

# Farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol bij morbide obese patiënten

J. Diepstraten <sup>a\*</sup>, S. van Kralingen <sup>b</sup>, M.Y.M. Peeters <sup>c</sup>, V.H.M. Deneer <sup>c</sup>, B. van Ramshorst <sup>d</sup>, E.P.A. van Dongen <sup>e</sup>, M. Danhof <sup>f</sup> en C.A.J. Knibbe <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheker, afdeling Klinische Farmacie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

<sup>b</sup> Anesthesist, afdeling Anesthesie, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam.

<sup>c</sup> Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, afdeling Klinische Farmacie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

<sup>d</sup> Chirurg, afdeling Heelkunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

<sup>e</sup> Anesthesist, afdeling Anesthesie en Intensive Care, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

<sup>f</sup> Hoogleraar Farmacologie, Divisie Farmacologie, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden.

<sup>g</sup> Hoogleraar Grondslagen van de individuele farmacotherapie, Divisie Farmacologie, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden.

\* Correspondentie: j.diepstraten@antoniusziekenhuis.nl.

## KERNPUNTEN

- De klaring van propofol bij morbide obese patiënten nam toe met totaal lichaamsgewicht maar lichaamsgewicht had geen invloed op andere farmacokinetische of farmacodynamische parameters.
- Het verband tussen klaring en totaal lichaamsgewicht is niet-lineair; het kan worden beschreven met een allometrische functie met een exponent van 0,72.
- Op basis van het farmacokinetisch-farmacodynamische model is een niet-lineair geïndividualiseerd doseschema opgesteld voor propofol-anesthesie bij morbide obese patiënten tot 170 kg.

## Inleiding

Obesitas is een groeiend probleem. In 2009 was het percentage obese patiënten [*body mass index* (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>] in Nederland gestegen tot ruim 11% van de bevolking. Daarbij was ook het totale lichaamsgewicht van de obese patiënten verder gestegen, resulterend in meer morbide obese patiënten (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) [1]. Aangezien deze patiënten lijden aan comorbiditeiten die zijn gerelateerd aan overgewicht, zullen deze patiënten zich steeds vaker presenteren in het ziekenhuis, onder andere voor anesthesie en chirurgie [2, 3].

Propofol wordt veelvuldig gebruikt als anaestheticum bij operaties van morbide obese patiënten. De precieze invloed van obesitas op farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol is echter onvoldoende gekarakteriseerd, in het bijzonder in het licht van steeds verder toenemende lichaamsgewichten. Eerdere onderzoeken laten tegenstrijdige resultaten zien ten aanzien van de invloed van lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van propofol [4-7]. In

## ABSTRACT

*Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients*

### BACKGROUND AND OBJECTIVES

In view of the increasing prevalence of morbidly obese patients, in this study the influence of excessive bodyweight on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol is characterized using bispectral index values as pharmacodynamic endpoint.

### DESIGN AND METHODS

A population pharmacokinetic model was developed using the nonlinear mixed-effects modelling software NONMEM VI, on the basis of 491 blood samples from 20 morbidly obese patients (total body weight range 98-167 kg) and on previously published data (725 blood samples) from 44 lean patients (total body weight range 55-98 kg). For the population pharmacodynamic analysis, 2246 bispectral index values of 20 morbidly obese patients were available.

### RESULTS

In a three-compartment pharmacokinetic model, total body weight (TBW) proved to be the most predictive covariate for clearance (CL) in 20 morbidly obese patients [CL = 2.33 × (TBW/70)<sup>0.72</sup> L/min]. Similar results were obtained when morbidly obese patients and 44 lean patients were analyzed together [CL = 2.22 × (TBW/70)<sup>0.67</sup> L/min]. No covariates were identified for other pharmacokinetic parameters. Depth of anaesthesia in morbidly obese patients was adequately described by a two-compartment biophase distribution model with a sigmoid  $E_{max}$  pharmacodynamic model (EC50 = 2.12 mg/L) without covariates.

### CONCLUSION

We developed a pharmacokinetic and pharmacodynamic model for propofol in morbidly obese patients in which total body weight proved to be the major determinant for clearance using an allometric function with an exponent of 0.72. For the other pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, no covariates could be identified.

*Diepstraten J, van Kralingen S, Peeters MYM, Deneer VHM, van Ramshorst B, van Dongen EPA, Danhof M, Knibbe CAJ. Pharmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol bij morbide obese patiënten. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1214.*

*Dit artikel is een vertaalde en ingekorte versie van: van Kralingen S, Diepstraten J, Peeters MY, Deneer VH, van Ramshorst B, Wiezer RJ, van Dongen EP, Danhof M, Knibbe CA. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients. Clin Pharmacokinet. 2011;50(11):739-50.*

de praktijk wordt propofol vaak gedoseerd op totaal lichaamsgewicht (TBW), waardoor er bij patiënten met een zeer hoog TBW (> 120 kg), als gevolg van de hoge doses propofol, een vergrote kans is op bijwerkingen, zoals hemodynamische complicaties [4]. Daarnaast is de invloed van overgewicht op de farmacodynamiek van propofol bij morbide obese patiënten niet eerder beschreven, terwijl voor een onderbouwd doseeradvies de invloed van lichaamsgewicht op zowel farmacokinetiek als farmacodynamiek van belang is.

In dit onderzoek is de invloed van overgewicht op farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol bestudeerd om te komen tot onderbouwde doseeradviezen voor morbide obese patiënten.

## Methoden

Patiënten tussen 18 en 60 jaar oud die bij screening voor chirurgie een BMI groter dan 40 kg/m<sup>2</sup> hadden, kwamen in aanmerking voor inclusie. De studie werd goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein. Alle patiënten gaven vooraf *informed consent*.

Patiënten werden gerandomiseerd naar 200 mg of 350 mg propofol voor inductie van anesthesie [8]. Daarna werd de anesthesie bij alle patiënten voortgezet met een initiële onderhoudsdosering propofol van 10 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> op basis van TBW. Deze dosering werd vervolgens aangepast op basis van de bispectrale index (BIS; streefwaarde 40-60) en van hemodynamische parameters (hartfrequentie 60-90 min<sup>-1</sup> en bloeddruk 80-160 mmHg). De BIS-waarde, een afgeleide van het elektro-encefalogram, die kan variëren tussen 100 (wakker) en 0 (diep in slaap), werd elke 5 minuten geregistreerd. Gemiddeld werden voor de bepaling van propofolconcentraties per patiënt 28 veneuze bloedmonsters (2 mL) afgenomen tijdens en na de operatie. Voor het overige verliep de anesthesie volgens gestandaardiseerd beleid.

De farmacokinetisch-farmacodynamische analyse werd uitgevoerd met behulp van de *non-linear mixed effect modelling*-software NONMEM VI. Van de patiëntenkarakteristieken BMI, TBW, ideaal lichaamsgewicht (IBW), *lean body weight* (LBW), leeftijd en geslacht werd de invloed onderzocht op farmacokinetische en farmacodynamische parameters. Tevens werden de gegevens van de morbide obese patiënten gecombineerd geanalyseerd met een dataset bestaande uit 44 niet-obese patiënten, waarvan de resultaten reeds eerder zijn gepubliceerd, teneinde de invloed van overgewicht op de farmacokinetiek van propofol volledig te kunnen beschrijven over het bereik van 55 tot 167 kg [9, 10]. Voor de validatie van het farmacokinetisch-farmacodynamische model werd gebruikgemaakt van *bootstrap resampling*.

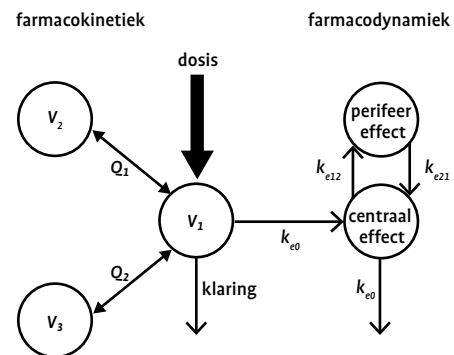
## Resultaten

### Patiënten

In dit onderzoek zijn 20 morbide obese patiënten geïnccludeerd met een gemiddeld TBW van 128 kg (spreiding 98-167 kg) en een gemiddelde BMI van 43 kg/m<sup>2</sup> (spreiding 38-60 kg/m<sup>2</sup>). Daarnaast werden voor de analyse de gegevens gebruikt van 44 reeds eerder beschreven, voornamelijk niet-obese patiënten met een gemiddeld TBW van 74 kg (spreiding 55-98 kg) en een gemiddelde BMI van 25 kg/m<sup>2</sup> (spreiding 19-42 kg/m<sup>2</sup>).

FIGUUR 1

Schematische weergave van het farmacokinetische driecompartimentenmodel en het farmacodynamische tweecompartimentenmodel van propofol



De concentratie in het centrale effectcompartiment bepaalt het effect op de bispectrale index door middel van een sigmoïde- $E_{max}$ -model.

### Farmacokinetiek

De concentratie-tijdcurves van propofol bij de morbide obese patiënten werden het beste beschreven met behulp van een driecompartimentenmodel (figuur 1).

De klaring van propofol bleek sterker gecorreleerd te zijn aan het TBW dan aan de BMI, het IBW of het LBW ( $P < 0,05$ ) (figuur 2). Deze relatie is niet-lineair en kon het beste worden beschreven met een allometrische vergelijking waarin het TBW is gestandaardiseerd naar 70 kg [ $CL \text{ (L/min)} = 2,33 \times (\text{TBW}/70)^{0,72}$ ]. Bij analyse van de gegevens van zowel morbide obese als niet-obese patiënten bleek deze vergelijking  $CL = 2,22 \times (\text{TBW}/70)^{0,67}$  te zijn, wat laat zien dat deze vergelijking ook van toepassing is bij niet-obese patiënten. Het centrale verdelingsvolume van morbide obese patiënten was niet significant groter dan dat van niet-obese patiënten ( $P > 0,05$ ). Voor de overige farmacokinetische parameters werd geen significante invloed van lichaamsgewicht gevonden.

De resultaten van het uiteindelijke farmacokinetische model staan weergegeven in tabel 1. De *bootstrap*-analyse bevestigde de stabiliteit van het model (gegevens niet weergegeven).

### Farmacodynamiek

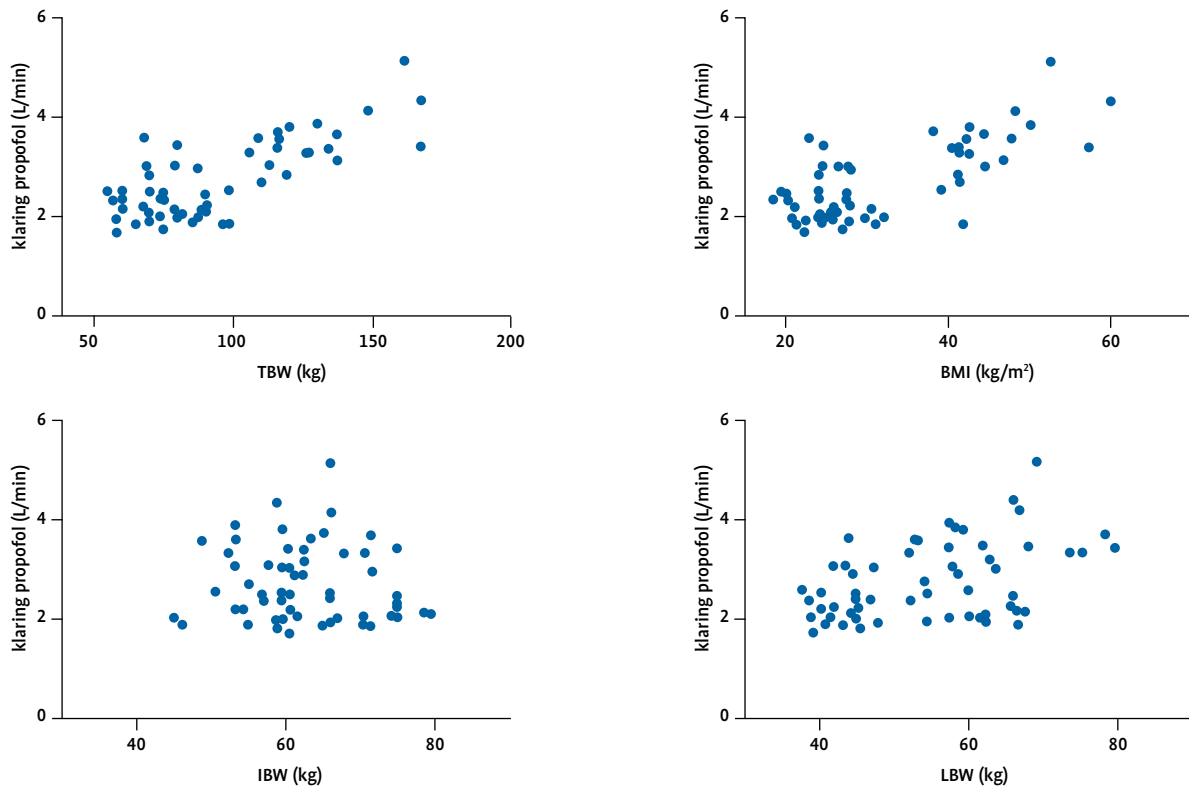
Een indirect sigmoïde- $E_{max}$ -model met twee compartimenten (figuur 1) bleek de waargenomen BIS-waarden bij morbide obese patiënten het best te beschrijven.

De propofolconcentratie bij 50% effect ( $EC_{50}$ ) was 2,12 mg/L met een interindividuele variabiliteit van 20%, de snelheidsconstante  $k_{e0}$  was 0,095 min<sup>-1</sup> met een interindividuele variabiliteit van 37% en het maximale effect dat werd gemeten in BIS-waarden ( $E_{max}$ ) was 62 met een interindividuele variabiliteit van 9%.

Voor geen van de farmacodynamische parameters werd een significante invloed van het lichaamsgewicht gevonden.

FIGUUR 2

Individuele *post hoc*-klaring van propofol bij 20 morbide obese en 44 niet-obese patiënten afgezet tegen individueel totaal lichaamsgewicht (TBW), *body mass index* (BMI), ideaal lichaamsgewicht (IBW) and *lean body weight* (LBW)



TABEL 1

Farmacokinetische parameters van propofol bij morbide obese patiënten, en in de gecombineerde gegevensset van morbide obese en niet-obese patiënten

Parameter	Morbide obese patiënten (CV%)	Morbide obese en niet-obese patiënten (CV%)
Aantal patiënten	20	64
CL per 70 kg (L/min)	2,33 (5,11)	2,22 (2,8)
F	0,72 (10,8)	0,67 (6,0)
V <sub>1</sub> (L)	4,52 (10,1)	3,03 (9,3)
V <sub>2</sub> (L)	22,2 (17,4)	5,34 (9,7)
V <sub>3</sub> (L)	107 (12,3)	116 (7,6)
Q <sub>1</sub> (L/min)	2,55 (15,1)	1,64 (7,0)
Q <sub>2</sub> (L/min)	1,41 (14,0)	1,86 (5,0)
Interindividuele variabiliteit		
• CL	11,9% (29,7)	18,1% (13,5)
• V <sub>1</sub>	44,7% (46,7)	44,5% (44,0)
• V <sub>3</sub>	28,9% (47,3)	-
Intra-individuele variabiliteit	29,4% (15,9)	31,9% (14,9)

CL: klaring; CL per 70 kg: klaring voor een patiënt van 70 kg; CV%: variatiecoëfficiënt; F: allometrische exponent in CL; CL per 70 kg × (TBW/70)<sup>F</sup>; Q<sub>1</sub>: intercompartmentele klaring tussen V<sub>1</sub> en V<sub>2</sub>; Q<sub>2</sub>: intercompartmentele klaring tussen V<sub>1</sub> en V<sub>3</sub>; TBW: totaal lichaamsgewicht; V<sub>1</sub>: centraal verdelingsvolume; V<sub>2</sub>: perifeer verdelingsvolume 1; V<sub>3</sub>: perifeer verdelingsvolume 2.

### Doseeradvies

Figuur 3 toont BIS-waarden die op basis van het farmacokinetisch-farmacodynamische model werden gesimuleerd voor twee fictieve morbide obese patiënten (98 en 167 kg) na een inductiedosis van 350 mg en een traditionele onderhoudsdosering propofol op basis van  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  of een niet-lineaire onderhoudsdosering gebaseerd op het uiteindelijke farmacokinetisch-farmacodynamische model. Hierin is te zien dat een onderhoudsdosering van propofol gebaseerd op het farmacokinetisch-farmacodynamische model een BIS van 40 zal geven bij patiënten met een TBW van 98 kg tot met 167 kg, in tegenstelling tot het traditionele doseerschema in  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ .

### Beschouwing en conclusie

In deze studie is de invloed van overgewicht op farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol bestudeerd, waarbij het TBW het meest voorspellend bleek voor de klaring van propofol. Deze invloed kon worden beschreven met een allometrische vergelijking, waarbij een exponent van 0,72 werd gevonden in morbide obese patiënten en een vergelijkbare exponent voor morbide obese én niet-obese patiënten (0,67).

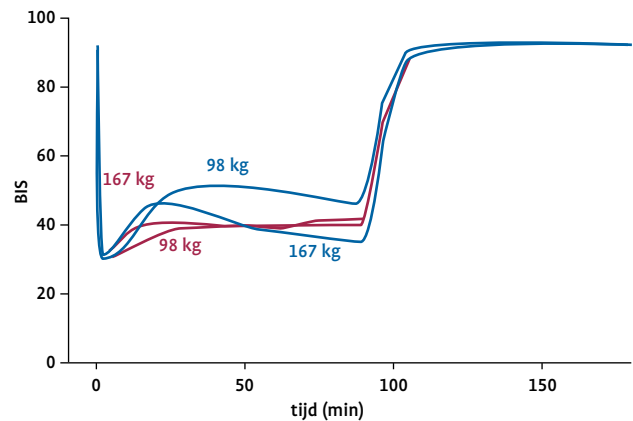
Eerder onderzoek naar farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol bij morbide obese patiënten heeft zich beperkt tot de farmacokinetiek, zonder een eenduidige conclusie hoe er gedoseerd moet worden. Reeds in 1993 beschreven Servin e.a. dat het TBW een belangrijke factor was voor de klaring van propofol, waarbij een lineaire relatie werd gevonden [4]. Later werd een allometrische vergelijking op basis van het TBW voorgesteld met een exponent kleiner dan één, waarbij echter voornamelijk niet-obese patiënten werden bestudeerd [5]. Recent werd het LBW voorgesteld als gewichtsmaat voor het doseren van propofol bij morbide obese patiënten, maar dit betrof een simulatiestudie die niet was gebaseerd op klinisch onderzoek bij morbide obese patiënten [6]. Uit onze studie blijkt nu dat LBW minder voorspellend is voor klaring dan TBW of BMI, waardoor LBW als doseerbasis kan worden verworpen [11, 12].

Het beschreven farmacodynamische model is in overeenstemming met een recente publicatie over niet-obese patiënten [13]. Een tweede effectcompartiment kan worden verklaard door herverdeling van propofol binnen het centraal zenuwstelsel, waardoor het uiteindelijke effect niet alleen afhangt van de concentratie in het centrale compartiment van het zenuwstelsel maar ook van de tijd waarop deze concentratie wordt bereikt. De gevonden  $\text{EC}_{50}$  bij morbide obese patiënten komt overeen met  $\text{EC}_{50}$ -waarden die voor niet-obese patiënten worden gerapporteerd [13, 14]. Dit wijst erop dat de farmacodynamiek van propofol bij morbide obese patiënten en niet-obese patiënten vergelijkbaar is.

Naast dosering op BIS-waarden wordt in verschillende ziekenhuizen *target control infusion* (TCI) gebruikt voor de dosering van propofol tijdens anesthesie. Hierbij wordt, op basis van een farmacokinetisch model, propofol per computer gedoseerd waarbij een streefconcentratie kan worden ingegeven. Deze modellen blijken echter niet betrouwbaar voor het doseren van propofol bij morbide obese patiënten [15]. De fabrikant raadt daarom af TCI te gebruiken voor het doseren van propofol bij morbide obese patiënten zolang het model niet is aangepast voor deze patiënten.

FIGUUR 3

Waarden van de bispectrale index (BIS) bij twee fictieve morbide obese patiënten (98 kg en 167 kg) na een inductiedosis van 350 mg propofol en een traditionele lineaire onderhoudsdosering ( $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) of een onderhoudsdosering op basis van het farmacokinetisch-farmacodynamische (PK-PD) model



Traditionele lineaire dosering:  $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  tot het einde van de operatie (blauwe lijnen).

Dosering volgens PK-PD model:  $7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  gedurende 20 minuten, waarna de dosering per 20 minuten met  $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  wordt afgebouwd tot  $5,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  tot het einde van de operatie. Als gewicht dient hier het rekengewicht:  $70 \times (\text{TBW}/70)^{0,72}$  (rode lijnen).

Wellicht kan het huidige model hiervoor gebruikt worden. Geconcludeerd wordt dat een farmacokinetisch-farmacodynamisch model is ontwikkeld voor morbide obese patiënten waar de toename van de propofolklaring wordt beschreven op basis van TBW met behulp van een allometrische vergelijking met een exponent van 0,72. Het niet-lineaire geïndividualiseerde doseeradvies dat op het farmacokinetisch-farmacodynamische model gebaseerd is, zal verder worden onderzocht in een prospectieve studie in morbide obese patiënten en naar verwachting leiden tot voorspelbare BIS-waarden bij patiënten tot 170 kg.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van J. Diepstraten.

### LITERATUUR

- 1 Gezondheid, leefstijl, zorggebruik. Den Haag/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek. <http://statline.cbs.nl/statweb>. Geraadpleegd 2010 september 27.
- 2 Sinha AC. Some anesthetic aspects of morbid obesity. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(3):442-6.
- 3 Passannante AN, Tielborg M. Anesthetic management of patients with obesity with and without sleep apnea. *Clin Chest Med.* 2009;30(3):569-79, x.
- 4 Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology.* 1993;78(4):657-65.

- 5 Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*. 2000;92(3):727-38.
- 6 McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, Green B. Encouraging the move towards predictive population models for the obese using propofol as a motivating example. *Pharm Res*. 2009;26(7):1626-34.
- 7 Cortinez LI, Anderson BJ, Penna A, et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. *Br J Anaesth*. 2010;105(4):448-56.
- 8 van Kralingen S, Diepstraten J, van de Garde EM, et al. Comparative evaluation of propofol 350 and 200 mg for induction of anaesthesia in morbidly obese patients: a randomized double-blind pilot study. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(6):572-4.
- 9 Knibbe CA, Voortman HJ, Aarts LP, et al. Pharmacokinetics, induction of anaesthesia and safety characteristics of propofol 6% SAZN vs propofol 1% SAZN and Diprivan-10 after bolus injection. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47(6):653-60.
- 10 Knibbe CA, Zuideveld KP, DeJongh J, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol for long-term sedation in critically ill patients: a comparison between propofol 6% and propofol 1%. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(6):670-84.
- 11 Eleveld DJ, Proost JH, Absalom AR, Struys MM. Obesity and allometric scaling of pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(11):751-3.
- 12 Diepstraten J, Knibbe CA. The authors' reply: obesity and allometric scaling of pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(11):755-6.
- 13 Björnsson MA, Norberg A, Kalman S, et al. A two-compartment effect site model describes the bispectral index after different rates of propofol infusion. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2010;37(3):243-55.
- 14 Struys MM, Coppens MJ, De Neve N, et al. Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. *Anesthesiology*. 2007;107(3):386-96.
- 15 La Colla L, Albertin A, La Colla G, et al. No adjustment vs. adjustment formula as input weight for propofol target-controlled infusion in morbidly obese patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(5):362-9.

## Statines en het risico op infecties

Koen Pouwels

Sinds 2006 is in verscheidene observationele studies gevonden dat statines het risico op infecties verlagen. Of statines daadwerkelijk dit effect bewerkstelligen is onderwerp van discussie, omdat de observationele studies mogelijk onderhevig zijn aan bias, zoals ongemeten *confounders*. Van den Hoek e.a. hebben daarom een meta-analyse uitgevoerd met alleen gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken, om te bepalen of de associatie die is gevonden in de observationele studies causaal is. In Medline, Embase en de Cochrane Library database is een search uitgevoerd naar studies van voor maart 2011. Om in aanmerking te komen voor inclusie moesten studies een statine als actieve behandeling en een placebo als controle hebben, een follow-up van minimaal twaalf maanden en minimaal 100 deelnemers. Tevens moesten in de studies infecties of infectiegerelateerde sterfte zijn vermeld. Er zijn in totaal 11 studies en daarmee 30.947 personen geïncludeerd. Van hen kreeg 45,6% een behandeling met statine en 54,4% kreeg een placebo. De gemiddelde *follow-up* duurde 3,3 jaar

en de gemiddelde leeftijd was 63 jaar. De meta-analyse toonde aan dat er geen associatie was tussen statinegebruik en een verminderd risico op infectie (relatief risico 1,00; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,96-1,05) of infectiegerelateerde sterfte (0,97; 0,83-1,13). De afwezigheid van een positief effect in deze meta-analyse duidt erop dat de associatie die is gevonden in observationele studies, niet causaal is. De auteurs tekenen hierbij wel aan dat in de meta-analyse de focus lag op het risico van het krijgen van een infectie. Het is mogelijk dat statines, zoals observationele studies suggereren, wel de prognose van infecties verbeteren.

van den Hoek HL, Bos WJ, de Boer A, van de Garde EM. Statins and prevention of infections: systematic review and meta-analysis of data from large randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d7281.

Pouwels KB. Statines en het risico op infecties. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2012;6:e1209.