

Kinetiek en doseringsaanpassingen bij patiënten met obesitas

Meet the Expert sessie Patiënten met obesitas op de IC: complexiteit en risico's
12 maart 2024, Amsterdam

Prof. Dr. Catherijne A.J. Knibbe
ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog



Universiteit
Leiden

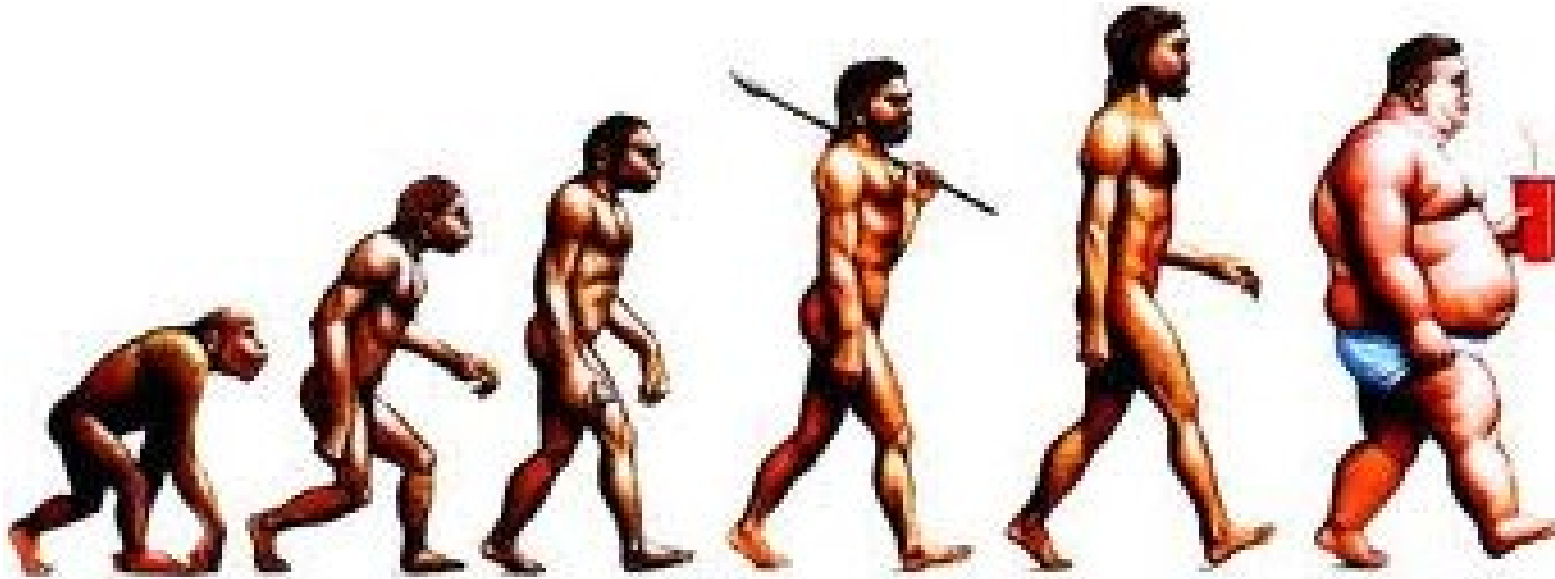
LACDR

ZIEKENHUIS
ST ANTONIUS

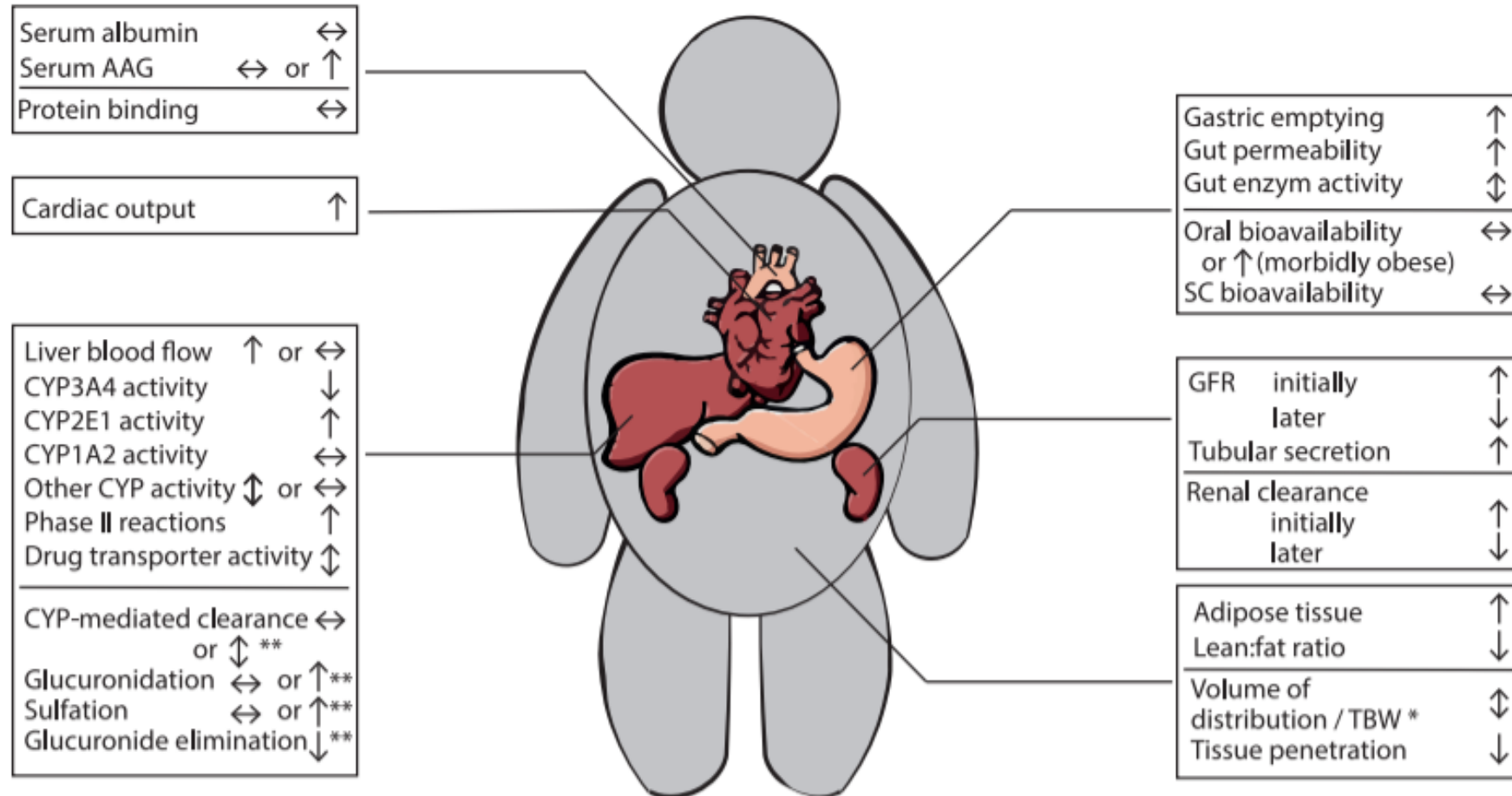
Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
▪ Sponsoring of onderzoeksgeld ▪ Honorarium of andere (financiële) vergoeding ▪ Aandeelhouder ▪ Andere relatie, namelijk ...	▪ ZonMw ▪ Fonds NutsOhra ▪ St Antonius Onderzoeksfonds

Forse toename in incidentie en prevalentie van overgewicht en obesitas

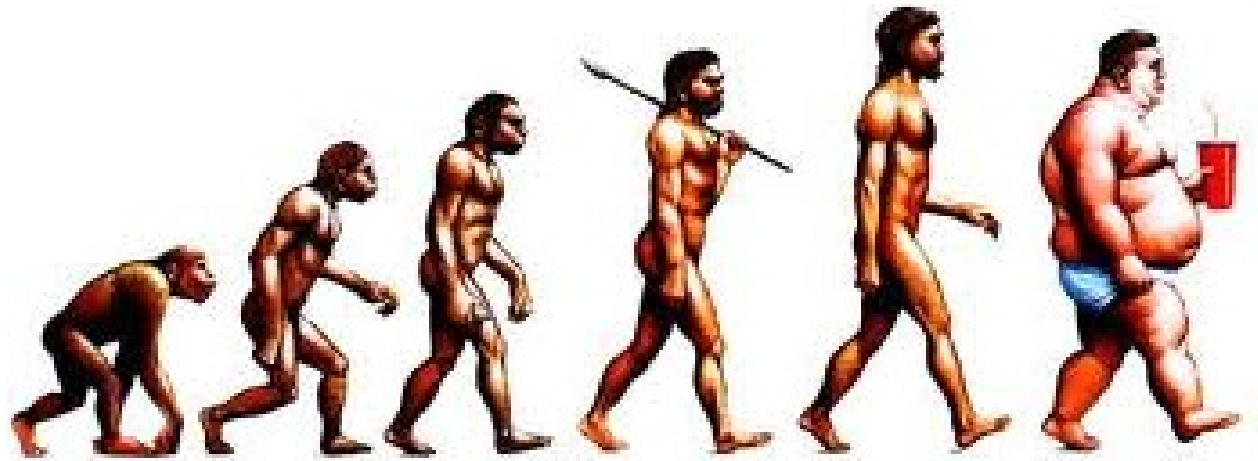


Obesitas gaat gepaard met veel fysiologische veranderingen



Hoe moet je geneesmiddelen doseren in de **obese** populatie?

Zoals bij **gentamicine** ?

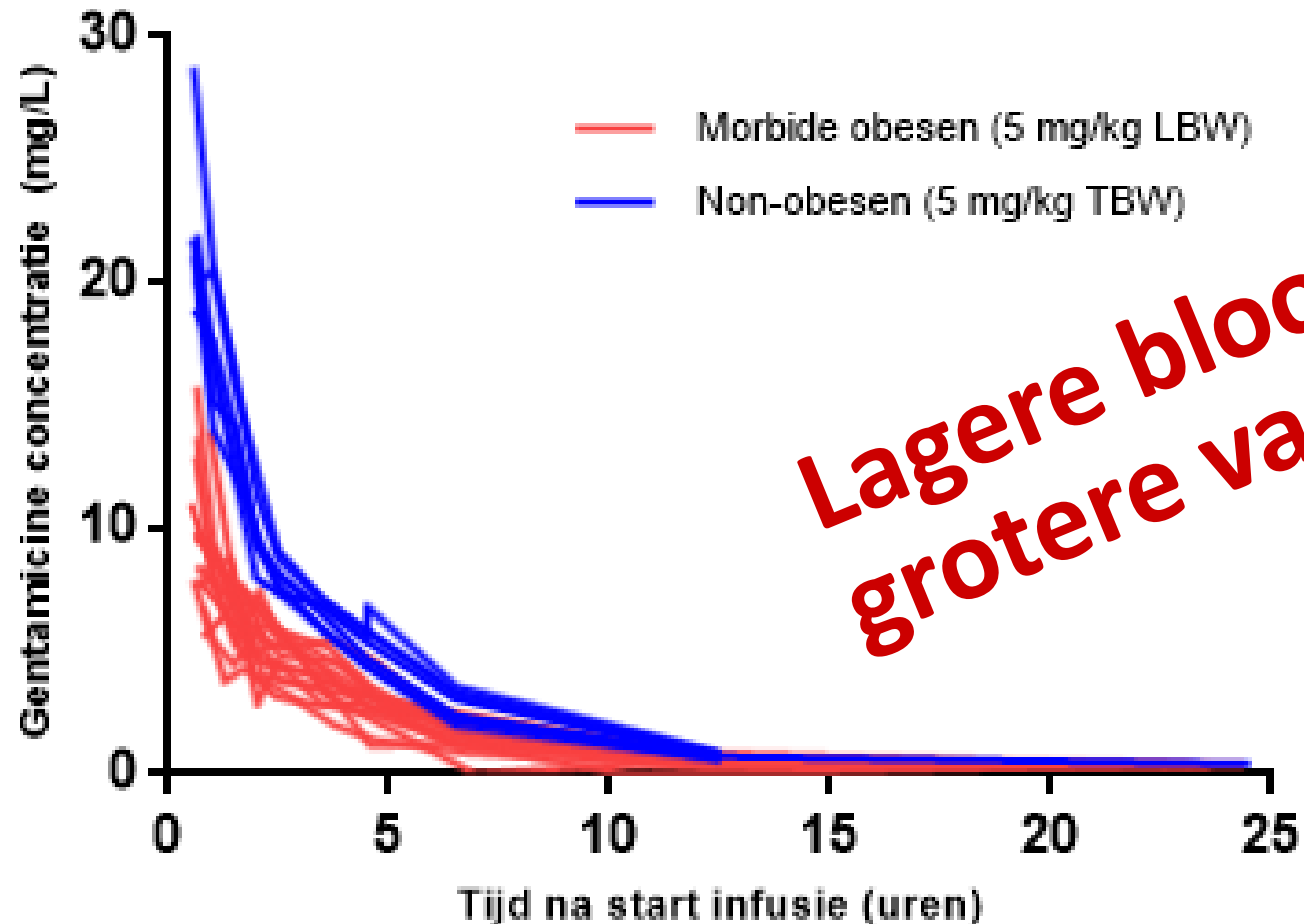


Wat weten we van **gentamicine**?

- **Wateroplosbaar** antibioticum
- Uitscheiding via de **nieren**
- Inzet bij sepsis (acuut)
- Normale dosering in **mg/kg**
- Hoge doseringen **toxisch**
- **LBW** vaak voorgesteld als doseermaat

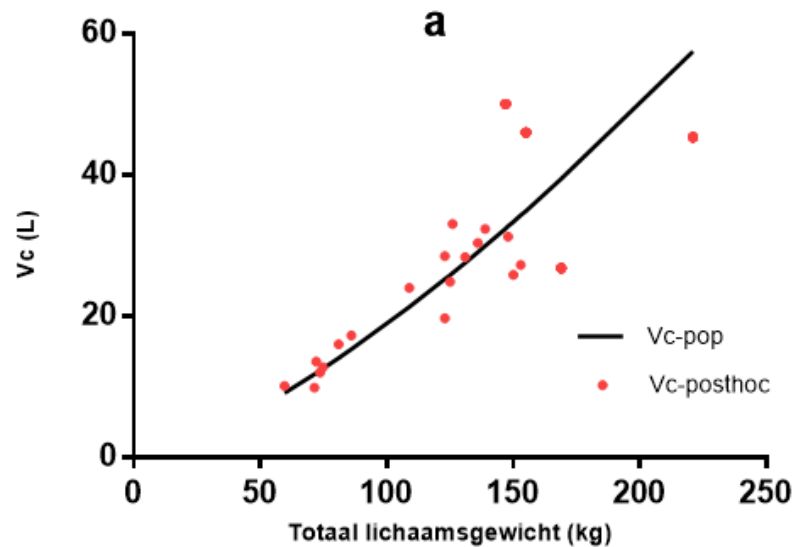


Gentamicine in obesen (5 mg/kg LBW) en niet-obesen (5 mg/kg)

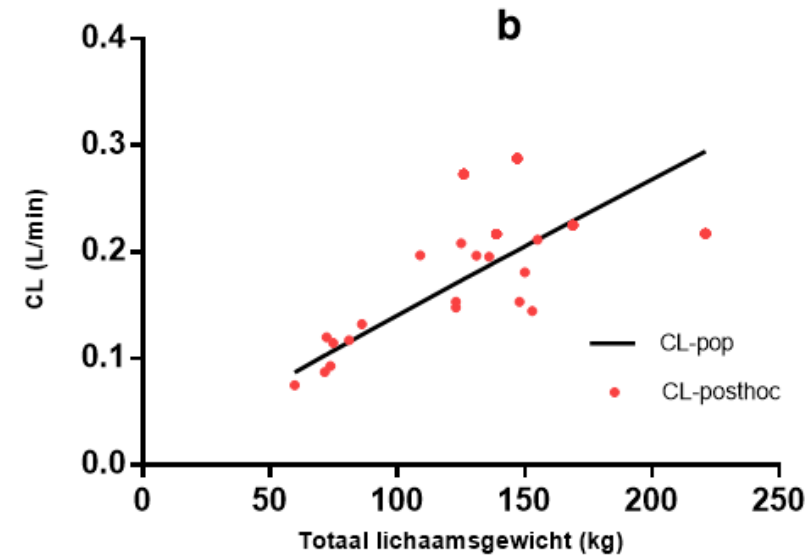


How to dose drugs in the **obese** population?

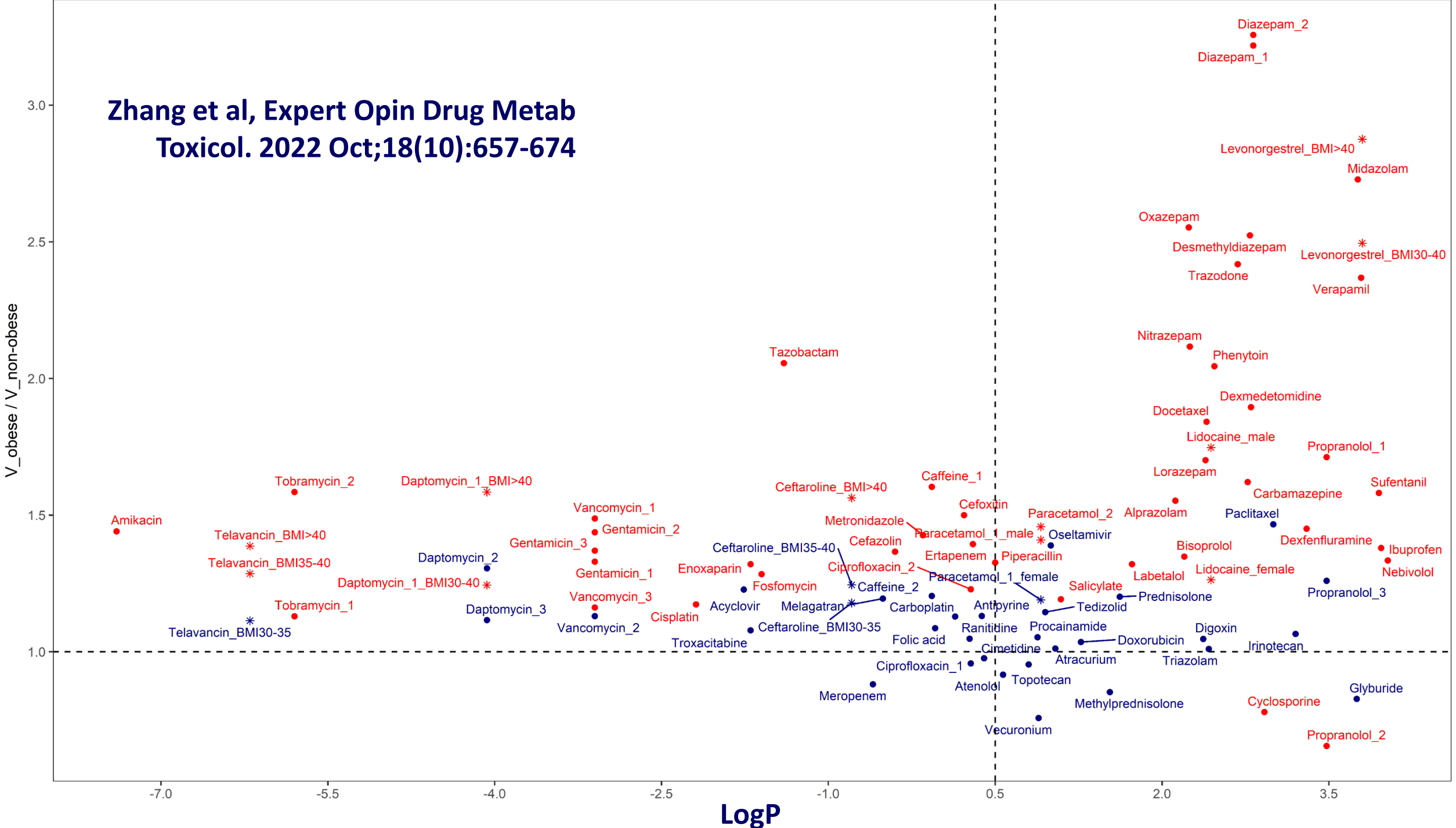
Volume vs Bodyweight



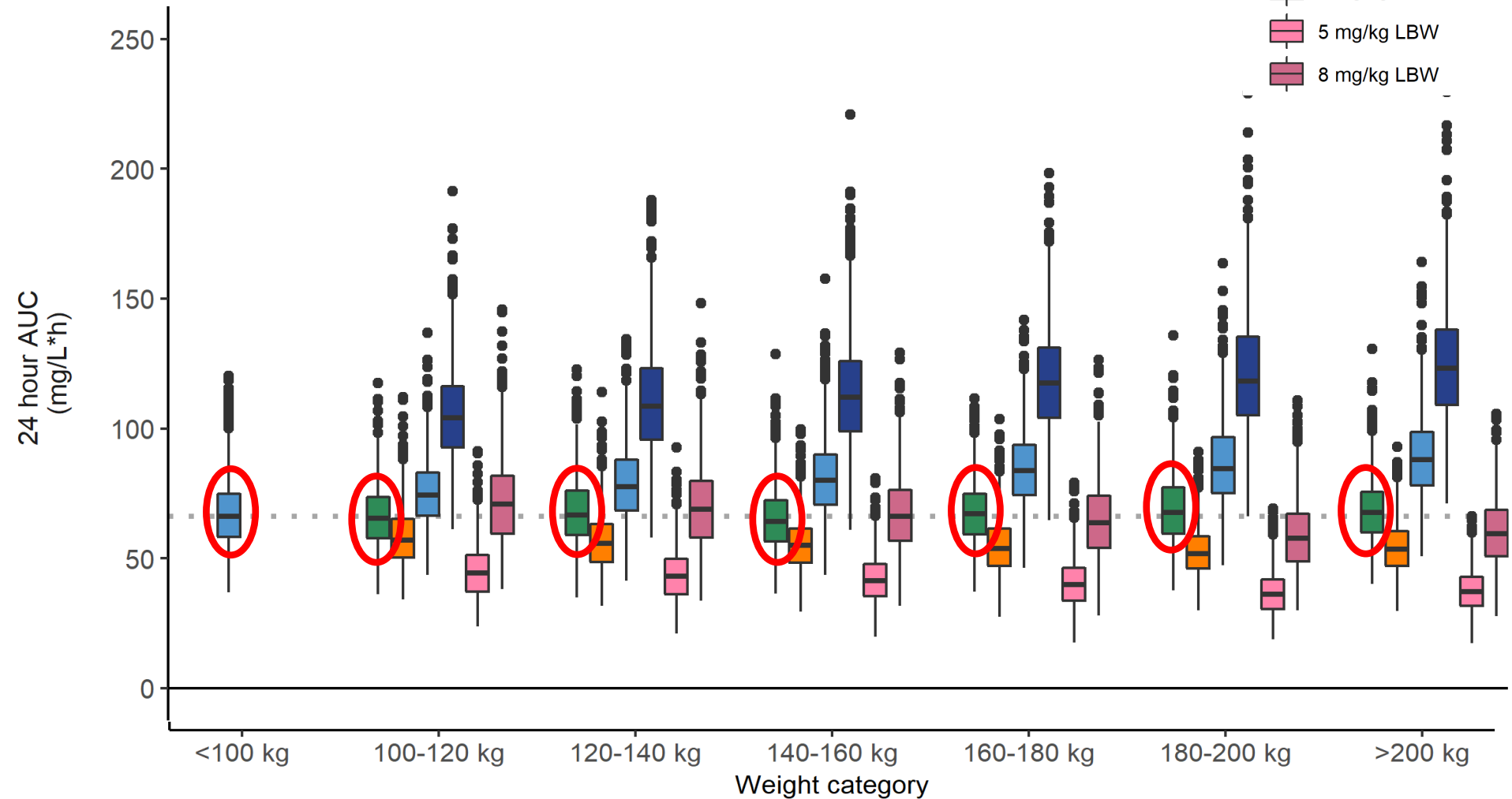
Clearance vs Bodyweight



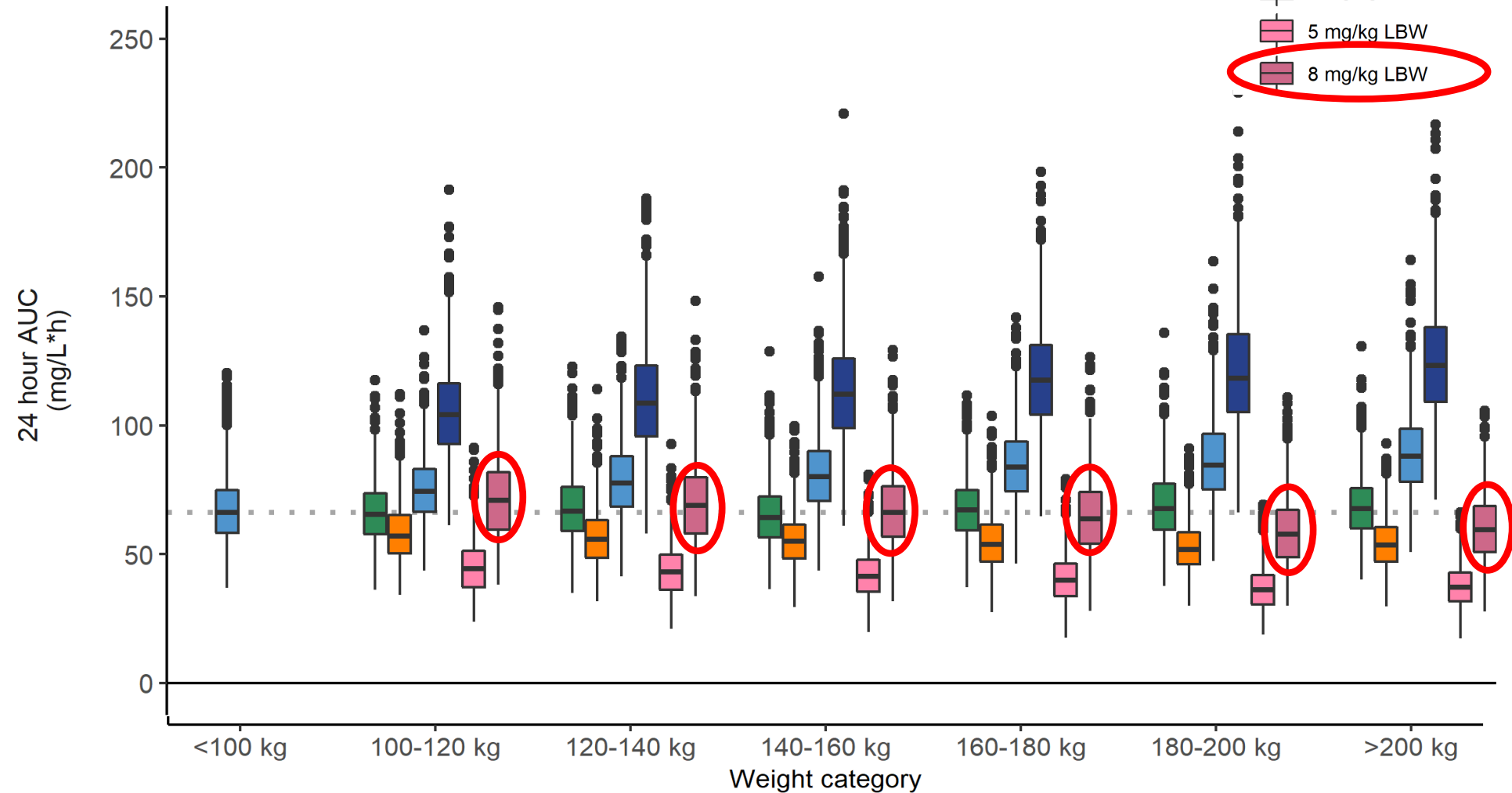
Zhang et al, Expert Opin Drug Metab
Toxicol. 2022 Oct;18(10):657-674



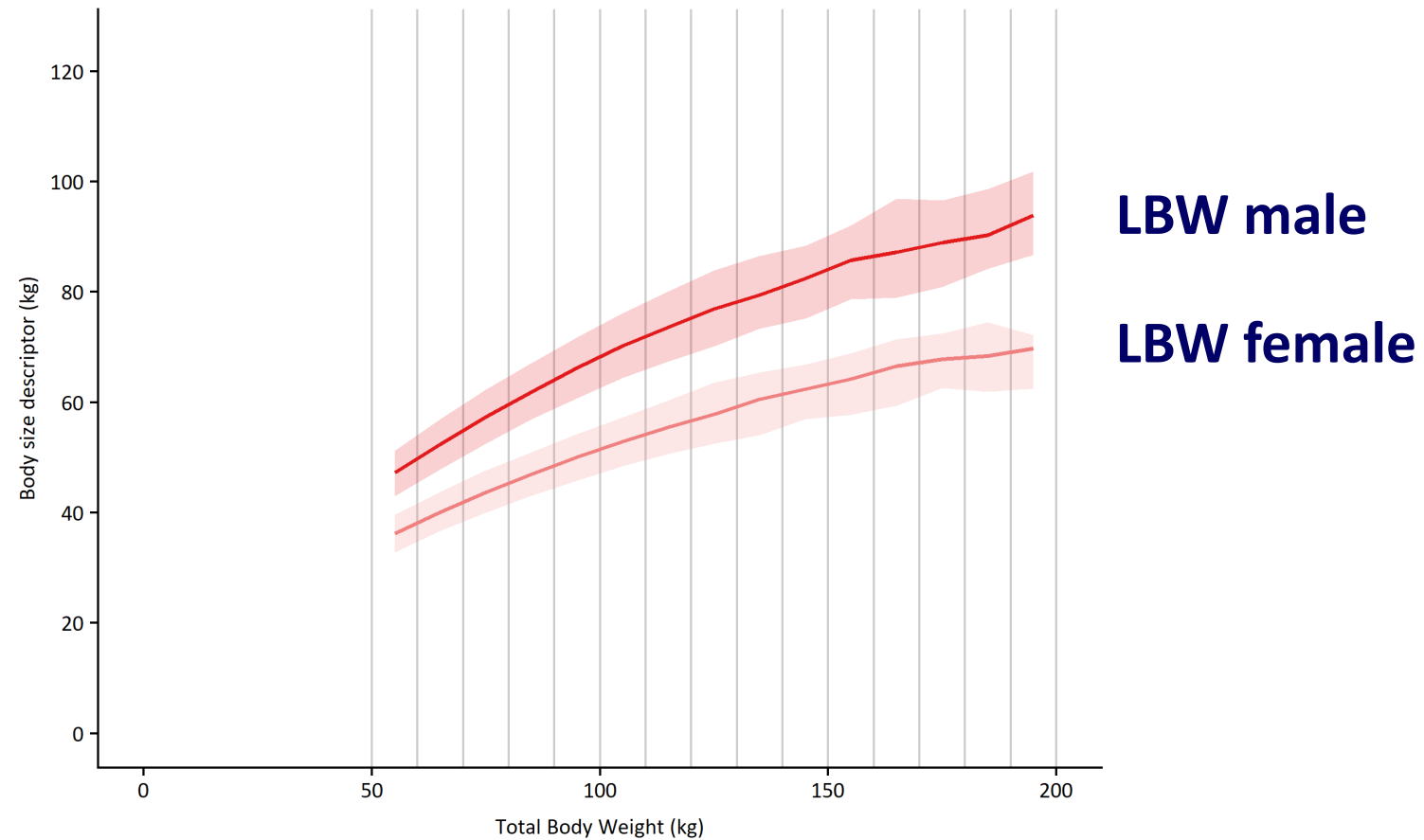
AUC of gentamicin across weight upon model based proposed dosing



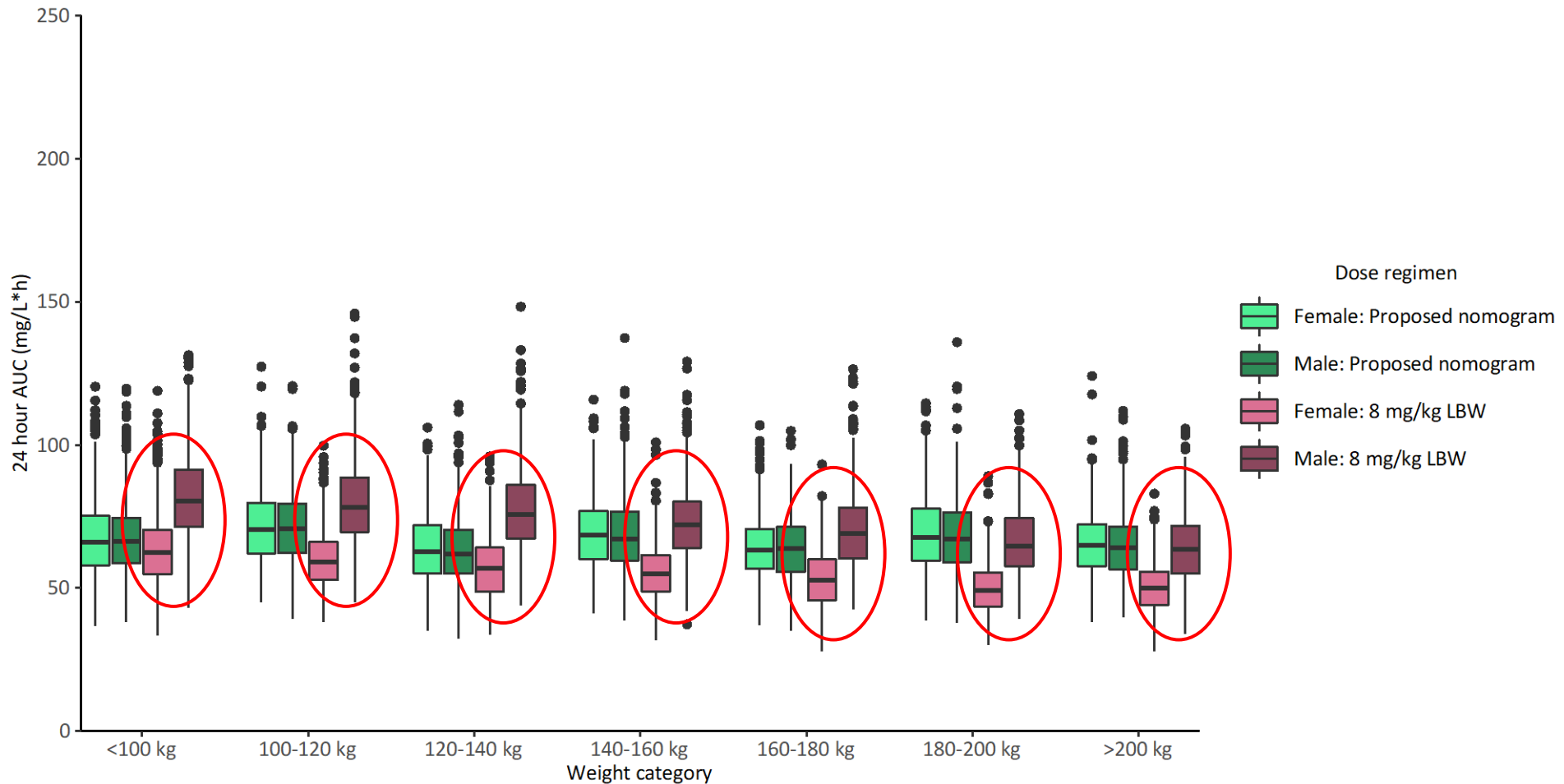
AUC of gentamicin across weight upon dosing according to **Lean Body Weight**



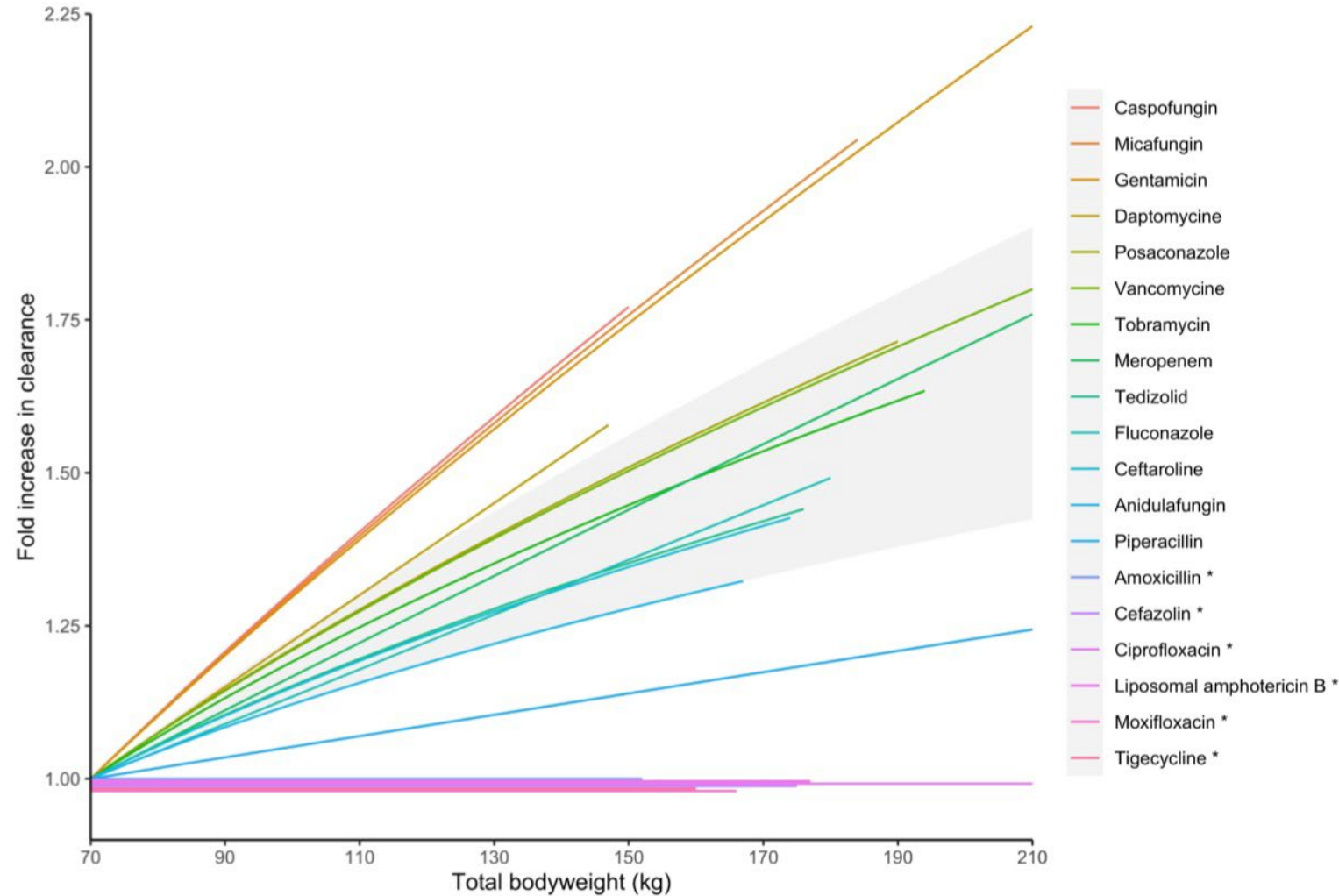
Lean Body Weight can be predicted from total bodyweight and sex



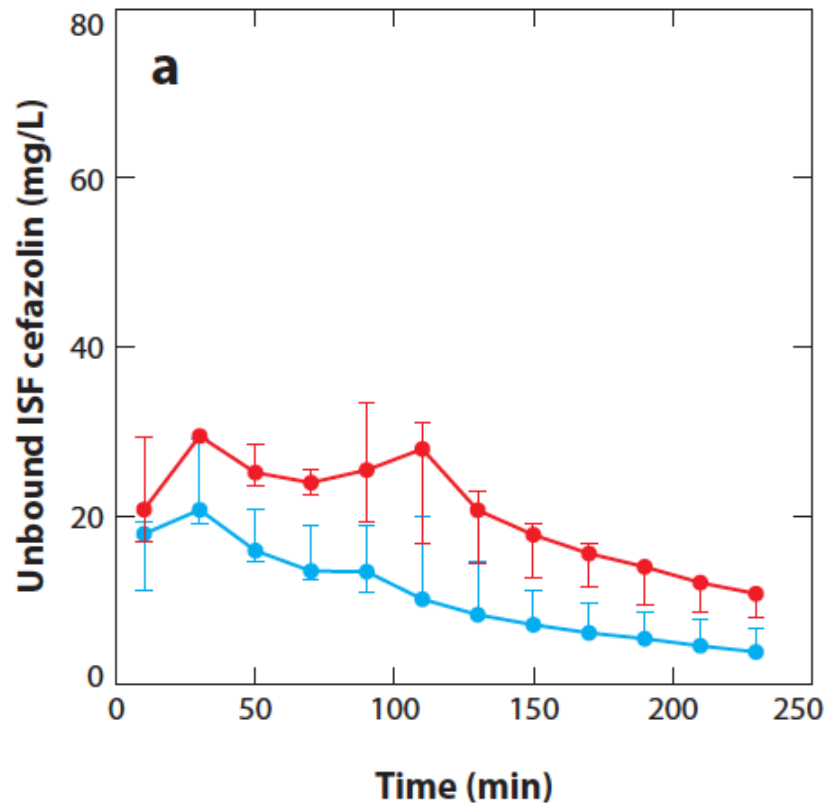
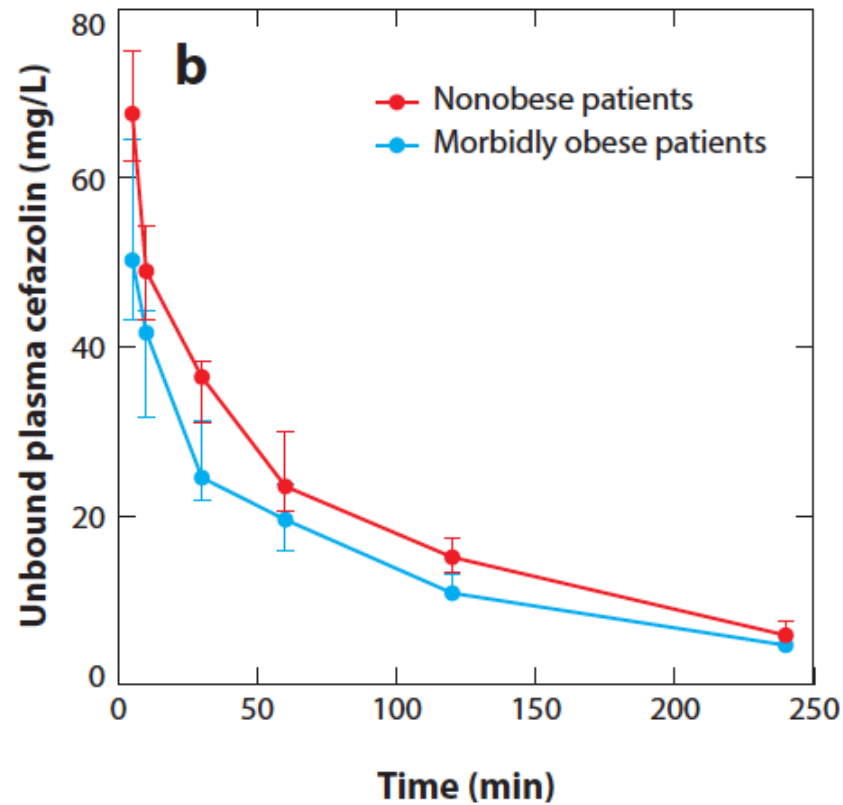
AUC of gentamicin upon **Lean Body Weight** introduces variability between **Men and Women**



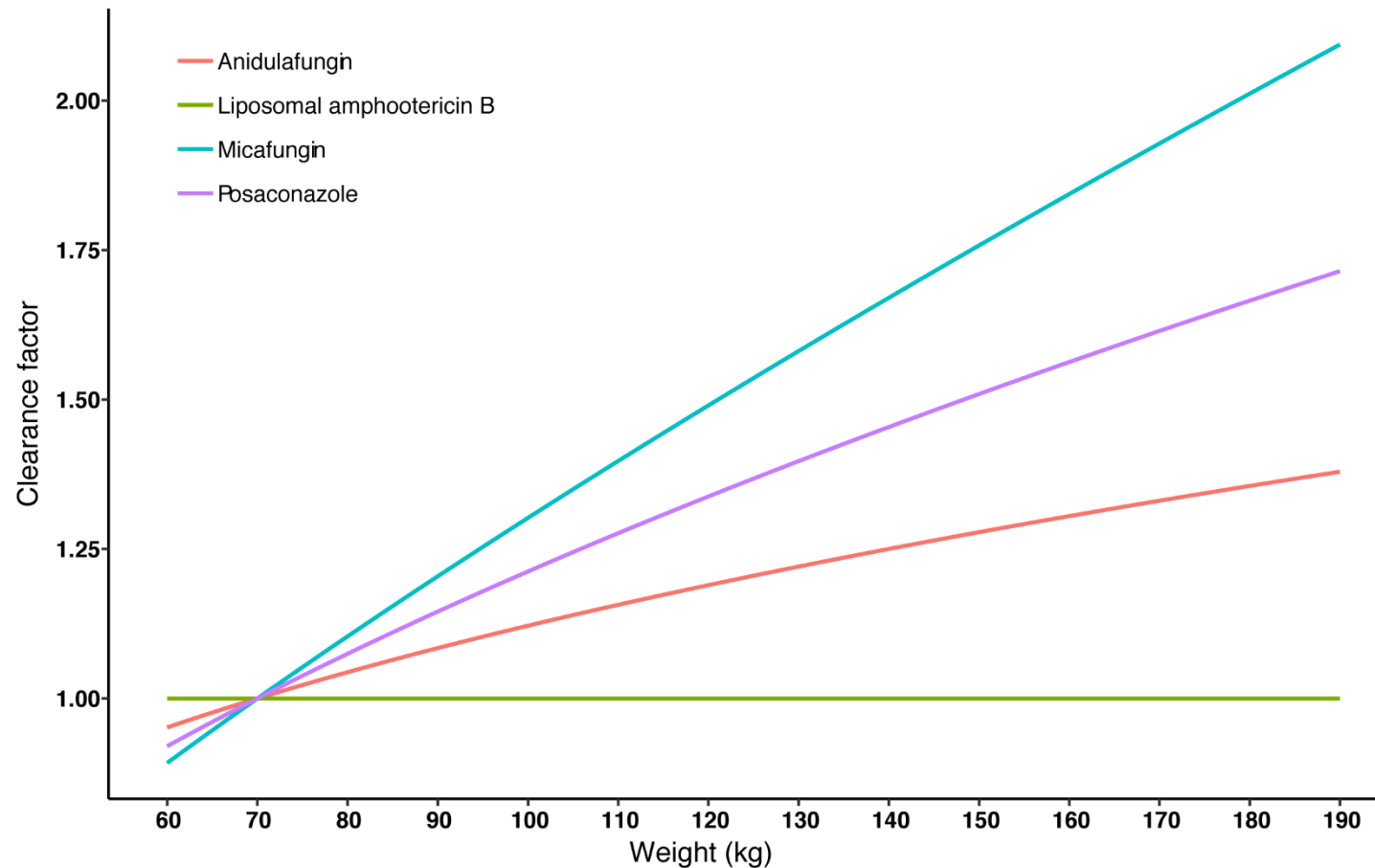
Veranderingen in antibiotica klaring in de **obese** populatie



Cave verminderde weefselpenetratie: cefazoline plasma concentraties hoog genoeg; weefselconcentraties sterk verlaagd



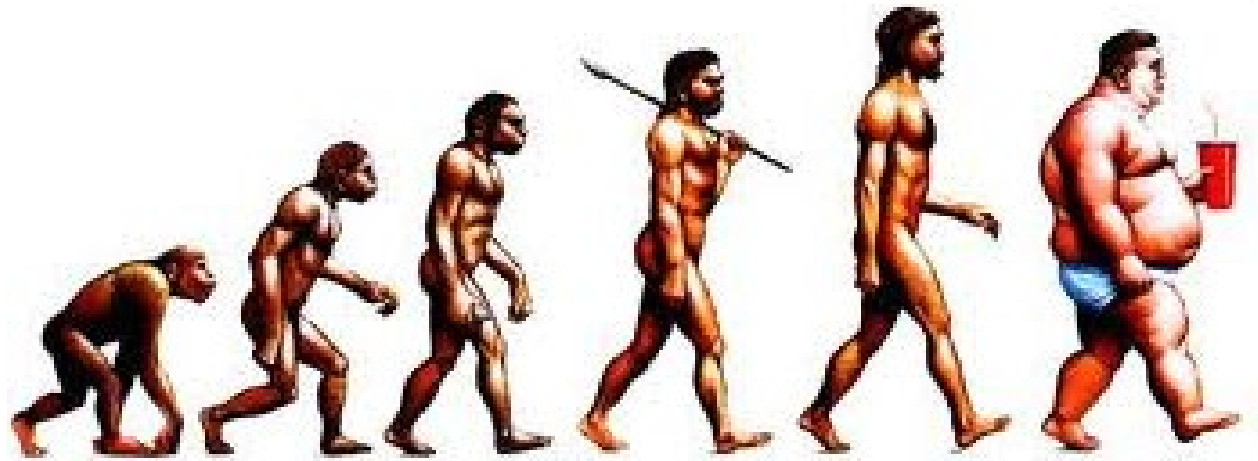
How to dose antifungal drugs in the **obese** population?



Wasmann RE et al J Antimicrob Chemother. 2020 Apr 1;75(4):1006-1013; Clin Infect Dis. 2020 May 6;70(10):2213-2215; J Antimicrob Chemother. 2019 Apr 1;74(4):978-985; Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jun 26;62(7):e00063-18 & PhD thesis, general discussion

Hoe moet je geneesmiddelen doseren in de **obese** populatie?

Zoals bij **fraxiparine** ?

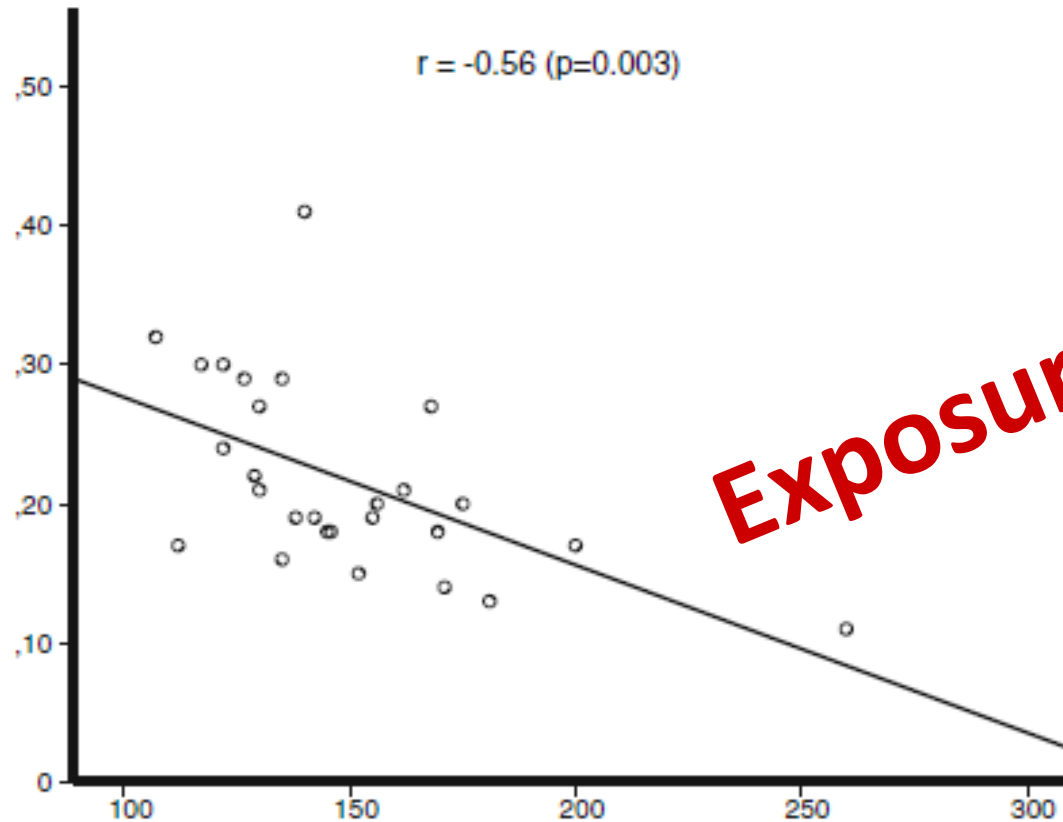


Wat weten we van **fraxiparine** en trombose?

- Risico op **trombose** tot 5x verhoogd in obesen
- **Renale** uitscheiding, verdeelt zich over bloed
- Profylaxe: **verdubbeling** van de dosering bij BMI>40
- Therapie: **mg/kg** dosering
- Weinig onderbouwing meer voor anti-Xa piek spiegel, recent meer aandacht voor anti-Xa dalspiegel

Fraxiparin moet **hoger gedoseerd** worden om dezelfde anti-Xa blootstelling te halen (single prophylaxis dose)

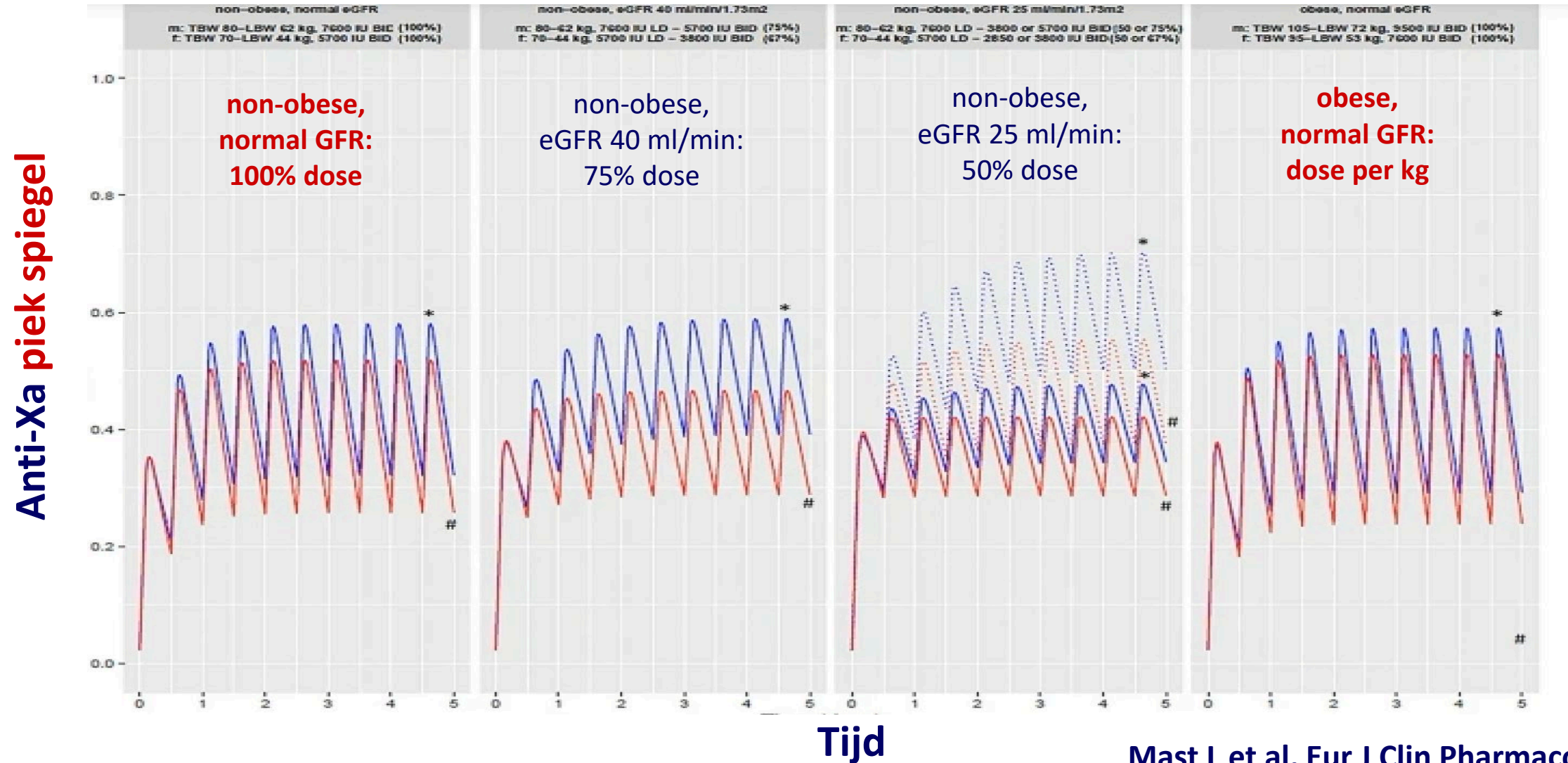
Anti-Xa piek spiegel (4 uur na injectie)



Exposure matching

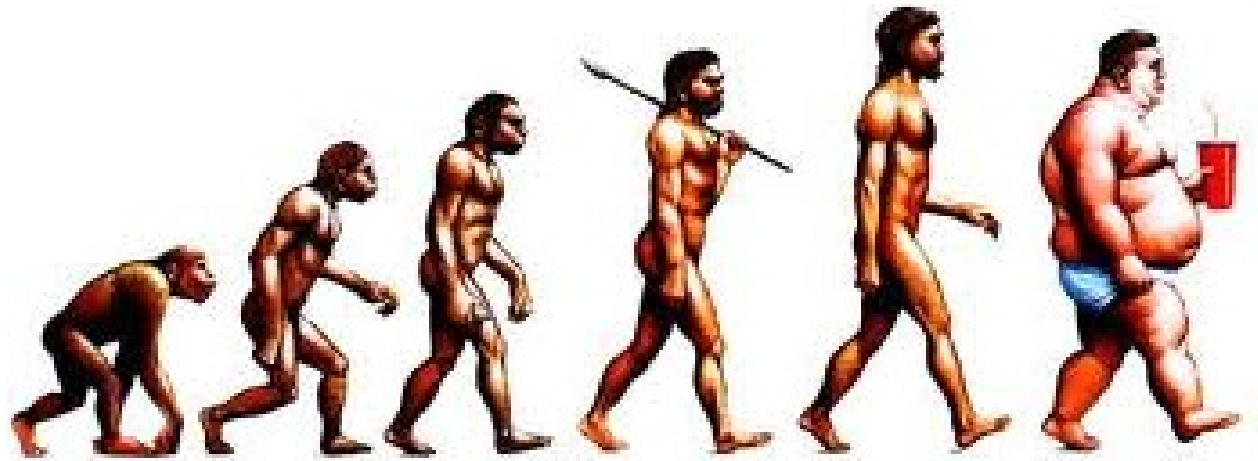
Totaal lichaamsgewicht

Fraxiparin moet **per kg gedoseerd** worden om dezelfde anti-Xa blootstelling te halen (multiple therapeutic dose)



Hoe moet je geneesmiddelen doseren in de **obese** populatie?

Zoals bij **paracetamol en morphine**?

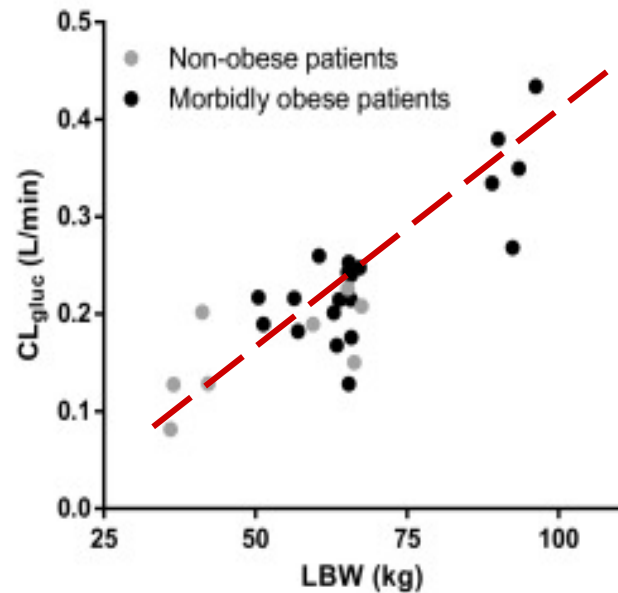


Wat weten we van **paracetamol** in obesen

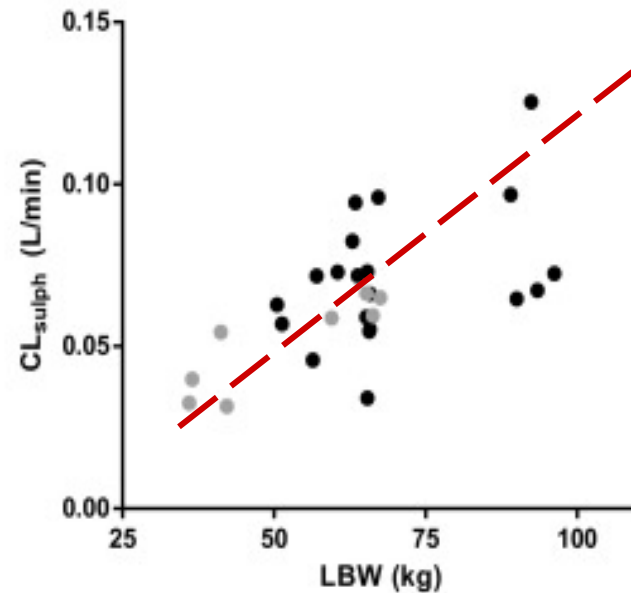
- Zou minder **effectief** zijn in obesen
- Kun je veilig hoger doseren?
- Er zijn 3 afbraakroutes:
 - glucuronidering (60-80%),
 - sulfatering (5-10%)
 - **toxische route** via oxidatie CYP2E1 (5-10%)

Toename in alle afbraakroutes van paracetamol

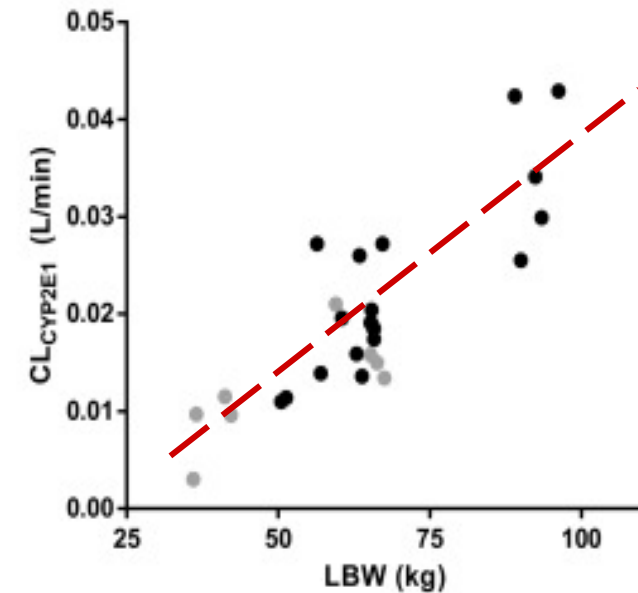
Glucuronidering



Sulfatering



CYP2E1 oxidatie

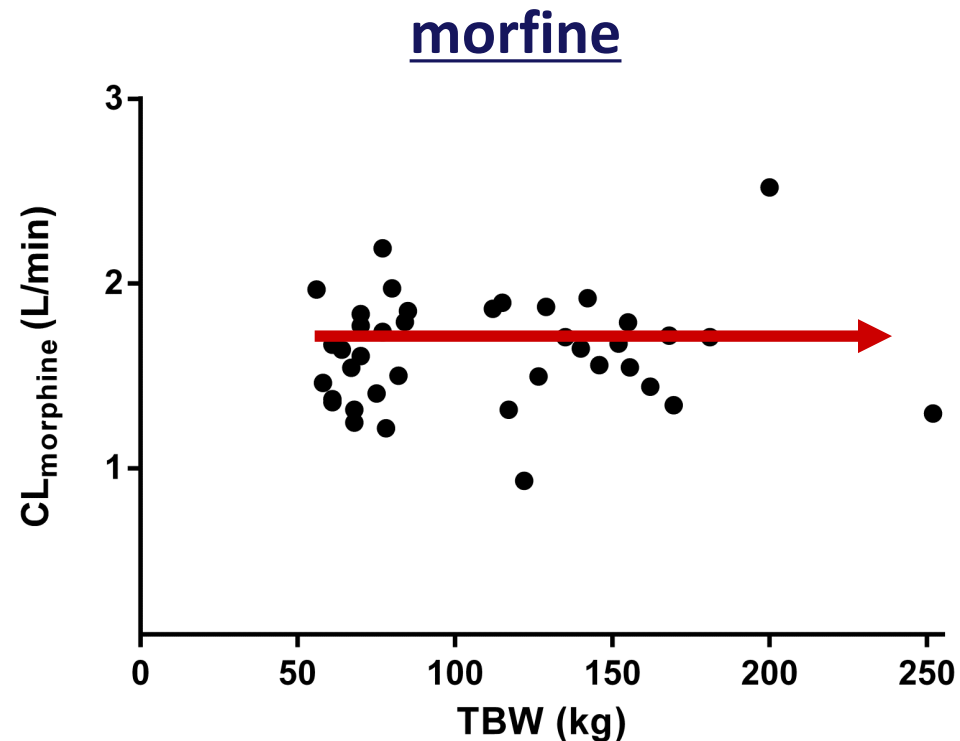
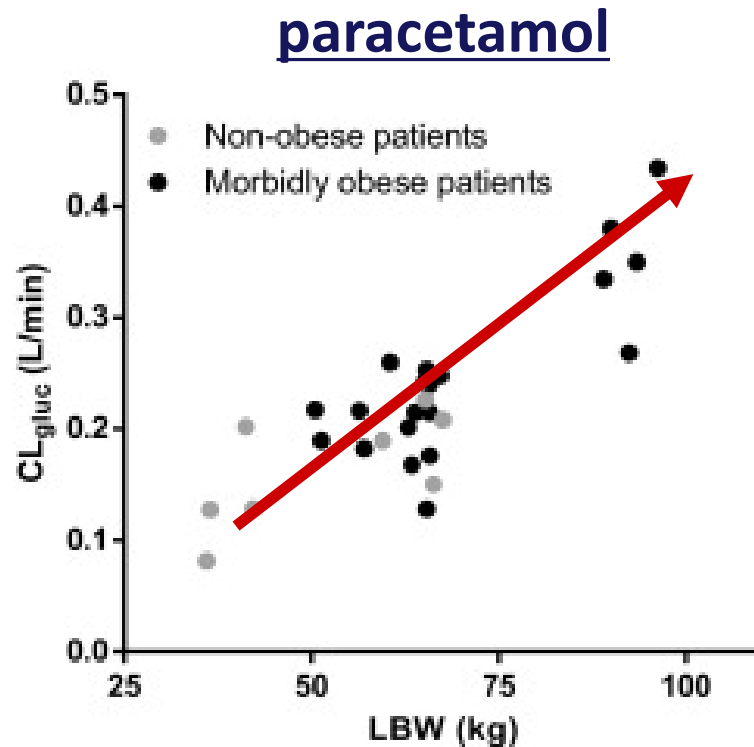


versus lean body weight

Wat weten we van morfine in obesen?

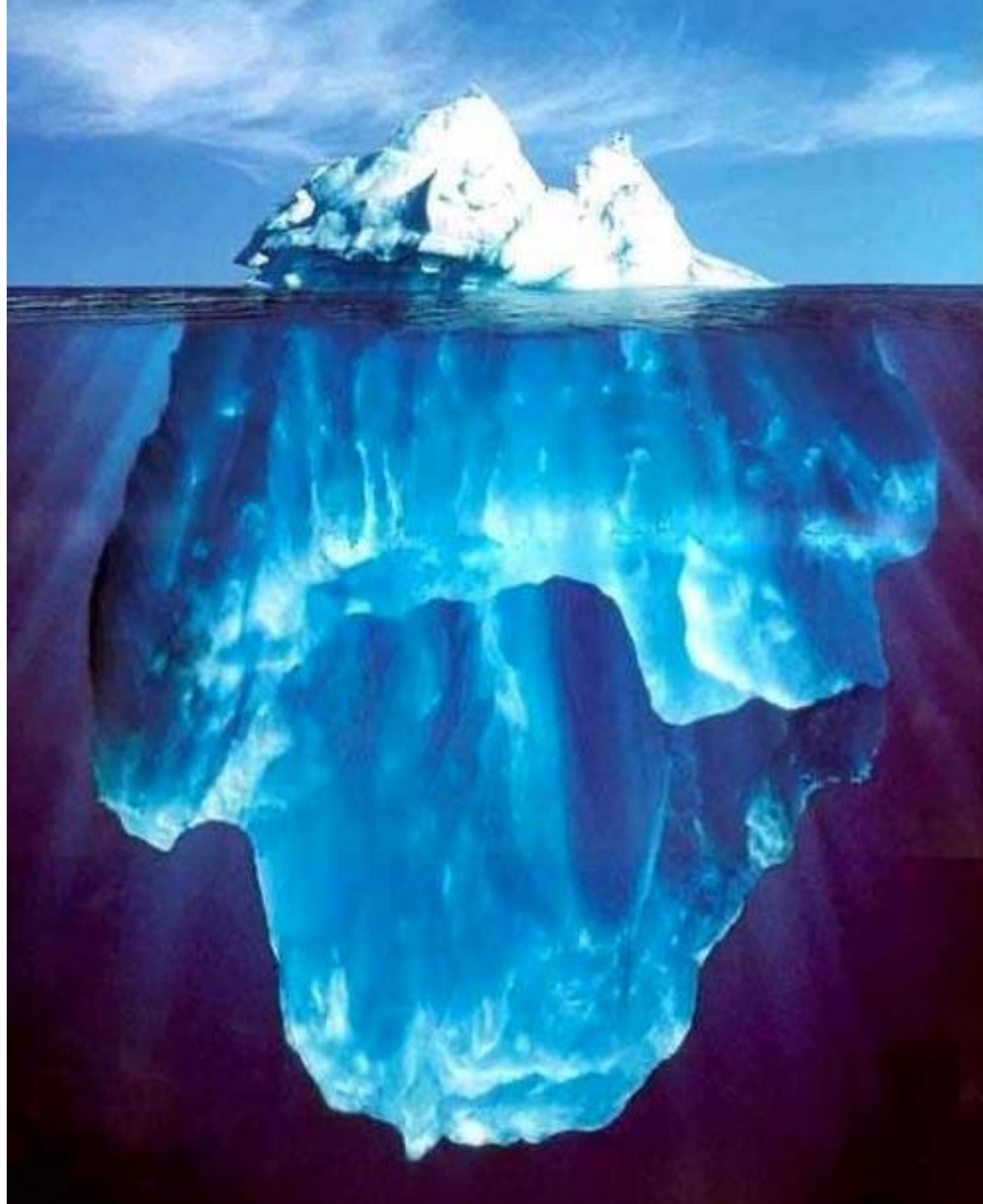
- Gevoelig voor **ademhalingsdepressie**
- Meer/minder pijn?
- Paracetamol niet zo effectief
- Glucuronidering toegenomen dus **lagere morfine spiegels?**

Toegenomen glucuroniderings-klaring onder invloed van **obesitas** van paracetamol maar niet van morfine



Conclusies & wrap up

- De **afbraakroute** noch **LogP** is altijd voorspellend voor veranderingen in kinetiek
- Ook veel veranderingen in **distributie** bij hydrofiele geneesmiddelen, grootste veranderingen bij lipofiele middelen.
- Antibiotica (mits niet toxisch) **zo hoog mogelijk doseren** ivm verminderde weefselpenetratie
- Fraxiparine **per kg** door-doseren tot 170 kg
- Morfine spiegels niet lager, maar paracetamolspiegel wel lager



Research group

- LACDR/Leiden

Anne van Rongen, Elke Krekels, Swantje Voller, Tan Zhang, Elisa Calvier, Pory Valitalo, Jantine Brussee, Bas Goulooze, Sinziana Cristea, Aline Engbers, Parth Upadhyay, Coen van Hasselt, Meindert Danhof, Piet Hein van der Graaf, Thomas Hankemeier

- Rotterdam, Erasmus MC Sophia

Robert Flint, Sinno Simons, John van den Anker, Matthijs de Hoog, Ron van Schaik, Nienke Vet, Robert Flint, Monique van Dijk, Bram Valkenburg, Dick Tibboel, Irwin Reiss

- KU Leuven

Anne Smits, Karel Allegaert

- Radboud Nijmegen

Roger Bruggemann, Roeland Wasmann, David Burger, Saskia de Wildt

- St. Antonius, Nieuwegein

Desiree Burgers, Cornelis Smit, Jurjen Kingma, Margreke Brill, Anne van Rongen, Sjoerd de Hoogd, Jeroen Diepstraten, Simone van Kralingen, Rifka Peeters, Eric van Dongen, Bert v Ramshorst, Rene Wiezer, Erik Hazebroek, Mathieu Tjoeng

- Cincinnati Childrens Hospital

Sander Vinks

- University of Utah

Catherine Sherwin

- University of Manchester

Amin Rostami, Trevor Johnson, Adam Darwich, Leon Aarons