Universiteit Leiden
The Netherlands

Shaping the pharmacokinetic landscape for renally cleared antibiotics in obesity: Studies in adults, adolescents and children

Smit, C.

Citation
Smit, C. (2021, March 11). *Shaping the pharmacokinetic landscape for renally cleared antibiotics in obesity: Studies in adults, adolescents and children*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3147351

Version:	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/1887/3147351

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

Cover Page

Universiteit Leiden

The handle http://hdl.handle.net/1887/3147351 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Smit, C.
Title: Shaping the pharmacokinetic landscape for renally cleared antibiotics in obesity: Studies in adults, adolescents and children
Issue date: 2021-03-11

9

Dutch summary

Vormgeven van het landschap voor renaal uitgescheiden antibiotica in obesitas – onderzoek in volwassenen, adolescenten en kinderen

Sinds 1975 neemt de wereldwijde prevalentie van obesitas alarmerend toe [1]. Obesitas, een aandoening die door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) wordt gedefinieerd als 'een excessieve ophoping van vetweefsel die de gezondheid kan beïnvloeden', wordt veelal gemeten door middel van de Body Mass Index [BMI]. Er is sprake van obesitas bij personen met een BMI ≥30 kg/m^2, terwijl morbide obesitas, als indicatie voor een bariatrische operatie, door de Nederlandse Vereniging van Heelkunde wordt gedefinieerd als een BMI ≥40 kg/m^2, dan wel ≥35 kg/m^2 in combinatie met ernstige, obesitas-gerelateerde aandoeningen [2,3]. In regio's als de Verenigde Staten, het Midden-Oosten of Noord-Afrika voldoet op dit moment meer dan 30% van de volwassen bevolking aan de criteria voor obesitas [1]. Wereldwijd hebben 1 op de 20 kinderen excessief overgewicht, terwijl dit 50 jaar geleden praktisch nog niet voor kwam [4]. In sommige regio's liggen deze cijfers echter nog hoger, zoals bijvoorbeeld in de Verenigde Staten waar op dit moment 1 op de 5 kinderen obesitas heeft [4].

Obesitas gaat gepaard met (patho)fysiologische veranderingen die de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van veel geneesmiddelen kan beïnvloeden. Dit betekent dat veel geneesmiddelen op een andere manier moeten worden gedoseerd bij deze patiëntengroep [5]. Een belangrijk voorbeeld van zulke geneesmiddelen zijn aminoglycosiden (zoals gentamicine of tobramycine) en vancomycine, renaal (via de nier) uitgescheiden geneesmiddelen die veel worden toegepast bij ernstige infecties, bijvoorbeeld van de bloedbaan of kunstmateriaal zoals een heupprothese. Hoewel dit oude geneesmiddelen zijn, op de markt gekomen tijdens de 'Gouden Eeuw' van het antibiotica-onderzoek in de jaren 50 en 60 van de 20^e eeuw, is er tot op de dag van vandaag veel discussie hoe deze geneesmiddelen gedoseerd moeten worden in de (morbide) obese patiënt. Kennis hierover is van groot belang omdat het bekend is dat de effectiviteit van deze geneesmiddelen nauw gerelateerd is aan de concentraties die in het bloed worden bereikt [6,7]. Daarnaast weten we dat aminoglycosiden en vancomycine nierschade kunnen geven wanneer de concentraties in het bloed een zekere drempelwaarde overschrijden [8,9]. Kennis van hoe specifieke farmacokinetische parameters zoals klaring en distributievolume worden beïnvloed door een combinatie van (excessief) overgewicht, nierfunctiestoornissen en kritische ziekte, een combinatie die we veelvuldig tegenkomen in deze populatie, is dus van groot belang. In het geval van kinderen speelt daarnaast nog de natuurlijke ontwikkeling van deze processen (maturatie) een belangrijke rol. Desondanks ontbreekt kwalitatief goed onderzoek naar dergelijke veranderingen van de farmacokinetiek in de (morbide) obese populatie, zowel in volwassenen als in kinderen. Dit vergroot het risico op onderdosering, en dus een minder effectieve behandeling van ernstige infecties, of juist overdosering, en zo een mogelijk schadelijke behandeling, voor (morbide) obese patiënten met en zonder nierfunctiestoornissen.

Dit proefschrift heeft als doel om de farmacokinetiek van gentamicine, tobramycine en vancomycine in morbide obese patiënten in combinatie met mogelijk andere relevantie patiëntkarakteristieken zoals nierfunctiestoornissen of (kritische) ziekte zoals we die in de echte wereld tegenkomen. Voor vancomycine beogen we daarnaast de invloed van overgewicht, nierfunctie en maturatie te onderzoeken in een klinische populatie van kinderen en adolescenten met en zonder overgewicht of nierfunctiestoornissen. De methodologie die we voor deze studies gebruiken is populatie farmacokinetiek, wat beschouwd wordt als een van de belangrijkste methodes om het gedrag van geneesmiddelen in het lichaam te kwantificeren en rationele doseerrichtlijnen te ontwikkelen [10]. Deze analysemethode maakt gebruik van wiskundige modellen (*non-linear mixed effects models*) om de relatie tussen een dosis van een geneesmiddel en de concentraties in bijvoorbeeld het bloed te beschrijven. Hierbij kunnen de invloeden van verschillende patiëntkenmerken zoals gewicht, leeftijd, geslacht of de nierfunctie op de parameters van deze modellen worden onderzocht. Met de opgedane kennis hopen we meer inzicht verkrijgen in de veranderingen van renaal geklaarde geneesmiddelen in obesitas en doseerrichtlijnen ontwikkelen voor (morbide) obese kinderen, adolescenten en volwassenen voor de bestudeerde geneesmiddelen.

Ter introductie, hebben we in **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift een uitgebreid literatuuroverzicht gepresenteerd van de (patho)fysiologische veranderingen die samengaan met obesitas en hoe deze veranderingen de farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen kan beïnvloeden. Hoewel er steeds meer onderzoek wordt gepubliceerd, zijn er nog steeds veel onduidelijkheden op dit gebied, met name met betrekking tot veranderingen in de opname en uitscheiding (klaring) van geneesmiddelen. Een voorbeeld hiervan is de groep van via de lever afgebroken geneesmiddelen, met als veelgebruikt voorbeeld het geneesmiddel midazolam. Midazolam wordt voornamelijk in de lever door het enzym CYP3A4 afgebroken. Hoewel bekend is dat de CYP3A4-activiteit verminderd is in obese personen, werd in studies geen verandering in de midazolam klaring waargenomen in morbide obese patiënten. Hoewel nog niet zeker is hoe dit verklaard kan worden, is een hypothese dat in obesitas een verminderde intrinsieke hepatische klaring kan worden gecompenseerd door een toegenomen doorbloeding van de lever. Ook met betrekking tot veranderingen in klaring van renaal uitgescheiden geneesmiddelen bestaan nog veel onduidelijkheden. Hoewel over het algemeen lijkt dat de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) toeneemt in obesitas, geldt niet zonder meer dat klaring van renaal uitgescheiden geneesmiddelen toeneemt, zoals we in Hoofdstuk 2 laten zien met voorbeelden van cefazoline en fluconazol. Ook weten we nog weinig van de specifieke invloed van obesitas op actief geneesmiddeltransport in de nieren. Tot slot bespraken we in Hoofdstuk 2 het algemene idee dat het distributievolume van geneesmiddelen in obesitas kan worden voorspeld met de mate van vetoplosbaarheid van een geneesmiddel, waarbij aangenomen wordt dat een hogere vetoplosbaarheid resulteert

in betere penetratie in vetweefsel. We lieten enkele voorbeelden zien van geneesmiddelen die zich niet volgens dit principe gedragen, waarbij duidelijk is dat veranderingen in geneesmiddeldistributie bij obesitas complexer is dan veelal wordt aangenomen.

In de daaropvolgende volgende hoofdstukken hebben we de farmacokinetiek van enkele renaal geklaarde antibiotica, namelijk gentamicine, tobramycine en vancomycine in non-obese en (morbide) obese maar verder relatief gezonde volwassenen onderzocht. In **Hoofdstuk 3** brachten we de farmacokinetiek van gentamicine bij verschillende lichaamsgewichten in kaart door middel van een prospectieve, rijk gesampelde studie waarbij we morbide obese patiënten die een bariatrische operatie ondergingen (n = 20), met lichaamsgewichten tot 221 kg, en non-obese gezonde vrijwilligers (n = 8) includeerden. Hier vonden we dat het totaal lichaamsgewicht de gentamicine klaring (volgens een machtsvergelijking met exponent 0.73) en distributievolume (volgens een machtsvergelijking met exponent 1.25) goed kon voorspellen. Om tot een vergelijkbare blootstelling te komen voor elk lichaamsgewicht in de populatie met een normale nierfunctie, presenteerden we in dit hoofdstuk een doseernomogram gebaseerd op een 'doseergewicht', gedefinieerd als 70 × (totaal lichaamsgewicht/70)$^{0.73}$.

In **Hoofdstuk 4** bestudeerden we de farmacokinetiek van tobramycine in morbide obese individuen die een bariatrische operatie ondergingen (n = 20), alsook in non-obese gezonde vrijwilligers (n = 8). Voor een lichaamsgewicht tot 194 kg, concludeerden we dat het distributievolume voor tobramycine lineair toeneemt met lichaamsgewicht. In tegenstelling tot gentamicine, vonden we dat de tobramycine klaring het beste kon worden voorspeld door een serum creatinine-gebaseerde schatting van de nierfunctie, namelijk gede-indexeerde *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), uitgedrukt in ml/min. Hoewel door deze de-indexatie met behulp van lichaamsoppervlak indirect lichaamsgewicht wordt geïntroduceerd als covariaat, wijzen deze resultaten erop dat, voor de obese populatie met een normale nierfunctie, lichaamsgewicht minder voorspellend is voor tobramycine klaring dan bij gentamicine het geval is. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de klaring van gentamicine sterker wordt gedreven door actief renaal transport door het OCT2 transporteiwit. Van dit transporteiwit is uit dieronderzoek in obese muizen bekend dat de activiteit wordt geïnduceerd door lichaamsgewicht [11]. Ook blijkt in mensen met obesitas de klaring van metformine, een OCT2 substraat, toegenomen [12]. Tot slot wijst de bevinding dat tobramycine minder in de nieren lijkt te worden opgenomen en zodoende mogelijk minder nefrotoxisch is op een verminderde afhankelijkheid van tobramycine op OCT2 [13]. Deze mogelijke verschillen tussen tobramycine en gentamicine zijn echter vooralsnog onvoldoende onderzocht. In het slot van Hoofdstuk 4 presenteerden we een doseernomogram voor tobramycine, gebaseerd op gede-indexeerd MDRD, waarmee een vergelijkbare en minder variabele blootstelling in (morbide) obese patiënten met een normale nierfunctie wordt verwacht, in vergelijking met patiënten met een normaal lichaamsgewicht die de standaarddosering van 5 mg/kg krijgen.

In **Hoofdstuk 5** presenteerden we de resultaten van een prospectieve, farmacokinetische studie in een groep van morbide obese patiënten die een bariatrische operatie ondergingen (n = 20) en non-obese gezonde vrijwilligers (n = 8) met lichaamsgewichten tussen 60 en 235 kg. We stelden hier vast dat de klaring van vancomycine toeneemt met lichaamsgewicht volgens de vergelijking Klaring (in liter per uur) = 5.72 x (totaal lichaamsgewicht/70)$^{0.535}$. In een 3-compartimenteel model nam het distributievolume van het tweede compartiment (V2) lineair toe met lichaamsgewicht. Dit model werd extern gevalideerd met behulp van data uit een eerder gepubliceerde studie in 6 obese en 4 non-obese individuen. Op basis van Monte Carlo simulaties lieten we zien dat het deel van patiënten die binnen de doelblootstelling (een 24-uurs *area under the curve* (AUC_{24h}) van 400 – 700 mg*h/L) uitkomen kan worden gemaximaliseerd door 35 mg/kg/dag (met maximale dagdosering 5500 mg) te geven. Verschillende andere veelgebruikte doseringen leiden tot een onacceptabel lage blootstelling en dus ineffectieve behandeling, of juist een onacceptabel hoge blootstelling en een hoger op toxiciteit. Tot slot lieten we ter ondersteuning van *therapeutic drug monitoring* (TDM) zien dat in obese patiënten een AUC_{24h} tussen 400 – 700 mg*h/L overeenkomt met een dal spiegel tussen 5.7 – 14.6 mg/L. Dit is veel lager dan de doelconcentraties die worden genoemd in de vigerende richtlijnen (15 – 20 mg/L) [7]. Voor obese patiënten geldt dus dat een relatief lage vancomycine dal spiegel dus in veel gevallen niet betekent dat deze patiënt ook een te lage blootstelling heeft.

In de voorgaande hoofdstukken werd de invloed van gewicht onderzocht in studies met obese patiënten die verder relatief gezond waren, waarmee andere variabelen zoals nierfunctie binnen normaalwaarden werden gehouden. Het is echter bekend dat obesitas niet de enige factor is die voor variabiliteit in farmacokinetiek zorgt. Om deze reden hebben we **in Hoofdstuk 6** de farmacokinetiek van gentamicine verder gekarakteriseerd door de eerder prospectief verzamelde data van obese en non-obese proefpersonen te combineren met een grote retrospectieve dataset afkomstig uit een tweetal ziekenhuizen, met data van (kritisch zieke) obese patiënten met en zonder nierfunctiestoornissen (n = 542) die werden behandeld met gentamicine en waarbij één of meer gentamicine bloedspiegels zijn gemeten. In deze analyse zagen we dat een combinatie van totaal lichaamsgewicht en nierfunctie (op basis van het serum creatinine volgens de *Chronic Kidney Disease Epidemiology* vergelijking [CKD-EPI]), welke gecombineerd konden worden door een de-indexatie van CKD-EPI, uitgedrukt als de CKD-EPI (in ml/min/1.73 m^2) vermenigvuldigd met [lichaamsoppervlak/1.73]. Daarbij werd een 25% lagere klaring waargenomen in patiënten die waren opgenomen op de intensive care, ongeacht de nierfunctie. Met dit model, dat tevens extern gevalideerd was in een tweede dataset met vergelijkbare patiëntkarakteristieken (n = 208), ontwierpen we een gemakkelijk te gebruiken gentamicine doseernomogram als verfijning van de in Hoofdstuk 3 voorgestelde doseerstrategie welke alleen geschikt was voor (morbide) obese patiënten zonder nierfunctiestoornissen. In het

nieuwe nomogram wordt rekening gehouden met zowel de invloed van lichaamsgewicht als die van nierfunctie, doordat een op lichaamsgewicht gebaseerde dosering (in mg/kg) wordt gereduceerd bij een dalende nierfunctie (gemeten als CKD-EPI).

In de tweede *real-world* studie gepresenteerd in **Hoofdstuk 7** beschrijven we de resultaten van een farmacokinetische studie naar vancomycine in een groot cohort van 1892 obese en non-obese kinderen en adolescenten. Hiertoe extraheerden we data over vancomycine toedieningen, bloedspiegel bepalingen en verschillende covariaten uit de systemen van 21 ziekenhuizen in de regio in en rondom Utah in de VS. De dataset bestond uit klinische patiënten met een grote spreiding in leeftijd (1 – 18 jaar), lichaamsgewicht (6 – 188 kg), mate van overgewicht (13% overgewicht, 16% obesitas) en nierfunctie (laagste creatinineklaring 8.6 ml/min/1.73 m^2). In deze populatie konden we de vancomycineklaring het beste voorspellen met een relatief simpel model op basis van lichaamsgewicht en nierfunctie, geschat met behulp van de bedside Schwartz-formule. Dit model deed het niet slechter dan complexere modellen waarbij de invloed van gewicht op basis van normale groei en overgewicht separaat wordt gekarakteriseerd of waarbij rekening wordt gehouden met maturatie door de grootte van het effect van lichaamsgewicht op klaring te laten afnemen met lichaamsgewicht. Tenslotte presenteerden we op basis van deze resultaten aan het einde van Hoofdstuk 7 een eenvoudige doseerrichtlijn die een brug slaat tussen de bestaande doseeradviezen voor non-obese kinderen en de in Hoofdstuk 5 voorgestelde doseerstrategie voor (morbide) obese volwassenen, waarbij aanpassingen worden gedaan op basis van nierfunctie en (over)gewicht. We lieten zien dat met behulp van deze doseerrichtlijn voor de gehele bestudeerde populatie van kinderen en adolescenten voor elk gewicht en nierfunctie de doelblootstelling kan worden bereikt (i.e. een AUC_{24h} tussen 400 en 700 mg*h/L). Een limitatie van deze studie was wel een relatief lage hoeveelheid patiënten met een nierfunctie onder 30 ml/min/1.73 m^2. Voorzichtigheid is dus geboden bij het volgen van de doseerrichtlijn in deze subpopulatie. Vergelijkbaar met de volwassene populatie vonden we ook in dit pediatrische cohort een grote variabiliteit in vancomycine dal spiegels, welke tussen 6.9 – 21.5 mg/L waren voor enkele representatieve patiënten waarbij de doelblootstelling werd behaald.

In het slot van dit proefschrift, in **Hoofdstuk 8**, bespraken we de belangrijkste bevindingen nogmaals en bekeken deze vanuit een breder perspectief. We gaven een reflectie op de gekozen methodologie, wat de resultaten ons kunnen leren over veranderingen in distributievolume en klaring bij obese individuen en, tot slot, hoe de klinische toepassing van de uitkomsten kan worden gemaximaliseerd.

Om tot doseerrichtlijnen voor obese patiënten te komen zoals we die in de *real-world* of dagelijkse klinische praktijk zien, hebben we allereerst prospectieve, rijk gesampelde studies opgezet waarin we non-obese en (morbide) obese, maar verder relatief gezonde proefpersonen hebben geïncludeerd. Hierbij konden we een grote variatie in lichaamsgewichten onderzoeken, terwijl andere mogelijk invloedrijke factoren zoals nierfunctie binnen normaalwaarden werden gehouden. Voor gentamicine hebben we als vervolgstap een studie uitgevoerd bij klinische patiënten waarbij we de eerder verzamelde prospectieve data combineerden met retrospectief verzamelde data van in het ziekenhuis opgenomen obese patiënten, met en zonder nierfunctiestoornissen, die werden behandeld met gentamicine en waarbij gentamicineconcentraties in het bloed waren gemeten. Deze methodologie heeft belangrijke voordelen ten opzichte van veelgebruikte studiedesigns waarbij óf alleen gebruik wordt gemaakt van prospectieve, rijke data uit obese gezonde vrijwilligers, óf alleen retrospectieve, beperkte data op basis van *therapeutic drug monitoring* wordt geanalyseerd. Het combineren van zulke studieontwerpen, zoals in deze thesis is gedaan voor gentamicine, heeft verschillende voordelen. Zo kan op deze manier, door te stratificeren op gewicht in een prospectieve studie, data worden verzameld bij proefpersonen met een grote spreiding in lichaamsgewicht (van 53 tot 235 kg in onze studie), waardoor we optimaal in staat zijn de specifieke invloeden van gewicht te kunnen karakteriseren. Het grootste voordeel van de combinatie van studieontwerpen ligt misschien wel in de mogelijkheid om op deze manier een grote variatie aan verschillende, invloedrijke covariaten tegelijkertijd te kunnen analyseren. De prospectieve data bestaat uit individuen met een grote variatie aan lichaamsgewicht, terwijl patiënten in een klinische, retrospectieve dataset, vanwege de karakteristieken van een klinische patiëntenpopulatie, over het algemeen een grote variatie heeft in andere covariaten zoals nierfunctie en kritische ziekte. Een analyse van deze datasets separaat bevat waarschijnlijk niet genoeg informatie om tot een robuust farmacokinetische model en doseeradviezen te komen die toepasbaar zijn op de gehele klinische populatie. Vergelijkbare inspanningen worden momenteel ondernomen om ook voor tobramycine en vancomycine de huidige modellen te kunnen uitbreiden naar de gehele klinische patiëntenpopulatie.

Tevens bespraken we in Hoofdstuk 8 enkele meer algemene inzichten op het gebied van de veranderende farmacokinetiek in obese patiënten die de studies in dit proefschrift ons hebben opgeleverd. Zoals ook al werd besproken in Hoofdstuk 2, wordt vaak aangenomen dat de vetoplosbaarheid van een geneesmiddel bepaald hoe het distributievolume veranderd in een patiënt met overgewicht. De in dit proefschrift bestudeerde geneesmiddelen kunnen worden beschouwd als hydrofiele (wateroplosbare) geneesmiddelen, waarvan veelal wordt verondersteld dat het distributievolume niet veranderd in obesitas. Onze studieresultaten laten zien dat voor al deze geneesmiddelen, het distributievolume lineair toeneemt. Hoewel hiervoor verschillende verklaringen aan te dragen zijn, lijken deze bevindingen te wijzen op een relatief goede penetratie van deze geneesmiddelen in vetweefsel, Deze resultaten laten zien dat het distributievolume van een geneesmiddel in obesitas niet kan worden voorspeld op basis van alleen de vetoplosbaarheid.

Onze studieresultaten werpen ook nieuw licht op de voorspelling van geneesmiddelklaring in obesitas. Er wordt in het veld van farmacokinetisch onderzoek door vele onderzoekers gezocht naar een enkele, universele gewichtsmaat (*body size descriptor)* die, ongeacht het type geneesmiddel, gebruikt kan worden als doseerparameter in plaats van het totaal lichaamsgewicht. Een belangrijke kandidaat voor zo'n algemene gewichtsmaat is *lean body weight* (LBW). LBW wordt berekent met een empirische, complexe formule op basis van lichaamsgewicht, lengte en geslacht en is een weerspiegeling van de 'vetvrije massa', wat min of meer hetzelfde is als het gewicht van de organen, bloed en water. De invloed van geslacht op LBW is groot, met een fors lagere LBW voor vrouwen met eenzelfde lichaamsgewicht, wat vaak wordt miskend in farmacokinetische studies en doseerrichtlijnen. In Hoofdstuk 8 demonstreerden we dit door de resultaten van de doseersimulaties met gentamicine uit Hoofdstuk 2 uit te splitsen op geslacht. Hoewel in de originele figuren een dosering van 8 mg/kg LBW *op populatieniveau* vergelijkbare resultaten leken op te leveren in vergelijking met het voorgestelde doseernomogram (op basis van totaal lichaamsgewicht), bleek in de uitgesplitste simulaties dat vrouwen een zeer lage dosering zouden krijgen, terwijl mannen juist een zeer hoge dosering kregen. Ook legden we in Hoofdstuk 8 de relatie tussen geneesmiddelklaring en totaal lichaamsgewicht versus LBW van twee in dit proefschrift uitgevoerde studies (gentamicine, vancomycine) en een eerder uitgevoerde studie van Van Rongen et al.. Deze studie keek naar de farmacokinetiek van paracetamol in patiënten met en zonder obesitas [14] en vond een sterkere correlatie tussen LBW en klaring ten opzichte van totaal lichaamsgewicht. Wij rapporteerden in de studies in dit proefschrift juist een sterkere correlatie voor totaal lichaamsgewicht en klaring (gentamicine) of vergelijkbare resultaten voor totaal lichaamsgewicht en LBW (vancomycine). In Hoofdstuk 8 laten we het belang van geslacht zien bij de keuze voor LBW of totaal lichaamsgewicht als covariaat, met name in situaties waarin LBW en totaal lichaamsgewicht op het oog vergelijkbare resultaten geven, zoals in onze vancomycine studie. Tevens wijst de vergelijking van deze drie studies er ook op dat LBW niet kan worden gebruikt als universele doseerparameter voor obese patiënten.

Een derde inzicht dat in Hoofdstuk 8 aan bod kwam betrof de voorspelling van de klaring van renaal geklaarde geneesmiddelen in obese patiënten met en zonder nierfunctiestoornissen. In de dagelijkse klinische praktijk wordt de nierfunctie vaak als glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) geschat met behulp van een op serum-creatinine gebaseerde methode zoals de Cockcroft-Gault (CG) [15], MDRD [16], CKD-EPI [17] of, in kinderen, de Schwartz formule [18]. Behalve de CG-formule, geven deze formules de geschatte GFR in een naar een standaard lichaamsoppervlak van 1.73 m^2 genormaliseerde waarde (uitgedrukt in ml/min/1.73 m^2). Al deze formules zijn oorspronkelijk ontwikkeld in een (grotendeels) non-obese populatie, en het is bekend dat al deze formules niet goed in staat zijn de nierfunctie accuraat te schatten in obese patiënten. Gedurende de jaren zijn

hiertoe verschillende correcties voorgesteld, zoals het simpelweg omrekenen van de MDRD of CKD-EPI naar de waarde voor totaal lichaamsoppervlak (door vermenigvuldiging met lichaamsoppervlak/1.73), in dit proefschrift 'de-indexatie' genoemd, of door LBW in plaats van totaal lichaamsgewicht te gebruiken in de CG-formule. Deze laatste methode lijkt de beste en meest rationele optie, gezien de sterke relatie tussen creatinine en spierweefsel, welke, in obese personen, het beste correleert met LBW [19]. Als maat voor de GFR wordt door sommigen voorgesteld om de klaring van renaal geklaarde geneesmiddelen te gebruiken. Dit is in het verleden reeds toegepast bij kinderen en kritisch zieke IC-patiënten [20–22]. Een beperking is hierbij echter dat veel renaal geklaarde geneesmiddelen niet alleen door glomerulaire filtratie worden geklaard, maar ook via allerlei andere (actieve) processen in de nieren. Dit geldt hoogstwaarschijnlijk ook voor gentamicine, tobramycine en vancomycine. Derhalve is het de vraag of de 'beste' methode voor het schatten van de GFR in de obese populatie ook de optimale methode is voor het schatten van de klaring van renaal geklaarde geneesmiddelen. Om deze reden kozen we in deze thesis voor een empirische methode waarbij we de voorspellende waarde van verschillende methodes, zoals de-indexatie, gebruik van LBW in de CG-formule en het verzamelen van een 24-uurs creatinine klaring, hebben onderzocht. Hierbij vonden we voor tobramycine en gentamicine (Hoofdstukken 5 en 6) dat de-indexatie van MDRD of CKD-EPI de originele, geïndexeerde MDRD of CKD-EPI, dan wel de CG met LBW overtrof in het voorspellen van de geneesmiddelklaring. Dit wijst er mogelijk op dat, wellicht door actieve renale secretie, de klaring groter is dan de GFR voor deze geneesmiddelen, waarbij deze actieve processen mogelijk beïnvloed worden door lichaamsgewicht. Dit zagen we reeds bij de gentamicine in non-obese en obese proefpersonen zonder nierfunctiestoornissen (Hoofdstuk 3), waarbij totaal lichaamsgewicht de beste voorspeller was van de gentamicine klaring, mogelijk door een beïnvloeding van OCT2. Dit is een renaal transporteiwit waarvoor aanwijzingen zijn dat de activiteit met toenemend lichaamsgewicht hoger is. Deze resultaten vormen een belangrijke eerste stap in de vertaling van de exacte renale klaringsroute naar veranderingen in geneesmiddelklaring in de obese populatie.

In het slot van Hoofdstuk 8 bespraken we strategieën om de klinische implementatie van de farmacokinetische modellen en doseerrichtlijnen uit dit proefschrift te maximaliseren. Het gebruik van farmacokinetische modellen voor het bepalen van de geneesmiddeldosering wordt *model informed precision dosing* (MIPD) genoemd. Het is mogelijk om binnen zo'n MIPD-raamwerk farmacokinetische modellen direct van nut te laten zijn voor de behandeling van een individuele patiënt. Hiertoe wordt vaak gebruik gemaakt van speciale farmacokinetische software, zoals het in Nederland veel toegepaste pakket MwPharm++. Dergelijke software is in staat om patiënt specifieke karakteristieken en geneesmiddelspiegels te integreren met een farmacokinetisch model om individuele doseeradviezen te kunnen genereren. Om het gebruik van onze modellen direct beschikbaar

te stellen voor een dergelijke toepassing hebben we de afgelopen jaren nauw samengewerkt met de ontwikkelaars van MwPharm++ en zijn de ontwikkelde modellen via dit platform beschikbaar gesteld voor haar gebruikers. Overigens is door *open-access* publicatie van de modelparameters in internationale wetenschappelijke literatuur, in principe verzekert dat elk MIPD-software pakket onze farmacokinetische modellen kan implementeren. Een ander aspect dat het gebruik van onze resultaten kan bevorderen is een externe validatie van de ontwikkelde populatie modellen. Dit betekent dat de voorspellende waarde van de modellen wordt getest in een tweede populatie die niet is gebruikt voor de initiële ontwikkeling van het model. Dit wordt door velen gezien als een belangrijkste stap in het garanderen van betrouwbare, reproduceerbare resultaten [23]. In dit proefschrift hebben we verschillende bronnen gebruikt voor een externe validatie. Voor vancomycine hebben we bijvoorbeeld gebruikt gemaakt van eerder gepubliceerde ruwe data van een andere obese populatie (Hoofdstuk 5) [24]. In Hoofdstuk 6 hebben we het ontwikkelde populatie model extern gevalideerd in een vergelijkbare dataset van een tweede ziekenhuis. Hoewel zulke validaties het vertrouwen in de ontwikkelde modellen kunnen versterken, dient hier te worden opgemerkt dat ook doseeradviezen die zijn gebaseerd op studies zonder externe validatie, maar wel een klinisch relevant effect vinden van bijvoorbeeld een covariaat, nog steeds zoveel mogelijk geïmplementeerd dienen te worden in de klinische praktijk. Natuurlijk dienen deze studies in zo'n geval wel van voldoende kwaliteit te zijn. Tenslotte is een cruciale stap in de implementatie van de studieresultaten de integratie hiervan in de fungerende richtlijnen. Om dit mogelijk te maken, hebben we vanaf het begin nauw samengewerkt met instanties en verenigingen die verantwoordelijk zijn voor het ontwikkelen van dergelijke richtlijnen, zoals de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP), de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) en de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA). Op dit moment zijn de doseeradviezen reeds grotendeels geïmplementeerd in het *Informatorium Medicamentorum*, onder redactie van de KNMP. Het *Informatorium* vormt de primaire informatiebron voor geneesmiddelinformatie voor Nederlandse (ziekenhuis)apothekers en huisartsen. Verder implementatie van de doseeradviezen in nationale en internationale richtlijnen is een prioriteit voor de nabije toekomst.

Concluderend, hebben we in dit proefschrift getracht meer inzichten te verkrijgen in de farmacokinetiek van de renaal geklaarde geneesmiddelen in (morbide) obese volwassenen, adolescenten en kinderen met gentamicine, tobramycine en vancomycine als typische, veelgebruikte geneesmiddelen binnen deze groep. Hiertoe hebben we de populatie farmacokinetiek van deze drie geneesmiddelen in de obese populatie gekarakteriseerd en op basis hiervan eenvoudige, praktische doseerrichtlijnen voor deze patiënten ontwikkeld. We lieten zien dat de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen aanzienlijk wordt beïnvloed door obesitas, waarbij in het algemeen de klaring goed kan worden voorspeld

met een combinatie van lichaamsgewicht en een schatting van de nierfunctie, terwijl verdelingsvolume voor alle onderzochte geneesmiddelen toenam met lichaamsgewicht. Tevens leidde ons onderzoek tot enkele nieuwe inzichten wat betreft obesitas-gerelateerde veranderingen in farmacokinetiek, zoals de waarde van de-indexatie van veel gebruikte formules voor het schatten van de nierfunctie of de belangrijke invloed van geslacht bij het gebruik van *lean body weight* als doseerparameter. Met de resultaten van het in dit proefschrift beschreven onderzoek hebben we enkele belangrijke stappen gezet in het invullen van de huidige kennishiaten op het gebied van de farmacokinetiek in (morbide) obese volwassenen, adolescenten en kinderen.

REFERENTIES

1. Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet. 2016;387(10026):1377–96.
2. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000.
3. Nederlandse Vereniging voor Heelkunde. Richtlijn Morbide Obesitas. 2011;
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017;390(10113):2627–42.
5. Knibbe CAJ, Brill MJE, 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(1):149–67.
6. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. Infect Dis Clin North Am. 2003;17(3):503–28.
7. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2009;66(1):82–98.
8. Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet. 1993;341(8841):335–9.
9. Zasowski EJ, Murray KP, Trinh TD, Finch NA, Pogue JM, Mynatt RP, et al. Identification of Vancomycin Exposure-Toxicity Thresholds in Hospitalized Patients Receiving Intravenous Vancomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(1):1–9.
10. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. CPT pharmacometrics Syst Pharmacol. 2012;1:e6.
11. Gai Z, Visentin M, Hiller C, Krajnc E, Li T, Zhen J, et al. Organic Cation Transporter 2 Overexpression May Confer an Increased Risk of Gentamicin-Induced Nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(9):5573–80.
12. Van Rongen A, Van der Aa MP, Matic M, Van Schaik RHN, Deneer VHM, van der Vorst MM, et al. Increased Metformin Clearance in Overweight and Obese Adolescents: A Pharmacokinetic Substudy of a Randomized Controlled Trial. Paediatr Drugs. 2018;20(4):365–74.
13. Schentag JJ, Plaut ME, Cerra FB. Comparative nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin: Pharmacokinetic and clinical studies in 201 patients. Antimicrob Agents Chemother. 1981;19(5):859–66.
14. Van Rongen A, Välitalo PAJ, Peeters MYM, Boerma D, Huisman FW, van Ramshorst B, et al. Morbidly obese patients exhibit increased CYP2E1-mediated oxidation of acetaminophen. Clin Pharmacokinet. 2016;
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31–41.
16. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2006;145(4):247–54.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604–12.
18. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(11):1832–43.

19. Janmahasatian S, Duffull SB, Chagnac A, Kirkpatrick CMJ, Green B. Lean body mass normalizes the effect of obesity on renal function. Br J Clin Pharmacol. 2008;65(6):964–5.
20. Koren G, James A, Perlman M. A simple method for the estimation of glomerular filtration rate by gentamicin pharmacokinetics during routine drug monitoring in the newborn. Clin Pharmacol Ther. 1985;38(6):680–5.
21. Zarowitz BJ, Robert S, Peterson EL. Prediction of glomerular filtration rate using aminoglycoside clearance in critically ill medical patients. Ann Pharmacother. 1992;26(10):1205–10.
22. De Cock RFW, Allegaert K, Brussee JM, Sherwin CMT, Mulla H, De Hoog M, 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(10):2643–54.
23. Darwich AS, Ogungbenro K, Vinks AA, Powell JR, Reny J-L, Marsousi N, et al. Why has model-informed precision dosing not yet become common clinical reality? lessons from the past and a roadmap for the future. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(5):646–56.
24. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. Antimicrob Agents Chemother. 1982;21:575–80.