

Geneesmiddelen na een bariatrische ingreep

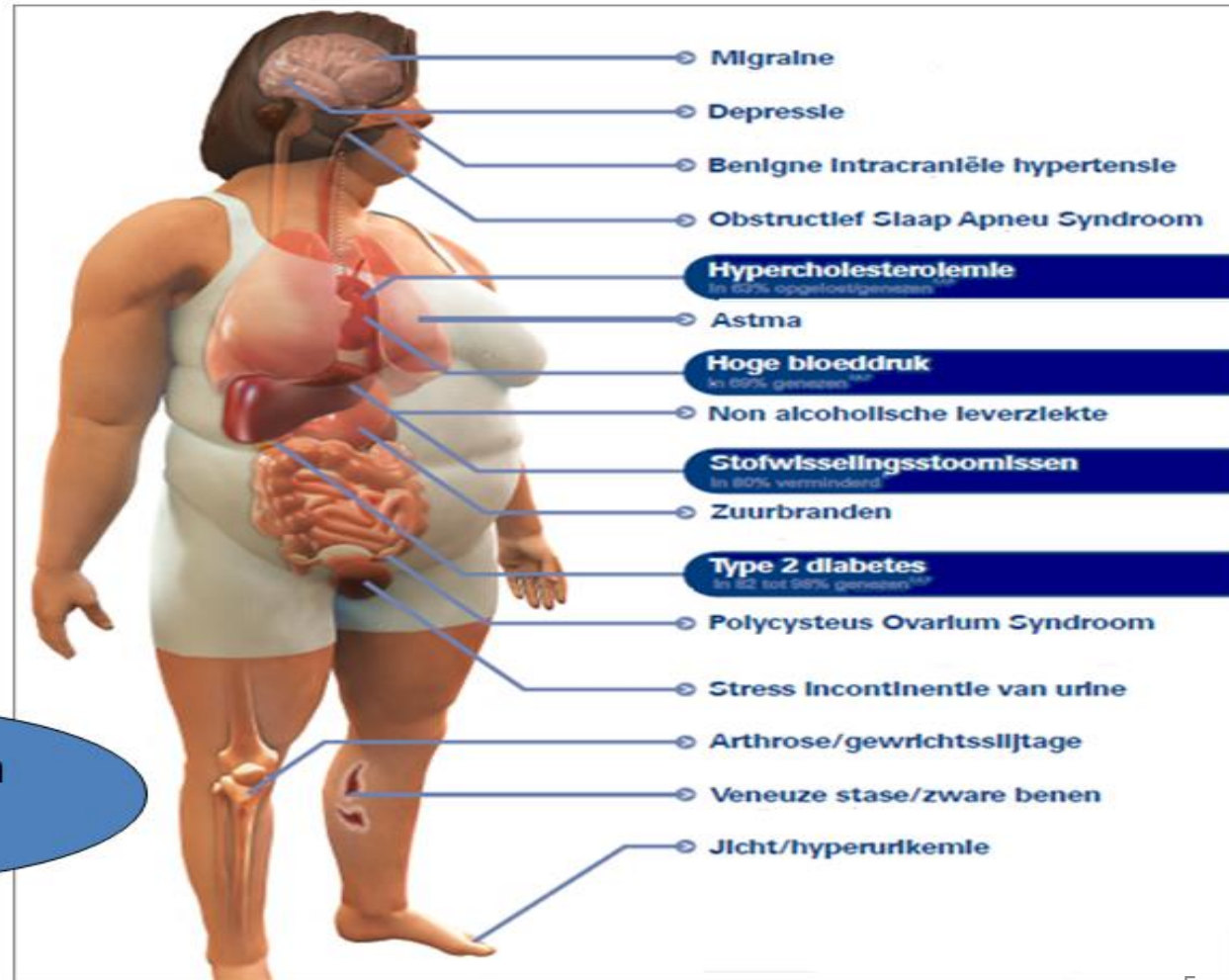
KDOO ledendag 20 maart 2023

- Serge van de Rijt
- openbaar apotheker specialist
- Goes
- voorzitter Zeeuwse ApothekersVereniging
- Districtsafgevaardigde ZuidWest Nederland KNMP

- Wetenschappelijke integriteit
 - geen belangen of verstrengelingen met partijen, industrie etc

- Werkgroep Bariatrie en Morbide Obesitas KNMP
 - Maakt richtlijnen aan de hand van literatuurstudies voor geneesmiddelen
 - Deze worden daarna geïmplementeerd in het apotheekinformatiesysteem
 - Gemiddeld 6 patiënten met maagverkleining per jaar per apotheek
 - Daarom is het belangrijk dat de apotheek weet dat er een bariatrische ingreep plaatsgevonden heeft

Obesitas en comorbiditeit



Maligniteiten



- Maag: pH, verblijftijd
- Maag en darmen: samenstelling van de inhoud, secretie en peristaltiek
- Darmen:
 - Absorptie
 - Biotransformatie
 - Metabolisme, verblijftijd

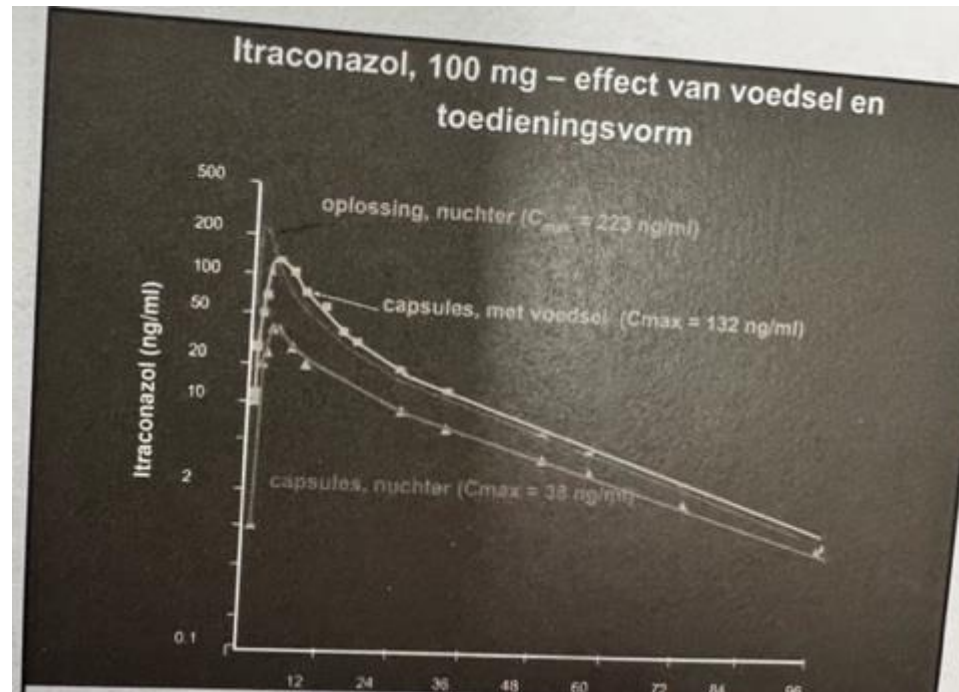
Absorptie van farmaca

- Plaats: vooral vanuit het duodenum
- Farmacon moet opgelost zijn
- Meestal passieve diffusie (polariteit, pKa etc)
- Voor sommige farmaca actief transport (naar binnen, maar ook naar buiten)
- Vetten: opname in “mixed micelles”
- Metabolisme in de darmwand kan soms aanzienlijk zijn

Kunnen worden beïnvloed door voedselinname

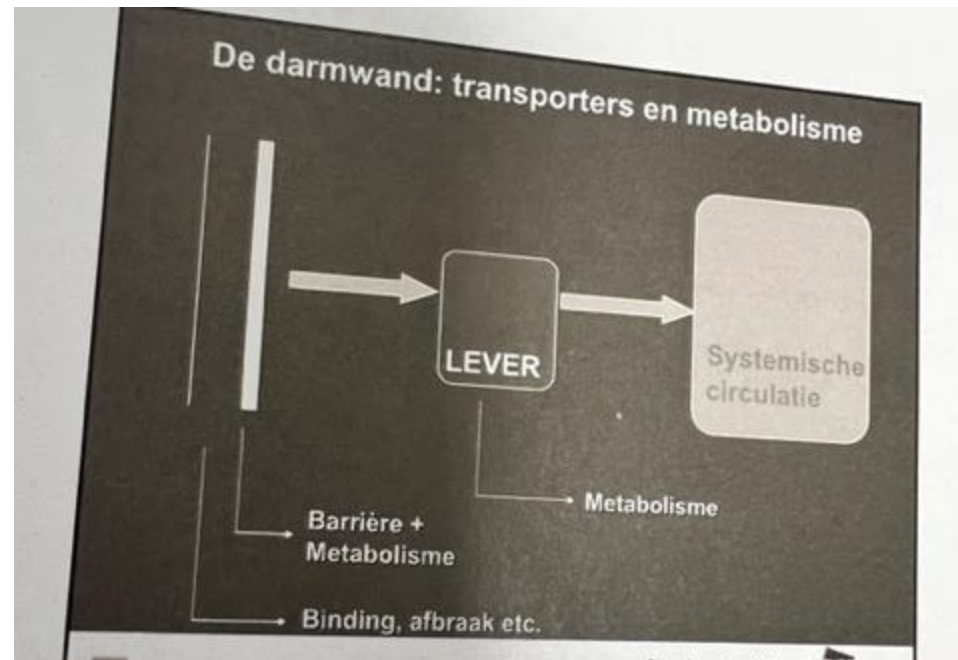
Effecten van de verblijftijd in de maag

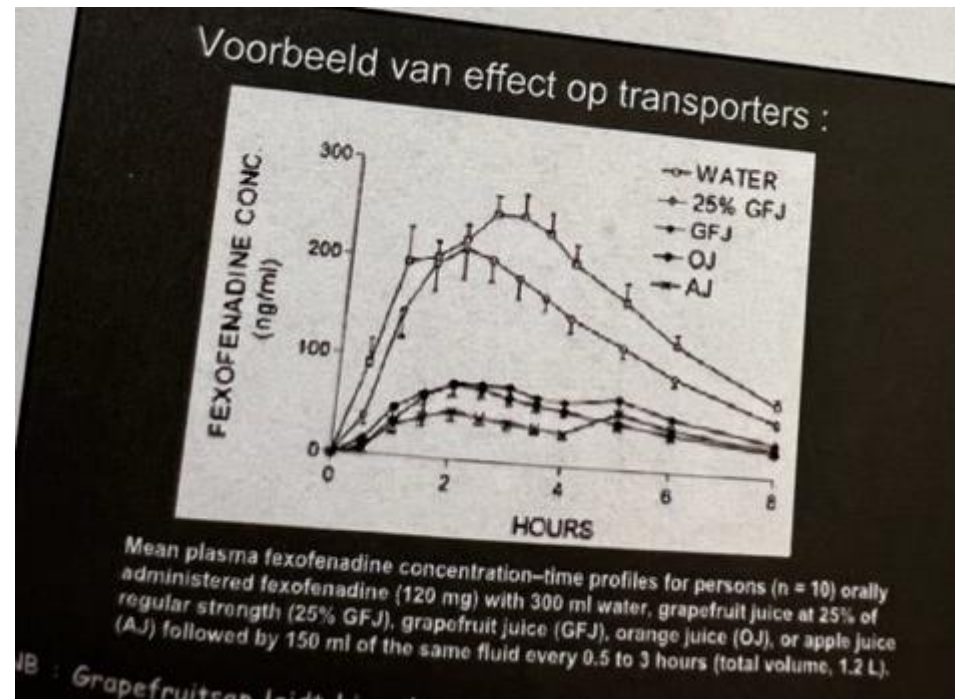
- Langere verblijftijd kan een vertragend effect hebben op de opname
- Het effect op de hoeveelheid die wordt opgenomen kan verschillen van het ene tot het andere geneesmiddel, factoren hier bijvoorbeeld
 - stabiliteit tov zuur
 - oplosnelheid in zuur milieu



Vetrijke maaltijd

- Isotretinoïne: vetgehalte constant houden (opname neemt toe met voedsel)
- Tacrolimus: absorptie verminderd door vet





Worden transporters beïnvloed door voedingsbestanddelen?

- Nog weinig over bekend
- Bepaalde flavonoïden en andere plantenstoffen kunnen transporters remmen
- Transporters ook geremd door vetten
- Klinische relevantie nog onduidelijk – verrassingen niet uit te sluiten (!)

Medicatie en voedsel en nutriënten

- Effecten op smaak of reuk
- Effecten op eetlust en verzadiging (+ of -)
- Metabole veranderingen waarbij voeding een rol kan spelen
- Verstoring van resorptie of metabolisme van noodzakelijke micronutriënten

Beïnvloeding smaak

- ACE-remmers en angiotensine-II blokkers
- Clindamycine
- Allopurinol
- metronidazol

Beïnvloeding eetlust/hongergevoel

- Veel bij CNS middelen:
 - SSRIs remmen i.h.a. eetlust
 - TCA's, benzodiazepines en valproaat stimuleren vaak de eetlust
 - (Cannabis stimuleert eetlust)

- Ook indirecte effecten (misselijkheid, andere GI stoornissen)

Etiologie - medicatie

glucocorticoïden (lokaal,
systemisch)

bètablokkers (metoprolol,
propranolol)

antidepressiva (mirtazapine,
amitriptyline)

antipsychotica (clozapine)

anti-epileptica (pregabaline)

insuline

protonpompremmers

antihistaminica (H₁-
antagonisten)

orale anticonceptiva

(atypische-) Antipsychotica en metabool syndroom

Risico's op somatische bijwerkingen van veelgebruikte antipsychotica

Generieke naam	Gewichtstoename	Lipidverlating	Risico diabetes
aripiprazol	0?	0?	?
bromperidol	+/-	0	?
clozapine	+++	++	++
flufenazine	+	+/-	?
haloperidol	+/-	0	+/-
levomepromazine	++	++	++
olanzapine	+++	++	++
perfenazine	+/-	0	+/-
pimozide	0	0	+/-
risperidon	++	+/-	+/-
sertindol	+	?	?
quetiapine	++	+	+
sulpiride	+/-	0	?
zuclopentixol	+/-	0	?

Colwe et al. Tijdschrift voor psychiatrie
30(2008)9: 579-591

- Antipsychotica met name:
 - Metabool syndroom
 - prolactinespiegel neemt toe
 - daarnaast libidoverlies
 - Tot 10 % gewichtstoename
 - Bij staken neemt de gewichtstoename in de meeste gevallen af

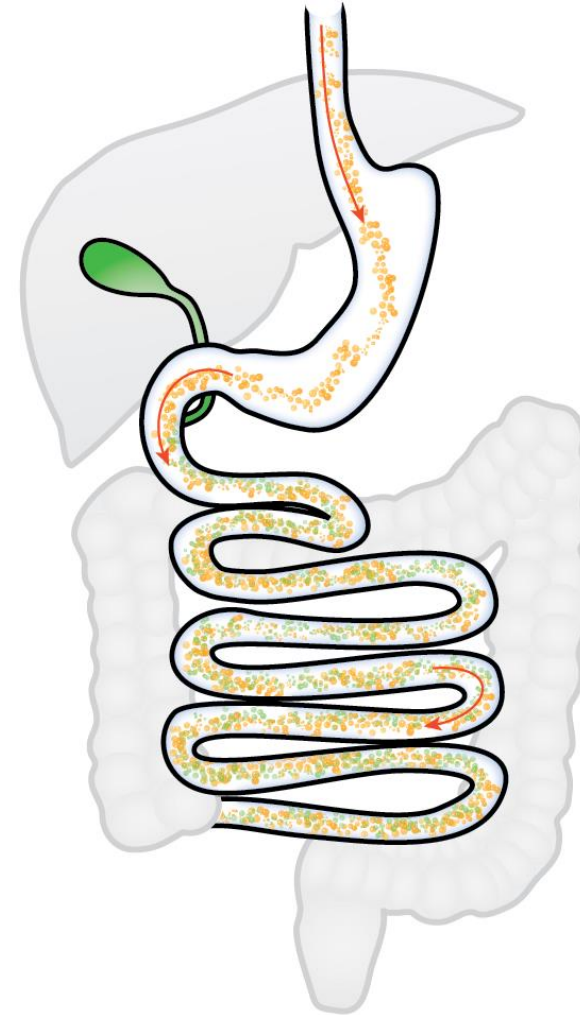
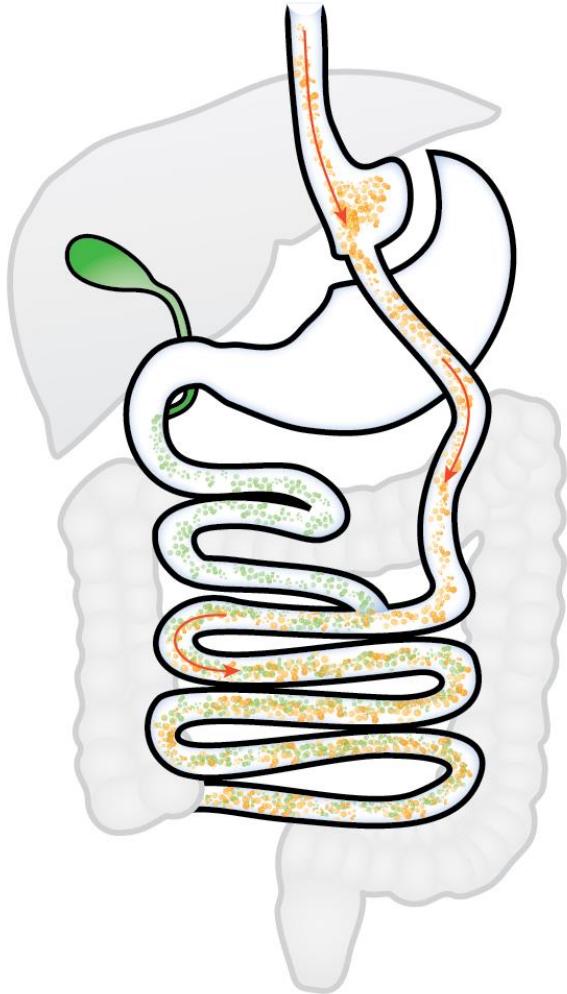
- Treedt geleidelijk op
- Zal daardoor veelal niet onderkend worden
- Is moeilijk te traceren
- Kennis hierover is betrekkelijk gering

Een paar voorbeelden

- Vit B12 depletie ten gevolge van anti-epileptica, H2-blokkers, metformine (?), protonpompremmers
- Folaat depletie/ verminderde absorptie agv anti-epileptica, sulfasalazine...
- Mineralen en diuretica
- Antibiotica en vitamine K

- **Bariatrische ingreep**
 - Gastric Bypass
 - Sleeve

Meest voorkomende operaties: Gastric Bypass en Sleeve



- Na een bariatrische ingreep is iemand nog steeds morbide obese. Pas als de BMI gezakt is wordt de contra-indicatie verwijderd uit het apotheekinformatiesysteem
- Bariatrische ingreep wordt als contra indicatie in het apotheekinformatiesysteem gezet voor de medicatiebewaking

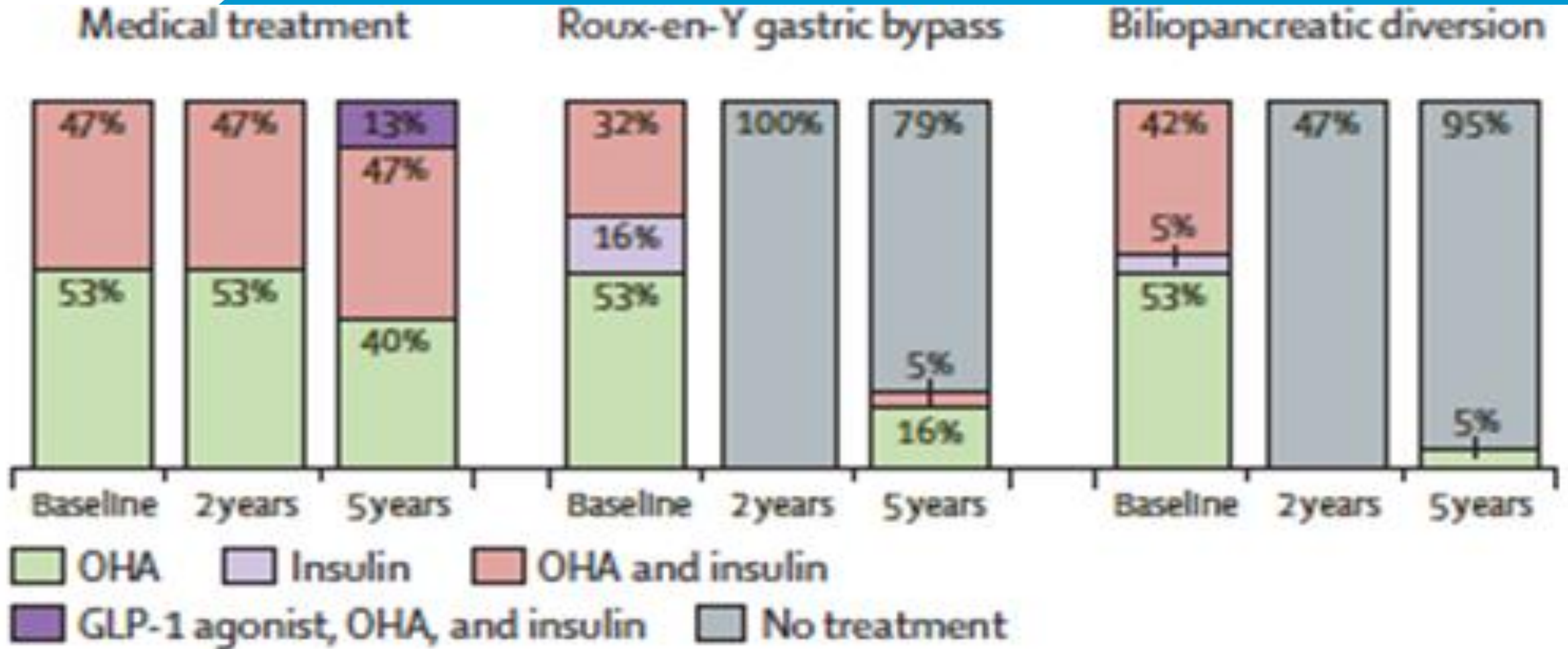
- Comorbiditeit
 - 19% DM type 2
 - 33% hypertensie
 - 19% dyslipidemie
- Met name regulatie DM type 2 snel beter
- Verbetering hypertensie en lipiden samen met gewicht

- Advies: eerst 6 maanden postoperatief **MAANDELIJKS** controle
 - Glucose
 - Tensie
 - Lipiden
 - Schildklier
 - Psychisch (psychofarmaca)

- Vitamines

- Thiazidediuretica staken
- Indien orale diabeet:
 - Alle antidiabetica BEHALVE metformine staken
- Indien insuline afhankelijke diabeet:
 - Controles eerste 3 maanden

Effect op DM2



Slow release

- Weinig informatie over bekend in de literatuur
- Biologische beschikbaarheid metoprolol retard is gelijk aan metoprolol immediate release
 - echter bij vrouwelijke patiënten met RYGB kan metoprolol retard leiden tot een verminderde blootstelling
- Echter gezien eerder genoemde veranderingen advies:

Zo min mogelijk slow release gebruiken

- Postbariatrie patiënten gevoelig voor ulcera!
 - Standaard postoperatief voor 6 maanden PPI
- **NSAID-gebruik ontraden**
 - Niet gebruiken als zelfzorg
 - Indien goede medische indicatie zo kort mogelijk
 - PPI-gebruik

- Absorptie OAC?
- Osteoporotisch effect van depo provera?
 - Aanwijzingen dat bariatric ook osteoporose kan indiceren
- **Spiraal, implanon, nuvaring**

- Vitamine K-antagonisten
 - Goede monitoring postoperatief
- DOAC/NOAC
 - Monitoring niet goed mogelijk
 - Gebruik ontraden
- Acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium: PPI
- Overige antistolling: geen PPI noodzakelijk

Bisfosfonaten

- Inname reeds belangrijk bij reguliere patiënten
 - Biologische beschikbaarheid
 - GI-irritatie
- Verhoogde kans op ulcera/GI-irritatie postbariatrie
- **Oraal gebruik zodoende ontraden**
- Alternatief: denosumab of zolendroninezuur

- Tetracyclines
 - Opname met name in proximale deel jejunum
 - GI-irritatie

Gebruik tetracyclines ontraden

CAVE Interactie met CaD suppletie (o.a. ook cipro)

CAVE furabid

Diuretica

- Alle thiazidediuretica direct postoperatief gestaakt
 - CAVE continueren in combinatie met metformine
- Lisdiuretica zo mogelijk halveren
- CAVE nierfunctie en hypokaliëmie

Kaliumsuppletie

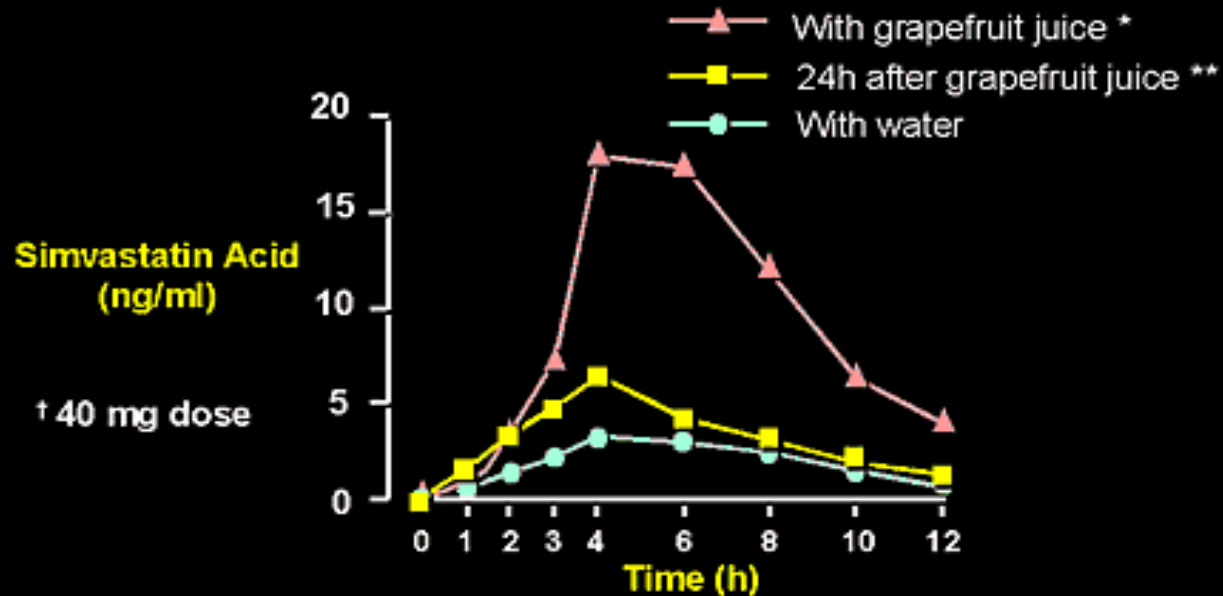
- Absorptie en beschikbaarheid slow-K?
- Indien reden tot suppletie kaliumchloride
- Oorzaak?
 - Diarree
 - Diureticagebruik
 - Etc.

Laxantia

- Patiënten drinken nog maar kleine slokjes
- Volledig glas drinken zodoende lastig

Voorkeur voor MgO

Effects of Grapefruit Juice on Simvastatin[†] Plasma Concentrations



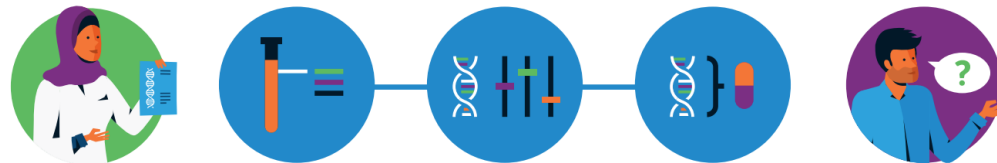
* 200 ml 2x strength grapefruit juice tid for 2 days

** simvastatin administered 24 hours after last dose of grapefruit juice in above regimen

Lilja et al. Clin Pharm Ther. 2000;68: 384

Inleiding

Farmacogenetica is de studie naar de erfelijke aanleg van geneesmiddelenafbraak. Geneesmiddelen worden in het lichaam afgebroken door enzymen in de lever. Cytochroom P450 enzymen maken hier een belangrijk onderdeel van uit.



Achtergrond

- Genotype is de erfelijke informatie over een bepaalde eigenschap van een individu.
- Het fenotype geeft aan wat de uiteindelijke verschijningsvorm van een bepaald genotype is:

4 Fenotypes	Metabole capaciteit
Poor metabolizer (PM)	Sterk verlaagde of afwezige metabole capaciteit
Intermediate metabolizer (IM)	Verlaagde metabole capaciteit
Extensive metabolizer (EM) <i>>>>> Wordt steeds vaker normal metabolizer (NM) genoemd.</i>	'Normale' metabole capaciteit
Ultrarapid metabolizer (UM)	Verhoogde metabole capaciteit

Geneesmiddelen

Van de ruim **80 geneesmiddelen** waarvoor een farmacogenetisch advies is opgesteld, worden er bijna **30** regelmatig voorgeschreven in de **eerste lijn**.

Een aantal voorbeelden:

- **Psychofarmaca:** amitriptyline (CYP2D6), atomoxetine (CYP2D6), citalopram (CYP2C19), clomipramine, doxepine (CYP2D6), escitalopram (CYP2C19), nortriptyline (CYP2D6), venlafaxine (CYP2D6)
- **Antilipaemica:** atorvastatine (SLO1B1), simvastatine (SLO1B1)
- **Antitrombotica:** clopidogrel (CYP2C19)
- **Pijnstilling:** codeïne (CYP2D6), oxycodon (CYP2D6), tramadol (CYP2D6)



PM (*poor metabolizer*)

- Sterk verlaagde of afwezige activiteit het CYP-enzym. Het geneesmiddel wordt vertraagd of helemaal niet omgezet.
- Patiënt krijgt een lagere dosering van het geneesmiddel dan een patiënt met een normaal enzymmetabolisme. Of de patiënt krijgt een alternatief geneesmiddel wat anders omgezet wordt.



IM (*intermediate metabolizer*)

- Verlaagde activiteit het CYP-enzym.
- Geeft geen problemen met de afbraak van geneesmiddelen.



EM (*extensive metabolizer*)

>>> Wordt steeds vaker NM (*normal metabolizer*) genoemd.

- 'Normale' activiteit het CYP-enzym.
- Geeft geen problemen met de afbraak van geneesmiddelen.



UM (*ultrarapid metabolizer*)

- Verhoogde activiteit van het CYP-enzym.
- Een verhoogde activiteit van het CYP-enzym. Het geneesmiddel wordt versneld omgezet.
- Patiënt krijgt een hogere dosering van het geneesmiddel dan een patiënt met een normaal enzymmetabolisme. Of de patiënt krijgt een alternatief geneesmiddel wat anders omgezet wordt.



Achtergrond

Cytochroom P450 enzym	Percentage geneesmiddelen via dit enzym gemetaboliseerd
CYP1A2	8-10%
CYP2C9	10-20%
CYP2C19	8%
CYP2D6	25%
CYP3A4	50-60%
CYP3A5	50-60%

Geografie 2D6



Voorbeeld



- 5-10% van de (blanke) bevolking heeft geen CYP2D6 enzymactiviteit in de lever (poor metabolizer) = inactief CYP2D6.
- Dit zijn 40-80 miljoen mensen in Europa.
- Behandeling met antidepressiva, antipsychotica en bètablokkers kunnen meer bijwerkingen geven bij personen met een inactief CYP2D6.
- Deze personen hebben baat bij een lagere dosering van het geneesmiddel dan normaal.

Cytochroom P450 (CYP 450) voorbeelden van interacties

- CYP 2C9: remming door cranberry
- CYP 3A4: inhibitie door grapefruit, starfruit, wijn?
- CYP 3A4: inductie door St. Janskruid
- CYP 2E: remming door verbindingen aanwezig in knoflook en koolsoorten
- CYP 1A: induceerbaar door broccoli, spruitjes, barbecuemaaltijden etc.



Possible interaction between warfarin and cranberry juice

BMJ 2003; 327 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7429.1454> (Published 18 December 2003) Cite this as: *BMJ* 2003;327:1454

Man 70 jaar

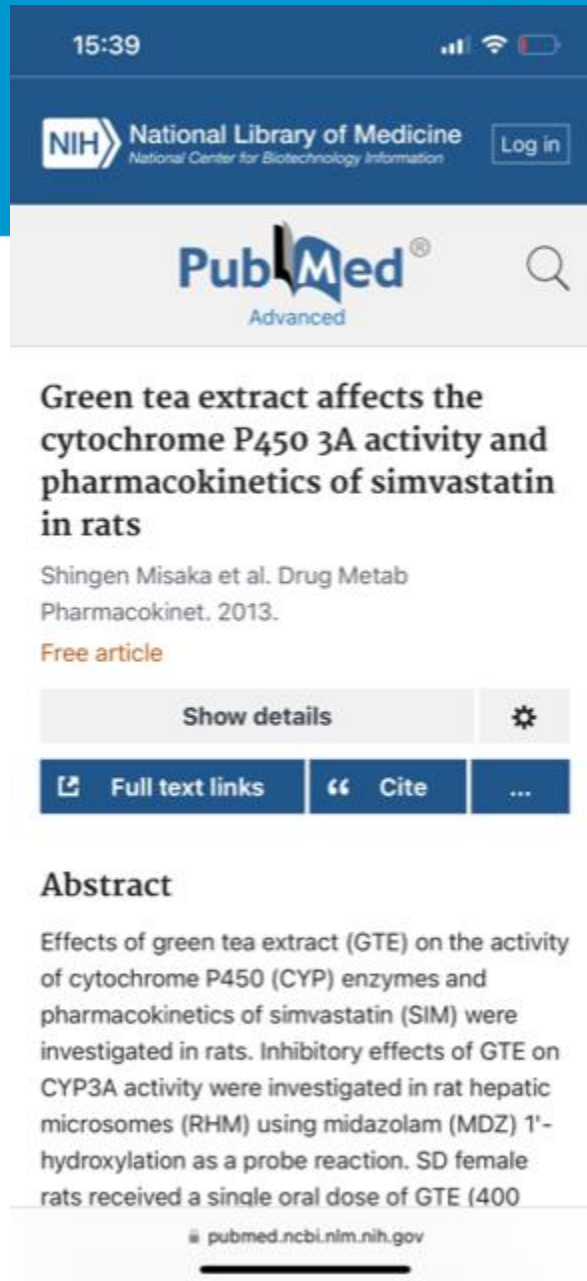
Leidt aan hartfalen en epilepsie

Medicatie: digoxine, phenytoine, warfarine

Is (“om gezondheidsredenen”) veel cranberrysap gaan drinken

Acute opname in ziekenhuis

Overlijdt binnen enkele dagen



15:39 📶 🔋

NIH National Library of Medicine Log in
National Center for Biotechnology Information

PubMed[®] 🔍
Advanced

Green tea extract affects the cytochrome P450 3A activity and pharmacokinetics of simvastatin in rats

Shingen Misaka et al. Drug Metab Pharmacokinet. 2013.

[Free article](#)

Show details ⚙️

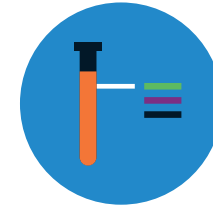
[🔗 Full text links](#) [“ Cite](#) [...](#)

Abstract

Effects of green tea extract (GTE) on the activity of cytochrome P450 (CYP) enzymes and pharmacokinetics of simvastatin (SIM) were investigated in rats. Inhibitory effects of GTE on CYP3A activity were investigated in rat hepatic microsomes (RHM) using midazolam (MDZ) 1'-hydroxylation as a probe reaction. SD female rats received a single oral dose of GTE (400

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

Farmacogenetische test



Farmacogenetische test:

- **Speekselmonster**
In de spreekkamer van de apotheek.
- **Wanglijmvliesmonster**
In de spreekkamer van de apotheek.
- **Bloedmonster**
*Via nabijgelegen bloedafnamepunt van het klinisch laboratorium.
Verpleegkundige neemt bloed af.*

Keuze van monsterafname is afhankelijk van de regionale samenwerking tussen voorschrijver, apotheker en klinisch chemisch laboratorium.

Wangslijmvlieskit



- Half uur niet gegeten
- Afname door rollen wattenstaafje in wang
- In duplo
- Op de post in buffer
- Bij patiënt thuis of in de apotheek doen?



Uitslag van het lab

Naam: [REDACTED] Geb. datum: [REDACTED]
 BSN: [REDACTED] Uitgifte: 24/11/2016

Gen:	Uitslag:	Metabolisme	Prev.: ¹	Getest op:
CYP1A2		Normaal	80%	*2, 3
CYP2B6	*1/*1	Ultrasnel	3%	*2, 3, 17
CYP2C9	*17/*17	Intermediair	30%	*2-10, 12, 14, 17, 29, 41, xN
CYP2C19	*1/*4	Normaal	80%	*1B, 1G, 3-6, 10, 12, 17, 18, 20, 22
CYP2D6	*1/*3			
CYP3A4				
CYP3A5				
BChE				
DPYD				
HLA-B*5701				
TPMT	-1639GA	Normaal	80%	-1639G>A
VKORC1	-1639GA			

¹ De prevalentie in blanke bevolking. Kan afwijken bij andere etniciteiten.

Aangevraagd onderzoek: CYP2D6 genotypering UM EM IM PM

Vraagstelling: Voor start therapie.
 Materiaal: Wangslimvlies
 Onderzoek op: CYP2D6*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *12, *14, *17, *29, *41 en genduplicatie
 Conclusie: CYP2D6*1/*4 (1 actief, 1 inactief allel)
 Interpretatie: INTERMEDIAIR metabolisme
 Antwoord/advies: Metabolisme via CYP2D6 is verlaagd. Voor een aantal geneesmiddelen zijn voor dit genotype aangepaste doseringen beschikbaar: raadpleeg apotheker of de KNMP-Kennisbank.

Aangevraagd onderzoek: CYP2C19 genotypering UM EM IM PM

Vraagstelling: Voor start therapie.
 Materiaal: Wangslimvlies
 Onderzoek op: CYP2C19*2, *3, *17
 Conclusie: CYP2C19*17/*17 (2 hyperactieve allelen)
 Interpretatie: ULTRASNEL metabolisme
 Antwoord/advies: Metabolisme via CYP2C19 is verhoogd. Voor een aantal geneesmiddelen is een aangepaste dosering beschikbaar (KNMP-Kennisbank/apotheker). Let met name op bij clopidogrel (verhoogd risico op bloedingen) en protonpomp remmers (verminderde activiteit).

Onderzoek: CYP2C9 genotypering EM IM PM

Vraagstelling: Voor start therapie.
 Materiaal: Wangslimvlies
 Onderzoek op: CYP2C9*2, *3
 Resultaat: CYP2C9*1/*1 (2 actieve allelen)
 Conclusie: NORMAAL metabolisme
 Antwoord/advies: Geen afwijkende CYP2C9 activiteit op basis van genotype.

Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother

Gideon Koren, James Cairns, David Chitayat, Andrea Goedijk, Steven J Leeder

Lancet 2006; 368: 704

Motherisk Program,
Hospital for Sick Children,
555 University Avenue,
Toronto, Ontario M5G 1X8,
Canada (Prof G Koren FRCP(C));
Office of the Chief Coroner,
Toronto, Ontario, Canada
(J Cairns MD); Prenatal
Diagnosis Program, Mount
Sinai Hospital, Toronto,
Ontario, Canada
(Prof D Chitayat FRCP(C)); and
Children's Mercy Hospital,
Kansas City, MO 64108, USA
(A Goedijk PhD, S J Leeder, PhD)

Correspondence to:
Dr Gideon Koren
gkoren@sickkids.ca

In April, 2005, a full-term healthy male infant, delivered vaginally, showed intermittent periods of difficulty in breastfeeding and lethargy starting on day 7. During a well-baby paediatric visit on day 11, the paediatrician noted that the baby had regained his birthweight. On day 12, however, he had grey skin and his milk intake had fallen. He was found dead on day 13. Postmortem analysis showed no anatomical anomalies. Blood concentration of morphine (the active metabolite of codeine) was 70 ng/mL by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)—neonates breastfed by mothers receiving codeine typically have morphine serum concentrations of 0–2.2 ng/mL.¹ The mother had been prescribed a combination preparation of codeine 30 mg and paracetamol 500 mg after birth for episiotomy pain (initially two tablets every 12 h, reduced to half that dose from day 2 because of somnolence and constipation). She continued the tablets for 2 weeks. Because of poor neonatal feeding, she stored milk on day 10, which was later assayed for morphine by GC-MS. A morphine concentration of 87 ng/mL was found—the typical range of milk concentrations after repeated maternal codeine is 1–9–20.5 ng/mL at doses of 60 mg every 6 h.



- Gebruik van medicatie:
 - Alert zijn op veranderingen werking bij leefstijlverandering
 - Bariatrische ingreep
 - Gewichtsverandering
 - Nutriënten