddel en daarmee het verloop van de geneesmiddelconcentratie in het lichaam over de tijd. De farmacodynamiek beschrijft het effect en werking van het geneesmiddel op het lichaam.

Doordat (morbide) obesitas de blootstelling (farmacokinetiek) en effecten (farmacodynamiek) van geneesmiddelen kunnen veranderen, wordt er mogelijk teveel of te weinig van een bepaald geneesmiddel toegediend wanneer de standaard dosering (voor niet-obese patiënten) wordt gebruikt. Om deze reden en het feit dat mensen met (morbide) obesitas een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van verschillende gerelateerde aandoeningen zoals kanker, diabetes type 2 en cardiovasculaire aandoeningen ³, zijn er voor obese en morbide obese patiënten doseeradviezen nodig die gebaseerd zijn op wetenschappelijk onderbouwing.

Op dit moment is de invloed van morbide obesitas op de absorptie, verdeling, metabolisme en uitscheiding (farmacokinetiek) van geneesmiddelen grotendeels onbekend. De studies die reeds zijn uitgevoerd en gepubliceerd, vonden met name plaats in mensen met overgewicht (BMI 25-30 kg/m²) en obese patiënten (BMI 30-40 kg/m²), waardoor er een sterke behoefte is aan farmacokinetiek onderzoek in morbide obese patiënten. Uiteindelijk zal ook de invloed van morbide obesitas op de farmacokinetiek-farmacodynamiek (PK-PD) relatie bestudeerd moeten worden om de juiste geneesmiddeldosering in deze populatie te bepalen.

Door de toename van morbide obesitas, neemt ook het aantal bariatrische (gewichtsreducerende) operaties toe ⁴. Een bariatrische operatie, of ook wel een maagverkleining genoemd, wordt beschouwd als de meest effectieve behandeling van morbide obesi-

tas⁵⁻⁶. Deze operatieve ingreep resulteert onder andere in langdurig gewichtverlies, het verdwijnen van diabetes type 2 en langere overleving⁶⁻⁷. Er worden veel verschillende typen maagverkleiningsoperatie uitgevoerd, waarvan de Roux- and Y gastric bypass en de sleeve gastrectomy de meest voorkomende zijn (circa 75% wereldwijd⁴). Bij een Roux- and Y gastric bypass wordt de maag tot de grootte van ongeveer een ei gereduceerd en het eerste deel van de dunne darm (75-150 cm) wordt omgelegd. Bij een gastric sleeve operatie wordt de maag tot een buis gereduceerd, maar vindt er geen omlegging van de darm plaats⁸⁻⁹. Voor artsen en apothekers roept deze steeds groter wordende groep bariatrische patiënten veel vragen en onduidelijkheid op omtrent veilige en effectieve geneesmiddeltherapie, aangezien deze typen operatie van sterke invloed kunnen zijn op de farmacokinetiek van een geneesmiddelen. Immers, de operaties hebben zowel een aanpassing van het maag-darmkanaal als een groot gewichtverlies tot gevolg. Gemiddeld verliest iemand na een maagverkleiningsoperatie 32% van zijn totale lichaamsgewicht binnen 0,5-2 jaar na de ingreep⁶. Om deze redenen is er een sterke vraag naar informatie over de veranderingen in de farmacokinetiek en –dynamiek van geneesmiddelen en naar wetenschappelijk onderbouwde doseeradviezen bij patiënten met een maagverkleining.

Als een eerste stap in de richting van wetenschappelijk onderbouwde doseeradviezen voor mensen met (morbide) obesitas, wordt in **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift een overzicht gepresenteerd van alle gerapporteerde farmacokinetiek studies in zowel (morbide) obese als niet-obese individuen. Deze studies zijn gesorteerd per afbraak (metabole) of eliminatie route van het onderzochte geneesmiddel¹⁰. Dit overzicht laat zien dat de invloed van obesitas op de klaring (uitscheidingssnelheid, CL) van een geneesmiddel, afhangt van de belangrijkste afbraak of eliminatie route die betrokken is bij de uitscheiding van dat geneesmiddel. Geneesmiddelen die bijvoorbeeld via het enzym systeem Cytochroom P450 3A (CYP3A) worden gemetaboliseerd hebben een lagere orale klaring (CL/F) in obese individuen. Echter, geneesmiddelen die bijvoorbeeld door uridine diphosfaat glucuronosyltransferase (UGT), glomerulaire filtratie of het CYP2E1 systeem afgebroken of uitgescheiden worden hebben juist een hogere geneesmiddelklaring in obese individuen dan in niet- obese individuen.

In **Hoofdstuk 3** wordt een overzicht gegeven van de invloed van obesitas op de orale absorptie (opname), verdeling, en klaring (afbraak en/of uitscheiding) van een geneesmiddel en worden aanwijzingen voor toekomstig onderzoek op dit gebied samengevat¹¹. Dit hoofdstuk wijst op het feit dat het verdelingsvolume van een geneesmiddel zeer sterk beïnvloed kan worden door (morbide) obesitas, waarbij de grootte en richting van verandering met toenemende obesitas niet goed te voorspellen is op basis van alleen de lipofiliciteit (mate van vetoplosbaarheid) van een geneesmiddel. In vergelijking met de invloed van (morbide) obesitas op het verdelingsvolume, lijkt het

erop dat de invloed van (morbide) obesitas op de klaring van een geneesmiddel kleiner is en voorspelbaar per metabole of eliminatie route (zie Hoofdstuk 2). Tenslotte wordt uit Hoofdstuk 3 duidelijk dat er weinig bekend is over de invloed van (morbide) obesitas op de orale absorptie snelheid (K_a) en de biologische beschikbaarheid (F) van geneesmiddelen, terwijl een beperkt aantal studies laat zien dat de orale absorptie mogelijk veranderd is.

Gezien het tekort aan kennis over orale absorptie, verdeling en klaring van geneesmiddelen in morbide obese patiënten en patiënten na een bariatrische operatie en het gebrek aan wetenschappelijk onderbouwde doseeradviezen voor deze patiëntengroepen, hebben wij in dit proefschrift twee verschillende geneesmiddelen bestudeerd in deze patiëntengroepen. Ten eerste hebben we de onderhuidse weefselpenetratie van cefazoline in morbide obese patiënten tijdens een bariatrische ingreep onderzocht. Ten tweede hebben we de invloed van zowel morbide obesitas als een bariatrische ingreep op de farmacokinetiek van het geneesmiddel midazolam, dat via het CYP3A enzym systeem wordt gemetaboliseerd, onderzocht na orale en intraveneuze toediening.

De geneesmiddelconcentratie-tijd gegevens uit deze onderzoeken werden geanalyseerd met populatie farmacokinetiek modellen (met behulp van het software programma NONMEM¹²⁾¹³. Met deze analyse methode kunnen op basis van de gezamenlijke concentratie-tijd gegevens de farmacokinetische parameters (K_a , F, V, CL) geschat worden. Daarbij kan een inschatting van de interindividuele variabiliteit per parameter gemaakt worden, waardoor de invloed van covariaten, zoals bijvoorbeeld lichaamsgewicht, mate van obesitas, etc., op elk van de farmacokinetiek parameters bepaald kunnen worden.

INVLOED VAN MORBIDE OBESITAS OP DE FARMACOKINETIEK VAN CEFAZOLINE

Het geneesmiddel cefazoline is een eerste generatie cefalosporine antibioticum dat wordt gebruikt bij veel verschillende operaties, waaronder bariatrische ingrepen, om ontsteking (infectie) van operatiewonden te voorkomen¹⁴. Cefazoline wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en actieve tubulaire excretie in de nieren¹⁵.

Onderzoek toont aan dat morbide obese patiënten meer wondinfecties krijgen na een operatie, terwijl de cefazoline concentraties in het bloedplasma adequate spiegels lijken te bereiken¹⁶⁻¹⁷. Of cefazoline ook adequate spiegels bereikt op de plek van werking is onduidelijk. De plek van werking is in dit geval de interstitiële vloeistof (ISF) van het onderhuidse vetweefsel rondom de operatiewondjes (buik). Om dit in kaart te brengen, stelden we ons in **Hoofdstuk 4** als doel om ongebonden cefazoline concentraties in het ISF van het onderhuidse vetweefsel van morbide obese patiënten en niet-obese

patiënten te meten en te vergelijken. De resultaten werden gebruikt om de invloed van morbide obesitas op de farmacokinetiek van cefazoline in het onderhuidse vetweefsel te kwantificeren, waarbij rekening werd gehouden met de eiwitbinding van cefazoline¹⁸.

Na intraveneuze toediening van 2 gram cefazoline werden bloedplasma monsters verzameld en werden totaal en ongebonden cefazoline concentraties gemeten in 9 morbide obese patiënten (141 ± 22 kg, 107-175 kg) en 7 niet-obese patiënten (86 ± 13 kg, 72-109 kg). Met behulp van klinische microdialyse werd ongebonden cefazoline in het ISF van het onderhuidse vetweefsel van de buik verzameld tot 4 uur na de intraveneuze toediening van cefazoline. Er werd gevonden dat de onderhuidse weefselpenetratie van ongebonden cefazoline, aangeduid als de ratio van de oppervlakte onder de ongebonden concentratie-tijd curven (AUCs), $fAUC_{\text{weefsel}}/fAUC_{\text{plasma}}$, lager was in morbide obese patiënten in vergelijking met niet-obese patiënten (0.70 (0.67-0.83) versus 1.02 (0.85-1.41), $p < 0.05$).

De cefazoline concentraties in plasma en onderhuids weefsel over de tijd werden het best beschreven met behulp van een twee-compartimenten populatie farmacokinetiek model met verzadigbare eiwitbinding. De analyse van de invloed van covariaten wees uit dat het centrale verdelingsvolume lineair toenam met lichaamsgewicht en dat de cefazoline verdeling van het centrale naar het onderhuidse weefsel afnam met toenemend lichaamsgewicht op een non-lineaire wijze. Op basis van dit populatie farmacokinetiek model werden Monte Carlo simulaties uitgevoerd. Deze simulaties lieten zien dat een cefazoline dosis van 2 gram (toegediend vóór de operatie) tot en met 240 minuten na toediening voldoende is om ontsteking van operatiewondjes door pathogenen, voor welke een minimale inhibitoire concentratie (MIC) van 1 mg/L gelden (Nederland), te voorkomen. Het percentage morbide obese patiënten die gedurende 240 minuten onderhuidse ongebonden cefazoline concentraties boven hogere MIC waarden (bijvoorbeeld 2 of 4 mg/L) halen, nam sterk af in vergelijking met niet-obese patiënten (Tabel 3 en Figuur 4 van Hoofdstuk 4).

Op basis van deze studie kan worden geconcludeerd dat de verdeling van cefazoline naar het onderhuidse vetweefsel in morbide obese patiënten is afgenomen in vergelijking met niet-obese patiënten, dat de weefselpenetratie van cefazoline afneemt met toenemend gewicht en dat er aanpassingen in de dosering nodig zijn voor morbide obese patiënten (zie het doseeradvies voor cefazoline in Appendix I).

INVLOED VAN MORBIDE OBESITAS EN EEN MAAGVERKLEININGSOPERATIE OP DE FARMACOKINETIEK VAN HET CYP3A SUBSTRAAT MIDAZOLAM

Het literatuuroverzicht van Hoofdstuk 2 geeft aan dat CYP3A gemedieerde klaring mogelijk lager is in individuen met (morbide) obesitas. Om dit nader te onderzoeken,

had **Hoofdstuk 5** tot doel om de farmacokinetiek van midazolam in morbide obese patiënten versus niet-obese gezonde vrijwilligers na orale en intraveneuze toediening te onderzoeken ¹⁹.

Midazolam is een veelgebruikt geneesmiddel voor sedatie bij korte ingrepen of op de intensive care afdeling. Het wordt voor het overgrote deel door het CYP3A enzym in 1-OH-midazolam omgezet en wordt om deze reden als 'probe substraat' voor de activiteit van het CYP3A enzym systeem beschouwd ²⁰. Het CYP3A enzym bevindt zich zowel in de lever als in de darmwand waardoor het bij zowel de klaring (via de lever) als de orale biologische beschikbaarheid (via de darmwand) van midazolam betrokken is.

In deze klinische studie namen 20 morbide obese patiënten met een gemiddeld lichaamsgewicht van 144 kg (minimum - maximum, 112–186 kg) en een gemiddeld BMI van 47 kg/m² (minimum - maximum, 40–68 kg/m²) deel. Alle patiënten kregen 7,5 mg orale midazolam dosis en een 5 mg intraveneuze dosis toegediend met een interval van 159 ± 67 minuten. Daarbij was er data van 12 gezonde vrijwilligers beschikbaar voor een gezamenlijke populatie farmacokinetiek analyse met behulp van NONMEM. Het uiteindelijke populatie farmacokinetiek model liet zien dat er geen verschil is in de klaring (CL) van midazolam in morbide obese patiënten versus gezonde vrijwilligers (0.36 (4 %) L/min), terwijl de orale biologische beschikbaarheid (F) hoger was in morbide obese patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers (60 % (13 %) versus 28 % (7 %), p<0.001). Verder toonde deze studie aan dat de centrale en perifere verdelingsvolumes van midazolam substantieel toenamen met lichaamsgewicht (beide p<0.001).

Op basis van deze resultaten, kan worden geconcludeerd dat midazolam klaring onveranderd is in morbide obese patiënten, terwijl de orale biologische beschikbaarheid is verhoogd. Vanwege de grote toename van het verdelingsvolume van midazolam in morbide obese patiënten, moet er rekening worden gehouden met een aanpassing van de intraveneuze toediening van midazolam (zie het doseeradvies in Appendix I). Toekomstig onderzoek moet aantonen welke fysiologische veranderingen in de lever en darm bijdragen aan onze observaties ten aanzien van, respectievelijk, de onveranderde klaring en verhoogde biologische beschikbaarheid van CYP3A substraat midazolam in morbide obese patiënten.

Naast de invloed van morbide obesitas op de farmacokinetiek van het CYP3A substraat midazolam, is de invloed van een bariatrische operatie, en het daarmee gepaard gaande verlies in lichaamsgewicht, onderzocht. Voor dit doel zijn de morbide obese patiënten uit de studie van Hoofdstuk 5 één jaar nu hun bariatrische ingreep uitgenodigd om deel te nemen aan het tweede deel van het onderzoek. De uitkomsten van dit tweede deel zijn gerapporteerd in **Hoofdstuk 6** ²¹.

Van de 20 morbide obese patiënten (144 ± 22 kg), die deelnamen aan de studie in Hoofdstuk 5, namen 18 patiënten (gemiddeld gewichtsverlies van 45 ± 10 kg) opnieuw

deel aan het onderzoek één jaar na de operatie. De patiënten kregen opnieuw een 7,5 mg tablet midazolam en een 5 mg intraveneuze dosis toegediend met een interval van gemiddeld 160 ± 48 minuten. Met behulp van populatie farmacokinetiek modelleren werd gevonden dat de plasmaklaring (CL) van midazolam een jaar naar de bariatrische operatie, hoger was in vergelijking met ervoor (0.65 (7%) versus 0.39 (11%) L/min, respectievelijk, $p < 0.01$). Verder werd gevonden dat de gemiddelde orale opname duur (orale absorptie) van midazolam sneller was na een bariatrische operatie (23 (20%) versus 51 (15%) minuten, $p < 0.01$) en dat de orale biologische beschikbaarheid (F) onveranderd was (0.54 (9%)) in vergelijking met vóór de operatie. Het centrale en perifere verdelingsvolume van midazolam waren over het algemeen lager in patiënten na een bariatrische ingreep dan vóór de ingreep ($p < 0.05$).

Uit deze studie kan geconcludeerd worden dat patiënten na een bariatrische ingreep een 1,7 keer verhoogde midazolam klaring (CL) hebben in vergelijking met vóór de ingreep. Dit kan mogelijk verklaard worden door een toename van activiteit van het CYP3A enzym systeem en/of een verbetering van de lever doorbloeding. Verder kan worden geconcludeerd dat hoewel de orale opname duur sneller was, de biologische beschikbaarheid (F) van midazolam onveranderd was na een bariatrische ingreep. Deze laatste uitkomst in combinatie met een verhoogde klaring (CL) wijst mogelijk op een verhoging van de fractie van de midazolam dosis die ontsnapt aan het CYP3A metabolisme in de darmwand (F_G).

Op basis van de uitkomsten van Hoofdstuk 6 wordt verondersteld dat de fractie van de midazolam dosis die ontsnapt aan het CYP3A metabolisme in de darmwand (F_G) verhoogd is in patiënten na een bariatrische operatie in vergelijking met morbide obese patiënten vóór een dergelijke operatie. Kennis omtrent de precieze invloed van een bariatrische ingreep op de CYP3A activiteit in de lever en darmwand (en dus op de fractie van een geneesmiddel dat ontsnapt aan het lever (F_H) en darmwand metabolisme (F_G), respectievelijk) kan van grote waarde zijn voor andere geneesmiddelen, aangezien ongeveer 30% van alle geneesmiddelen via het CYP3A enzym systeem worden gemetaboliseerd²². Om deze reden hadden we in **Hoofdstuk 7** het doel om de farmacokinetiek van zowel midazolam als zijn CYP3A metaboliet, 1-OH-midazolam, na orale en intraveneuze toediening te beschrijven in morbide obese patiënten vóór en na een bariatrische operatie²³.

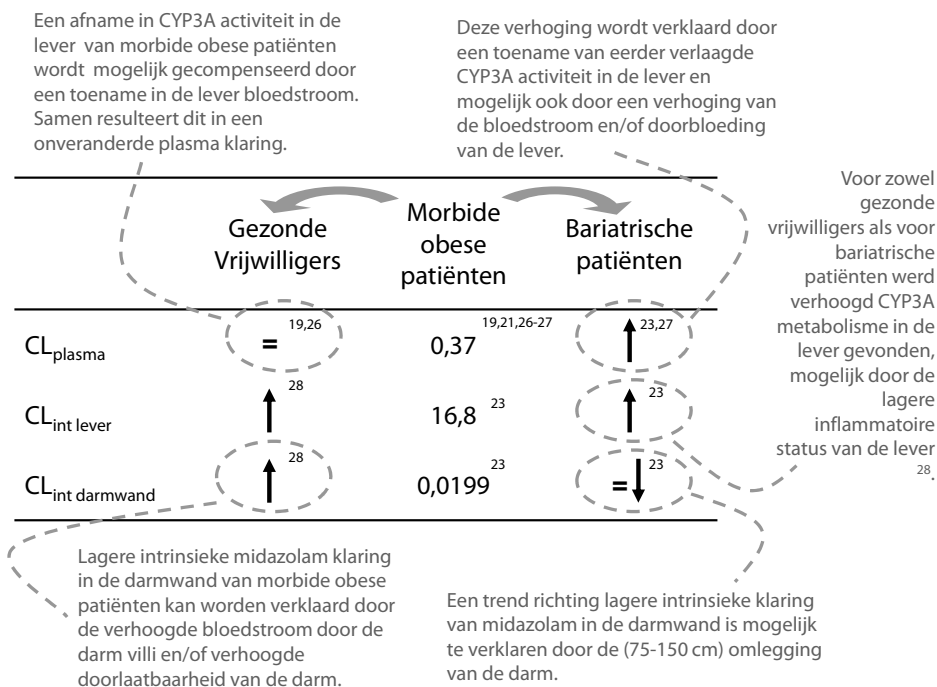
Voor deze studie werd een semi-fysiologisch gebaseerd farmacokinetiek (semi-PBPK) model toegepast. In dit model werd met het CYP3A omzetting van midazolam naar 1-OH-midazolam in zowel de darmwand als in de lever rekening gehouden. Met het semi-PBPK model werd gevonden dat intrinsieke leverklaring ($CL_{\text{int lever}}$) in patiënten na een bariatrische ingreep 1,5 keer hoger is in vergelijking met morbide obese patiënten vóór de operatie ($p < 0.01$). Dit leidt tot een lagere F_H van midazolam voor bariatrische

patiënten. Daarentegen liet de intrinsieke midazolam klaring in de darmwand ($CL_{int \text{ darmwand}}$) een trend van lagere waarden zien in bariatrische patiënten in vergelijking met morbide obese patiënten. Hoewel vermeld moet worden dat de $CL_{int \text{ darmwand}}$ voor beide groepen erg laag was. Deze lage $CL_{int \text{ darmwand}}$ waarden resulteerden in F_G waarden van bijna 1 voor beide patiënten groepen, terwijl met name de morbide obese patiënten grote inter-individuele variabiliteit lieten zien.

De resultaten van dit model zijn vervolgens gebruikt om inzicht te krijgen in hoeverre deze uitkomsten ook van toepassing zijn op andere CYP3A substraat geneesmiddelen met behulp van simulaties met het software pakket SimCYP²⁴. In de morbide obese patiënten populatie van het software pakket SimCYP werd de CYP3A hoeveelheid in de lever 1,5 vergroot, om de gevonden 1,5 keer verhoogde intrinsieke midazolam leverklaring na te bootsen. Voor de CYP3A substraten ciclosporine, alprazolam en triazolam (alle drie met een lage lever extractie ratio) resulteerde dit in een verhoging van de plasmaklaring tussen de 1,30-1,41. Voor midazolam (met een middelmatig lever extractie ratio geneesmiddel) resulteerde deze verhoging in slechts een 1,22 keer toename van de plasmaklaring. Deze factor van 1,22 is lager dan de 1,7 keer verhoogde plasma klaring welke we vonden in Hoofdstuk 6. Dit kan verklaard worden door het feit dat de klaring van midazolam niet alleen door de activiteit van het CYP3A enzym systeem in de lever wordt bepaald, maar ook door een ander proces (bijvoorbeeld de mate van bloedstroom door de lever).

De resultaten van Hoofdstuk 7 in combinatie met de uitkomsten van Hoofdstuk 5 en 6 zijn samengevat in Figuur 1. In dit figuur worden de midazolam plasma klaring (CL_{plasma}) en de intrinsieke bloedklaringen van de lever ($CL_{int \text{ lever}}$) en de darmwand ($CL_{int \text{ darmwand}}$) van morbide obese patiënten (middelste kolom) vergeleken met die van gezonde vrijwilligers (linker kolom) en patiënten één jaar na een bariatrische operatie (rechter kolom). Het figuur laat zien dat de verhoging van de midazolam plasma klaring (CL_{plasma}) na een bariatrische operatie niet alleen verklaard wordt door een normalisatie van de eerder verlaagde CYP3A activiteit in de lever (vanwege morbide obesitas), maar dat er ook een niet-CYP3A gerelateerd proces bijdraagt aan deze verhoging in de midazolam plasma klaring (Hoofdstuk 6)²⁵. Dit andere proces zou een verhoogde bloedstroom door de lever (Q_H) of verhoogde doorbloeding van de lever kunnen zijn. Een verhoogde lever bloedstroom in morbide obese patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers kan mogelijk ook de gelijke midazolam plasma klaring in deze beide groepen verklaren (Hoofdstuk 5 en Figuur 1)¹⁹.

Op basis van de studie in Hoofdstuk 7 kan worden geconcludeerd dat een semi-PBPK model midazolam en 1-OH-midazolam concentraties over de tijd adequaat kan beschrijven na zowel orale als intraveneuze dosis. Met behulp van dit model werd aangetoond dat in bariatrische patiënten de intrinsieke metabole CYP3A capaciteit van de lever hoger is dan in morbide obese patiënten vóór de operatie. De CYP3A capaciteit van de darmwand, daarentegen, liet in bariatrische patiënten een trend van lagere waarden zien, mogelijk door de 75-150 cm omlegging van het eerste deel van de darm.



Figuur 1 Een overzicht van de resultaten van midazolam plasmaklaring (CL_{plasma} (L/min)), intrinsieke bloedklaring in de darmwand ($CL_{\text{int darmwand}}$ (L/min)) en intrinsieke bloedklaring in de lever ($CL_{\text{int lever}}$ (L/min)) in morbide obese patiënten in vergelijking met (niet-obese) gezonde vrijwilligers en bariatrische patiënten. Dit zijn de resultaten uit Hoofdstuk 5, 6 en 7²⁶⁻²⁸. De grijze pijlen geven de richting van vergelijking aan.

PERSPECTIEVEN EN CONCLUSIES

In dit proefschrift zijn twee geneesmiddelen bestudeerd in morbide obese patiënten en patiënten na een bariatrische operatie door middel van de uitvoer van adequate klinische studies. Deze studies hebben geleid tot wetenschappelijk onderbouwde doseeradviezen voor cefazoline en midazolam in deze patiëntengroepen (zie Appendix I).

Het zal zeer tijdrovend en kostbaar zijn om op deze wijze voor elk geneesmiddel afzonderlijk wetenschappelijk onderbouwde doseeradviezen te ontwikkelen. Daarom is het een interessante vraag hoe we dit proces kunnen versnellen. Een methode is om te inventariseren of de farmacokinetiek modellen die we per geneesmiddel hebben ontwikkeld, informatie bevatten die specifiek is voor de onderzochte populatie, zogenaamde systeem specifieke informatie (bijvoorbeeld een veranderde CYP3A activiteit in de lever in patiënten met toenemende obesitas). Dergelijk systeem specifieke informatie kan vervolgens gebruikt worden voor het voorspellen van de farmacokinetiek voor andere (nog niet onderzochte) geneesmiddelen (die bijvoorbeeld ook via het CYP3A enzym systeem worden afgebroken). Dit concept werd reeds eerder onderzocht en toegepast

voor UGT2B7 glucuronidering en renale (nier) klaring in kinderen²⁹⁻³⁵. In Hoofdstuk 2 hebben we voor obese patiënten geprobeerd eenzelfde aanpak toe te passen met behulp van een literatuuroverzicht. Dit overzicht wijst inderdaad op coherente trends qua invloed van obesitas per metabole of eliminatie route.

In dit proefschrift vonden we geen invloed van lichaamsgewicht op de klaring van cefazoline (Hoofdstuk 4), wat voornamelijk via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire excretie in de nieren wordt uitgescheiden^{15, 18}. Deze bevindingen komen overeen met de algemene trend voor glomerulaire filtratie uit het literatuuroverzicht van Hoofdstuk 2, waarin glomerulaire filtratie een kleine verhoging of geen verandering laat zien onder invloed van obesitas.

Wat betreft midazolam suggereert het overzicht van Hoofdstuk 2 dat het geneesmiddelmetabolisme via CYP3A in de lever is verlaagd in patiënten met obesitas. Dit is met name gebaseerd op de orale klaring waarden (CL/F) van CYP3A geneesmiddelen gevonden uit eerdere studies in obese versus niet-obese patiënten. In de studie van Hoofdstuk 5 met het CYP3A substraat midazolam, vonden we geen verschil in midazolam klaring (CL) tussen morbide obese patiënten en gezonde vrijwilligers, maar wel een hogere biologische beschikbaarheid (F) in morbide obese patiënten (60 versus 28% respectievelijk). Dit resulteert dus inderdaad in een sterk afgenomen orale klaring (CL/F) van midazolam in morbide obese patiënten, zoals gesuggereerd in het overzicht van Hoofdstuk 2. Onze resultaten komen overeen met eerder studies en dus kunnen we stellen dat uitkomsten voor één geneesmiddel voorspellend lijken te zijn voor andere geneesmiddelen die dezelfde klaring route hebben (zie ook Hoofdstuk 7).

In tegenstelling tot de resultaten voor klaring (CL), werd er een sterke invloed van lichaamsgewicht gevonden op het verdelingsvolume (V) van cefazoline en midazolam (Hoofdstuk 4 en 5) in morbide obese patiënten. Om de invloed van obesitas op het verdelingsvolume van een geneesmiddel beter op voorhand te kunnen voorspellen, lijken fysiologische gebaseerde farmacokinetiek modellen van grote waarde te kunnen zijn. In fysiologische gebaseerde farmacokinetiek (PBPK) modellen wordt rekening gehouden met de eigenschappen van een geneesmiddel (o.a. log D, eiwitbinding, weefsel partitie coëfficiënten, etc.) en die van het systeem (bijvoorbeeld de bloedstroom door de organen en de organengroottes in het lichaam van een morbide obese patiënt). Op dit moment zijn er verschillende software pakketten beschikbaar met dergelijke PBPK modellen, onder andere SimCYP^{24, 36}, en de voorspellende waarde van deze modellen op het gebied van het verdelingsvolume in morbide obese patiënten dient onderzocht te worden. Dergelijk concepten en PBPK modellen kunnen ook worden toegepast voor patiënten die een bariatrische operatie hebben ondergaan. Hoewel er al enkele stappen in deze richting zijn gemaakt³⁷ is er nog een groot tekort aan kennis en informatie rondom deze patiënten. Daarom zal deze integrale aanpak in nauwe samenwerking moeten plaatsvinden met groepen die klinische studies in morbide obese patiënten en

bariatrische patiënten uitvoeren. Op die manier kunnen de PBPK modellen van meer informatie worden voorzien, waardoor het voorspellend vermogen van deze modellen wordt verbeterd.

In de toekomst blijft het uitvoeren van klinische studies naar geneesmiddeldoseringen in morbide obese patiënten en bariatrische patiënten dus essentieel. Op basis van onder andere onze ervaringen met de verschillende onderzoeken in dit proefschrift komen we tot een aantal adviezen voor toekomstige klinische studies in morbide obese en bariatrische patiënten.

Ten eerste is het belangrijk dat er naast geneesmiddel concentraties (farmacokinetiek) ook gegevens over klinische effecten (farmacodynamiek) worden verzameld. Ten tweede adviseren we de fysiologische eigenschappen in kaart te brengen van zowel obese als bariatrische patiënten (hartminuut volume, bloedstromen door organen, etc.), zodat PBPK modellen kunnen worden verbeterd. Ten derde adviseren we om, indien mogelijk, de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een geneesmiddel na zowel orale als intraveneuze toediening te bestuderen. Daardoor kunnen de klaring (CL), het verdelingsvolume (V) en de biologische beschikbaarheid (F) van een geneesmiddel onafhankelijk van elkaar bepaald worden waardoor deze gegevens mogelijk ook voor andere geneesmiddelen kunnen worden gebruikt. Tenslotte adviseren we om in nieuwe studies in obese patiënten te streven naar een zo groot mogelijke variatie aan patiënten van overgewicht (BMI>25) tot en met super obesitas (BMI> 60) en, in het geval van bariatrische patiënten, een zo groot mogelijke variatie in tijd na operatie (>1 maand - >10 jaar) en type bariatrische operatie. Op deze manier zal de relatie tussen een covariaat, zoals lichaamsgewicht, 'mate van obesitas' of 'type bariatrische ingreep', op bijvoorbeeld het verdelingsvolume van een geneesmiddel beter in kaart kunnen worden gebracht. Op basis van deze concepten verwachten we sneller te komen tot wetenschappelijk onderbouwde doseeradviezen voor alle geneesmiddelen voor obese en bariatrische patiënten.

Kortom, de meest efficiënte weg naar wetenschappelijk onderbouwde doseeradviezen in morbide obese patiënten en patiënten na een bariatrische operatie is om goed opgezette klinische studies uit te voeren waarin wordt onderzocht of systeem specifieke eigenschappen van de populatie kunnen worden afgeleid. Vervolgens moet worden bestudeerd of deze systeem specifieke gegevens de invloed van morbide obesitas en een bariatrische operatie op andere geneesmiddelen kan voorspellen.

Om dit doel te bereiken dienen er klinische studies worden uitgevoerd met een wijd bereik aan patiënten: van overgewicht (BMI>25 kg/m²) tot en met super obesitas (BMI 100+ kg/m²) en, in het geval van bariatrische patiënten, verschillende typen bariatrische ingrepen en verschillende periodes na een ingreep. Verder is het belangrijk dat er binnen deze klinische onderzoeken geneesmiddelconcentraties over de tijd (farmacokine-

tiek), klinische effecten (farmacodynamiek) en fysiologische parameters (bijvoorbeeld bloedstromen door organen, eiwit binding, etc.) worden gemeten. Tenslotte dienen er PBPK(-PD) modellen ontwikkeld te worden welke in staat zijn om de farmacokinetiek en fysiologische gegevens, en mogelijk ook de farmacodynamische gegevens te integreren. Dergelijke geïntegreerde modellen zullen de voorspelling van de invloed van (morbide) obesitas en bariatrische operatie op nog niet bestudeerde geneesmiddelen verbeteren en versnellen. Met dit proefschrift hopen we een bijdrage te hebben geleverd aan dit relevante onderwerp.

REFERENTIES

1. IOTF. International Obesity Taskforce. In.
2. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med* 2012;42:563-70.
3. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
4. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2013;23:427-36.
5. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
6. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
7. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014; 311:2297-304.
8. Kral JG, Naslund E. Surgical treatment of obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:574-83.
9. Baltasar A, Serra C, Perez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. *Obes Surg* 2005;15:1124-8.
10. 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: 277-304.
11. 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.
12. Beal S, Sheiner LB, Boeckmann A, Bauer RJ. NONMEM User's Guides. (1988-2011) Ellicott City, MD, USA; 2011.
13. Bonate PL. Recommended reading in population pharmacokinetic pharmacodynamics. *AAPS J* 2005;7:E363-73.
14. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, al. e. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013;70:195-283.
15. Nightingale CH, Greene DS, Quintiliani R. Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. *J Pharm Sci* 1975;64:1899-926.
16. van Kralingen S, Taks M, Diepstraten J, et al. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:985-92.
17. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006;6:438-46.
18. Brill MJ, Houwink AP, Schmidt S, et al. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:715-23.
19. 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.
20. Streetman DS, Bertino JS, Jr., Nafziger AN. Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of in-vivo cytochrome P450 phenotyping probes. *Pharmacogenetics* 2000;10:187-216.
21. 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; Accepted for publication.

22. 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.
23. Brill MJ, Valitalo PA, Darwich AS, et al. A semi-physiologically based pharmacokinetic model for midazolam and CYP3A mediated metabolite 1-OH-midazolam in morbidly obese and weight loss surgery patients. In preparation.
24. Jamei M, Marciniak S, Feng K, Barnett A, Tucker G, Rostami-Hodjegan A. The Simcyp population-based ADME simulator. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5:211-23.
25. 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.
26. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984;61:27-35.
27. Tandra S, Chalasani N, Jones DR, Mattar S, Hall SD, Vuppalaanchi R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the Roux-en-Y gastric bypass recipients. *Ann Surg* 2013;258:262-9.
28. Frechen S, Junge L, Saari TI, et al. A semiphysiological population pharmacokinetic model for dynamic inhibition of liver and gut wall cytochrome P450 3A by voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:763-81.
29. Krekels EHJ. Size Does Matter Drug Glucuronidation in Children. Enschede: Leiden University; 2012.
30. De Cock RFW. Towards a System-Based Pharmacology Approach to Predict Developmental Changes in Renal Drug Clearance in Children. Amsterdam: Leiden University; 2014.
31. De Cock RF, Allegaert K, Sherwin CM, et al. A neonatal amikacin covariate model can be used to predict ontogeny of other drugs eliminated through glomerular filtration in neonates. *Pharm Res* 2014;31:754-67.
32. Krekels EHJ, Johnson TN, den Hoedt SM, et al. From pediatric covariate model to semi-physiological function for maturation: Part II – Sensitivity to physiological and physicochemical properties. *CPT:PSP* 2012;Epub online 26/10/2012.
33. Krekels EHJ, Neely M, Panoilia E, et al. From pediatric covariate model to semi-physiological function for maturation: Part I - Extrapolation of a covariate model from morphine to zidovudine. . *CPT:PSP* 2012;Epub online 26/10/2012.
34. Valitalo PA, van den Anker JN, Allegaert K, et al. Novel model-based dosing guidelines for gentamicin and tobramycin in preterm and term neonates. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2074-7.
35. De Cock RF, Allegaert K, Brussee JM, et al. Simultaneous pharmacokinetic modeling of gentamicin, tobramycin and vancomycin clearance from neonates to adults: towards a semi-physiological function for maturation in glomerular filtration. *Pharm Res* 2014;31:2643-54.
36. Physiologically based pharmacokinetic modelling. In: Wikipedia - The Free Encyclopedia.
37. Darwich AS, Pade D, Rowland-Yeo K, et al. Evaluation of an In Silico PBPK Post-Bariatric Surgery Model through Simulating Oral Drug Bioavailability of Atorvastatin and Cyclosporine. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013;2:e47.

