



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Unraveling the drivers of antimicrobial pharmacokinetic variability in individuals with obesity and hospitalized patients with multimorbidity

Rhee, K.P. van

Citation

Rhee, K. P. van. (2025, February 19). *Unraveling the drivers of antimicrobial pharmacokinetic variability in individuals with obesity and hospitalized patients with multimorbidity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4195405>

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/1887/4195405>

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

CHAPTER 8



Dutch Summary



Een verkenning van de farmacokinetische variabiliteit van antimicrobiële geneesmiddelen in mensen met (morbide) obesitas en patiënten met multimorbiditeit

Van de patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen ondergaat ongeveer 1 op de 3 patiënten behandeling voor een infectieziekte¹. Het antibioticum ciprofloxacin en het antischimmelmiddel fluconazol zijn veelgebruikte geneesmiddelen voor de behandeling van dergelijke aandoeningen. Micro-organismen die gevoelig zijn voor deze geneesmiddelen zijn Enterobacterales of *Legionella* in geval van ciprofloxacin en *Candida*, *Cryptococcus neoformans* of *Cryptococcus gattii* in geval van fluconazol^{2, 3}. De uitscheiding van beide geneesmiddelen verloopt voornamelijk via de nieren wat aanpassing van doseerschema's vereist bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie^{2, 3}. Na toediening van bijvoorbeeld een tablet is deze onderhevig aan absorptie, verdeling, omzetting en uitscheiding. Deze processen tezamen beschrijven de farmacokinetiek van een geneesmiddel. Het is bekend dat pathofysiologische aandoeningen zoals obesitas, ernstig ziek zijn of letsel aan de mucosa van het maagdarmkanaal de farmacokinetiek van een geneesmiddel kunnen beïnvloeden⁴⁻⁶. Desondanks bestaat er voor zowel nieuwe als bestaande geneesmiddelen niet altijd een duidelijke richtlijn die voorschrijft hoe in specifieke gevallen de therapie aan te passen op het individu. Dit komt doordat deze aandoeningen geen specifieke aandacht krijgen binnen de registratiestudies voor nieuwe geneesmiddelen. Vooral mensen met obesitas verdienen erkenning als bijzondere patiëntpopulatie tijdens de ontwikkeling van geneesmiddelen. Enerzijds vanwege de onvoorspelbare invloed die obesitas heeft op de farmacokinetiek en anderzijds aangezien inmiddels ruim 13% van de wereldbevolking kampt met obesitas^{7, 8}.

Binnen het domein van de infectieziekten vertoont blootstelling aan antimicrobiële geneesmiddelen in plasma, of op de plaats van infectie, een sterke correlatie met het vinden van negatieve (bloed)kweken en genezing, vooral wanneer men hierbij de gevoeligheid van de ziekteverwekker voor het geneesmiddel in ogenschouw neemt⁹. Op basis van blootstelling-responsrelaties van het antimicrobiële geneesmiddel vindt individualisering van de therapie plaats in patiënten waarbij op basis van (patho)fysiologische aandoeningen een veranderde blootstelling te verwachten is. Op deze manier blijven zowel de effectiviteit als de veiligheid van de gekozen therapie optimaal geborgd.

Het onderzoek binnen dit proefschrift richt zich op het ophelderen van hoe obesitas, schade aan de mucosa bij patiënten met een hematologische aandoening, veranderde nierfunctie en opname op de IC de farmacokinetiek van ciprofloxacin en fluconazol beïnvloeden.

In **hoofdstuk 2** is bij personen met ernstige obesitas ($\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ of $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$ en comorbiditeiten) de farmacokinetiek van fluconazol zowel na orale als na intraveneuze toediening gekarakteriseerd. Hiervoor is een prospectief farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waarbij intensief bemonsterd is bij patiënten die een maagverkleining ondergingen ($n=17$) en een controlegroep van personen zonder obesitas ($n=8$, $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$). Deelnemers kregen een semi-simultane orale dosis van 400mg fluconazol, toegediend als capsule, gevolgd door een intraveneuze toediening van 400mg fluconazol in 2 uur. De geschatte biologische beschikbaarheid was 87,5% (met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 43,9% - 98,4%). Toenemend lichaamsgewicht gaf zowel een hogere klaring (CL) als een groter verdelingsvolume (V_d). Geslacht bleek een significante voorspeller voor V_d aangezien deze bij mannen 27% groter is dan bij vrouwen. In onze onderzoekspopulatie verandert obesitas duidelijk de farmacokinetiek van fluconazol. Hierdoor lopen vooral mannen met ernstige obesitas (lichaamsgewicht $> 140 \text{ kg}$) een risico om bij gangbare doseringen onvoldoende blootstelling te behalen. Er zijn alternatieve doseerregimes opgesteld om ook bij mannen met een lichaamsgewicht van $> 140 \text{ kg}$ voldoende blootstelling te bereiken.

In **hoofdstuk 3**, de tweede studie bij personen met obesitas, is de farmacokinetiek van ciprofloxacin gekarakteriseerd. Hierbij is wederom de farmacokinetiek na zowel orale als intraveneuze toediening geëvalueerd. Deelnemers met ernstige obesitas die een maagverkleining ondergingen kregen ciprofloxacin 500mg oraal ($n=10$) of 400mg intraveneus in 1 uur toegediend ($n=10$). De controlegroep van deelnemers zonder obesitas kregen een semi-simultane orale dosis van 500mg ciprofloxacin gevolgd door een intraveneuze toediening van 400mg in 1 uur startend 3 uur na inname van de orale dosis. Obesitas en lichaamsgewicht bleken niet voorspellend te zijn voor een veranderde klaring of distributievolume voor personen met een lichaamsgewicht van 57 – 212kg. Rekening houdend met literatuur die een verminderde weefselpenetratie naar spier- en vetweefsel beschrijft is de verwachting dat hogere plasmaconcentraties nodig zijn om in geval van een wekedelen infectie dezelfde weefselconcentratie te bereiken voor personen met en zonder obesitas¹⁰. Op basis van de data in plasma is echter geen bewijs gevonden van een invloed van obesitas op de farmacokinetiek van ciprofloxacin. Om die reden is het passend om bij patiënten met ernstig overgewicht de ciprofloxacin dosering te verhogen in geval van de behandeling van een infectie in weefsel met verminderde penetratie. Indien in het weefsel waar de infectie zich voordoet geen verminderde penetratie geanticipeerd is kunnen patiënten met en zonder obesitas een gelijke dosis krijgen.

In **hoofdstuk 4** zijn de resultaten van onze eigen studies naar de invloed van obesitas op de farmacokinetiek van antimicrobiële middelen (hoofdstukken 2 en 3) vergeleken met studies naar andere geneesmiddelen binnen een vergelijkbare patiënt populatie.

Evaluatie van 19 antimicrobiële middelen toonde een enorme variabiliteit in de invloed die obesitas heeft op klaring. Personen met obesitas lopen zowel risico op ontoereikende als overmatige blootstelling, in tegenstelling tot patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen die voornamelijk risico lopen op overmatige blootstelling. Er zijn enerzijds geneesmiddelen met een op gewicht gebaseerd doseerregime gevonden die geen toegenomen klaring vertonen bij individuen met obesitas terwijl er anderzijds eveneens geneesmiddelen zijn met een gewichtsonafhankelijk doseerregime terwijl de geneesmiddelklaring wel toeneemt bij deze populatie. Dit resulteert in ontoereikende blootstelling in geval van gewichtsonafhankelijke doseerregimes en overmatige blootstelling in geval van op totaal lichaamsgewicht gebaseerde doseerregimes. Deze resultaten illustreren dat het vroegtijdig karakteriseren van de invloed van obesitas op de farmacokinetiek, en met name geneesmiddelklaring, van belang is om tot juiste doseerregimes te komen maar ook andere fasen van onderzoek te optimaliseren. Daarmee worden clinici direct nadat een geneesmiddel op de markt komt van essentiële informatie voorzien. Antimicrobiële therapie dient steeds meer op obesitas gerelateerde (patho)fysiologische veranderingen afgestemd te zijn. Om dit doel te bereiken moet de invloed van obesitas op de farmacokinetiek in een vroeg stadium tijdens de ontwikkeling van geneesmiddelen bestudeerd worden.

De invloed van obesitas op de farmacokinetiek van ciprofloxacin werd gekarakteriseerd in een relatief homogene populatie in hoofdstuk 3. De klinische populatie van patiënten met obesitas is wat comorbiditeiten echter heterogener waardoor mogelijk ook andere (patho)fysiologische processen, zoals een nierfunctiestoornis of opname op een intensive care (IC), veranderde farmacokinetiek verklaren. In **hoofdstuk 5** is de blootstelling aan ciprofloxacin geëvalueerd bij IC-patiënten met obesitas. Hiervoor zijn data van 34 IC-patiënten met obesitas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) uit 4 eerdere studies naar de farmacokinetiek van ciprofloxacin bij IC-patiënten samengevoegd. In deze analyse zijn als controlepopulatie eveneens de gegevens na IV-toediening uit het onderzoek in hoofdstuk 2 meegenomen. Dit onderzoek toont aan dat nierfunctie, geschat volgens CKD-EPI, een goede voorspeller is voor de klaring van ciprofloxacin in de IC-populatie. Lichaamsgewicht bleek niet voorspellend te zijn voor een veranderde klaring of verdelingsvolume in IC-patiënten met obesitas. Op het populatie farmacokinetisch model gebaseerde simulaties tonen aan dat personen met een nierfunctie $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ risico lopen op een suboptimale blootstelling bij een gangbare doseerstrategie wanneer een PK-PD target van $\text{AUC/MIC} > 125$ bij een MIC van $0,25 \text{ mg/L}$ wordt gehanteerd.

De invloed van beschadiging aan de gastro-intestinale mucosale barrière op de farmacokinetiek van ciprofloxacin bij hematologie patiënten is onderzocht in **hoofdstuk 6**. Patiënten met een hematologische aandoening ontvangen ciprofloxacin

om tijdens neutropenie een infectie met een Gram-negatieve bacterie te voorkomen. Zij ontvangen hiervoor twee maaldaags een tablet met 500mg ciprofloxacin, ook wanneer zij schade aan de mucosa hebben terwijl niet duidelijk is of deze schade de orale opname van ciprofloxacin beïnvloedt. Om deze mogelijke invloed te onderzoeken zijn ciprofloxacin plasmaconcentraties op verschillende momenten na orale toediening geëvalueerd op verschillende dagen tijdens de behandeling. Gegevens verkregen na zowel orale als intraveneuze toediening van ciprofloxacin bij 28 gezonde vrijwilligers zonder schade aan de mucosa van het maag-darm kanaal dienden als controlegroep. De mate van schade aan het maagdarmkanaal is geobjectiveerd middels de Daily Gut Score (DGS), plasma citrulline concentratie en albumine. Gegevens van 47 patiënten met een grote verscheidenheid aan hematologische maligniteiten, verzameld op 0 – 30 dagen na aanvang van de chemotherapie waren beschikbaar. De tijd tot C_{max} was langzamer bij hematologische patiënten vergeleken met gezonde vrijwilligers, hoewel er geen verband met de mate van schade aan het maagdarmkanaal (gedefinieerd als DGS of citrulline) is vastgesteld. Deze studie ondersteunt orale toediening van ciprofloxacin als Gram-negatieve profylaxe bij patiënten met een hematologische aandoening en matige schade aan het maagdarmkanaal.

De invloed van obesitas en multimorbiditeit op de farmacokinetiek van ciprofloxacin en fluconazol is binnen dit proefschrift in verschillende onderzoeken bestudeerd. De resultaten hiervan zijn in **hoofdstuk 7** samengevat en vanuit een breder perspectief besproken. Hierbij is gereflecteerd op de samenhang tussen, en methodologie van, de gekozen studies. Daarnaast is een standpunt ingenomen over op de plek die patiënten met obesitas zouden moeten hebben binnen het ontwikkelingstraject van nieuwe geneesmiddelen. Hierbij is een op dit standpunt gebaseerd onderzoeksontwerp verkend.

De manier waarop obesitas de farmacokinetiek van verschillende geneesmiddelen beïnvloedt is zeer heterogeen. Momenteel is deze invloed aan de hand van geneesmiddeleigenschappen zoals vetoplosbaarheid, eiwitbinding, ladingstoestand of bloed/plasma-ratio niet goed te voorspellen¹¹. Bevindingen van geneesmiddel A zijn hierdoor niet te extrapoleren naar geneesmiddel B. Dit geldt zelfs voor geneesmiddelen die qua molecuulstructuur vergelijkbaar zijn, aangezien er binnen de therapeutisch klassen van echinocandines, cefalosporines, aminoglycosiden en triazolen belangrijke verschillen bestaan in de invloed die obesitas heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen uit de betreffende klassen⁸.

Om de invloed van obesitas op de farmacokinetiek van ciprofloxacin en fluconazol zo zuiver mogelijk te karakteriseren is gebruik gemaakt van patiënten die voor een maagverkleining in het ziekenhuis waren. Een groot voordeel van het bestuderen van deze patiënten is dat handelingen die noodzakelijk zijn voor het uitvoeren van de studie

vooraf te plannen zijn. Hierdoor is het mogelijk om een brede gewichtsrang (tot aan een maximaal lichaamsgewicht van 218kg voor ciprofloxacin en 174kg voor fluconazol) te onderzoeken. Patiënten die in aanmerking komen voor een dergelijke operatie zijn, naast het feit dat ze obesitas hebben, relatief gezond. Daardoor komen andere factoren die karakterisering van de invloed van obesitas op de farmacokinetiek kunnen vertroebelen, zoals nier- en leverfunctiestoornissen of gebruik van interacterende comedicatie, weinig tot niet voor.

Daarnaast is in hoofdstuk 7 het belang van het verzamelen van data bij klinisch opgenomen patiënten benadrukt. In vergelijking met de relatief gezonde populatie individuen met obesitas die een maagverkleining ondergaan zijn bij de algemene klinische populatie belangrijke verschillen te verwachten in nierfunctie, leverfunctie, de invloed van IC-opname en leeftijd. Nadat in een relatief homogene populatie, zoals in hoofdstuk 2 en 3 beschreven, de invloed van obesitas op de farmacokinetiek is gekarakteriseerd kan uitbreiding van het populatie farmacokinetisch model plaatsvinden aan de hand van data uit de klinische praktijk.

Hiervoor is het essentieel om gedurende het analyseproces onderscheid te maken tussen de invloed van ziekte, comorbiditeit en comedicatie op de farmacokinetiek. De ernst van ziekte of comorbiditeit zijn te objectiveren aan de hand van biomarkers (kreatinine voor nierfunctie of citrulline voor mucositis van het maag-darm kanaal) of klinische scores (Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score) voor IC-patiënten, Daily Gut Score (DGS) voor mucositis van het maagdarmkanaal). In de klinische populatie is, in tegenstelling tot de patiënten die een maagverkleining ondergaan, niet altijd te selecteren op patiënten die géén interacterende comedicatie gebruiken. Binnen de studie beschreven in hoofdstuk 6 gebruikte een groot deel van deze patiënten comedicatie (opiaten, maagzuurremmers, prokinetica of beta-blokkers) die de absorptie van ciprofloxacin kunnen versnellen, vertragen of verminderen. Tijdens het ontwikkelen van het farmacokinetisch model is het belangrijk om te evalueren of het model goed voorspelt voor gebruikers van interacterende comedicatie of patiënten met comorbiditeiten. Indien dit niet het geval is dient verfijning van het model plaats te vinden om ook voor deze karakteristieken juist te voorspellen. Via deze stapsgewijze aanpak is de invloed die verminderde nier- of leverfunctie, IC-opname, leeftijd, gebruik van interacterende comedicatie of maag-darmschade op de farmacokinetiek van het betreffende geneesmiddel te kwantificeren.

Ten derde is een potentieel ontwerp van registratiestudies verkend om tijdens de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen de invloed van obesitas op de farmacokinetiek vast te stellen. Dit is belangrijk omdat inmiddels 13% van de wereldwijde populatie obesitas heeft, terwijl er voor geneesmiddelen die nieuw op de markt komen geen

doseerinformatie voor patiënten met obesitas beschikbaar is^{1, 12}. In hoofdstuk 4 is uiteengezet hoe geneesmiddelen van elkaar verschillen met betrekking tot de invloed die obesitas op de farmacokinetiek heeft. Hierbij is gesteld dat een toename in klaring van <25% bij een individu van 140kg ten opzichte van een individu van 70kg niet klinisch relevant is. Bij een toename van 25 – 50% spreken we van een matige toename en bij >50% van een sterke toename.

Reeds beschikbare richtlijnen en handreikingen voor het ontwerp van geneesmiddelstudies in specifieke patiëntpopulaties zijn hiervoor vertaald naar de situatie waarin de invloed van obesitas op farmacokinetiek onderwerp van studie is^{12, 13}. Binnen deze analyse is gefocust op wat de invloed is van verschillen in het lichaamsgewicht van de patiëntpopulatie, de grootte van de patiëntpopulatie, de mate van invloed van obesitas op de geneesmiddelklaring (toename in klaring door obesitas) en de variatie tussen patiënten met betrekking tot de snelheid waarmee zij geneesmiddelen klaren (interindividuele variabiliteit in klaring).

Uitgangspunt bij het ontwerp van een onderzoek is dat er een bepaalde mate van zekerheid is (veelal 80%) dat een effect dat in werkelijkheid aanwezig is binnen de ontworpen studie daadwerkelijk te detecteren is. De steekproefgrootte kiest men zodanig dat men deze mate van zekerheid verkrijgt. Om de praktische uitvoerbaarheid te borgen is uitgegaan van een beoogd maximum aantal proefpersonen met obesitas van 12 deelnemers.

De simulatiestudie leerde dat met een steekproef van 6 personen met obesitas met een lichaamsgewicht van 140 – 160kg en een controlegroep van 6 personen zonder obesitas een potentieel effect van obesitas op de farmacokinetiek detecteerbaar is wanneer de interindividuele variabiliteit in klaring <10% is. Bij een hogere interindividuele variabiliteit in klaring of een toename in klaring door obesitas die rondom de grens van klinische relevantie ($\pm 25\%$) ligt is aanvullende werving van personen met obesitas nodig om voldoende detecteerbaarheid te verkrijgen⁸. Om een relevante toename in detecteerbaarheid te bewerkstelligen is idealiter inclusie van personen met een hoger lichaamsgewicht (bijvoorbeeld 180 – 200kg) nodig. De steekproefgrootte die nodig is om een eventuele invloed van obesitas op de farmacokinetiek van een geneesmiddel te detecteren hangt enerzijds af van de mate waarin obesitas de geneesmiddelklaring beïnvloedt en anderzijds de mate van variatie in klaring tussen verschillende mensen.

Parallel is geëvalueerd of de invloed van obesitas op geneesmiddelklaring met de bovengenoemde studiepopulatie met voldoende juistheid te kwantificeren is. De mate waarin obesitas de geneesmiddelklaring beïnvloedt heeft geen effect op de juistheid van de analyse terwijl een hogere interindividuele variabiliteit in geneesmiddelklaring

wel een afname van de juistheid van de analyse brengt. Deze analyse toonde eveneens aan dat de invloed van de variabiliteit in geneesmiddelklaring tussen mensen op de detecteerbaarheid van de invloed van obesitas op geneesmiddelklaring sterker is dan de invloed op de juistheid van de analyse. De aanvullende inclusie die voor geneesmiddelen met een aanzienlijke interindividuele variabiliteit op geneesmiddelklaring (of matige invloed van obesitas op geneesmiddelklaring) nodig is om voldoende detecteerbaarheid te borgen zorgt tegelijkertijd dat de juistheid van de analyse voldoende is.

Bij de vertaling van bovengenoemde simulaties naar de werkelijkheid vallen enkele belangrijke punten op. Het gewicht van deelnemers met obesitas is een gegeven en kan daarom buiten de gesimuleerde gewichtscategorieën van 140 – 160kg en 180 – 200kg liggen. Door de inclusiecriteria te formuleren als “mensen met obesitas en een lichaamsgewicht van >140kg” is de populatie van mensen die in aanmerking komen voor deelname zo breed mogelijk. Wanneer de initiële inclusie van 6 individuen onvoldoende zekerheid geeft ten aanzien van de invloed van obesitas op de farmacokinetiek, is additionele inclusie mogelijk vereist. Om bij de additionele inclusie een relevante toename in statistische onderscheidingsvermogen te bereiken is het van belang om te sturen op werving van individuen met een zo hoog mogelijk lichaamsgewicht (ideaaliter >160kg).

Middels het beschreven studieontwerp is tijdens de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen belangrijke kennis te verzamelen over de invloed van obesitas op de farmacokinetiek. Aanbevelingen voor dosisoptimalisatie bij patiënten met obesitas kunnen hiermee direct tijdens registratie van een nieuw geneesmiddel beschikbaar komen. Ziekenhuisapothekers en artsen kunnen vervolgens op basis van aanvullende data de meest optimale dosis voor individuen met obesitas en andere aandoeningen, zoals een lever- of nierfunctiestoornis, vaststellen. Het populatie farmacokinetisch model dient hiervoor verrijkt te worden met plasma concentratie – tijd profielen uit de klinische praktijk van patiënten met obesitas en relevante comorbiditeiten.

Concluderend is middels de onderzoeken die in dit proefschrift beschreven staan kennis vergaard over de invloed van obesitas, en multimorbiditeit in de vorm van IC-opname en obesitas of een hematologische aandoening en maag-darmschade op de farmacokinetiek van ciprofloxacin of fluconazol. Obesitas bleek niet van invloed te zijn op de farmacokinetiek van ciprofloxacin terwijl zowel geslacht als gewicht van invloed zijn op de farmacokinetiek van fluconazol. Bij IC-patiënten met obesitas bleek eveneens dat obesitas geen invloed heeft op de farmacokinetiek maar dat nierfunctie wel voorspellend is voor de klaring van ciprofloxacin. Hematologische patiënten met maag-darmschade lieten een mild vertraagde orale absorptie van ciprofloxacin zien waaruit volgt dat de blootstelling aan ciprofloxacin niet anders is

dan bij gezonde vrijwilligers. Op basis van de populatie farmacokinetische modellen zijn doseeralgoritmes ontwikkeld voor beide geneesmiddelen.

Voor geneesmiddelen die nieuw op de markt komen verdient het includeren van personen met obesitas een sterke aanbeveling aangezien de invloed van obesitas op de farmacokinetiek heterogeen en onvoorspelbaar is. Door in de toekomst tijdens registratiestudies van nieuwe geneesmiddelen 6 – 12 personen met obesitas te bestuderen komt belangrijke informatie over de invloed van obesitas op de farmacokinetiek op een vroeg moment beschikbaar. Clinici kunnen hiermee de juiste dosering kiezen voor patiënten met obesitas.

Met de binnen dit proefschrift opgedane kennis zijn enkele kennishiaten ten aanzien van de drijvende krachten achter de farmacokinetische variabiliteit van antimicrobiële geneesmiddelen beschreven. Dit onderzoek draagt hiermee bij aan het optimaliseren van de behandeling met fluconazol en ciprofloxacine voor bij patiënten met obesitas of multimorbiditeit in de vorm van obesitas en IC-opname of een hematologische maligniteit en maag-darmschade.

Referenties

- 1 Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, Jarlier V, Nathwani D, Goossens H; Global-PPS network. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health*. 2018 Jun;6(6):e619-e629. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30186-4. Epub 2018 Apr 23. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2018 Sep;6(9):e968.
- 2 Ciprofloxacin access data. Food and Drug Administration, 30/7/2016. Accessed 4/3/2024 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019537s086lbl.pdf
- 3 Fluconazole access data. Food and drug administration, 28/02/2019. Accessed 4/3/2024 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019949s065,020090s047lbl.pdf
- 4 Jansen AME, Muilwijk EW, van der Velden WJFM, Maertens JA, Aerts R, Colbers A, Burger D, Verweij PE, Ter Heine R, Blijlevens NMA, Brüggemann RJM. Posaconazole bioavailability of the solid oral tablet is reduced during severe intestinal mucositis. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Jul;28(7):1003-1009. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.029. Epub 2022 Feb 10.
- 5 Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Mar;14(3):275-285. doi: 10.1080/17425255.2018.1440287. Epub 2018 Feb 15.
- 6 Morales Castro D, Dresser L, Granton J, Fan E. Pharmacokinetic Alterations Associated with Critical Illness. *Clin Pharmacokinet*. 2023 Feb;62(2):209-220. doi: 10.1007/s40262-023-01213-x. Epub 2023 Feb 2.
- 7 Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, Jarlier V, Nathwani D, Goossens H; Global-PPS network. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health*. 2018 Jun;6(6):e619-e629.
- 8 van Rhee KP, Knibbe CAJ, van der Linden PD, Brüggemann RJM. Patients with Obesity Should be Recognised as a Special Patient Population During Drug Development of Antibacterial and Antifungal Agents; A Call to Action. *Clinical Pharmacokinetics*. 2024 Jan;63(1):1-12.
- 9 Johan W. Mouton, Michael N. Dudley, Otto Cars, Hartmut Derendorf, George L. Drusano, Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 55, Issue 5, May 2005, Pages 601–607
- 10 Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R, Müller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(3):354-358.
- 11 Berton M, Bettonte S, Stader F, Battegay M, Marzolini C. Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling to Identify Physiological and Drug Parameters Driving Pharmacokinetics in Obese Individuals. *Clinical Pharmacokinetics*. 2023 Feb;62(2):277-295.
- 12 European Medicines Agency. Reflection paper on investigation of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the obese population. 2018 EMA/CHMP/535116/2016.
- 13 Pharmacokinetics in patients with impaired renal function – study design, data analysis, and impact on dosing, Guidance for industry. Food an Drug Administration, 3/2024. Accessed 22/3/2024. <https://www.fda.gov/media/78573/download>

