

Veranderingen in antidepressivaspiegels na een one-anastomosis gastric bypass: een pilotstudie

E.C. Warmerdam ^a, M.A. Damhof ^b en W.J. Kruik-Kollöffel ^b

^a AIOS ziekenhuisfarmacie, ZGT Apotheek, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo; thans: ziekenhuisapotheker, Klinische Farmacie, Laurentius Ziekenhuis, Roermond.

^b Ziekenhuisapotheker, ZGT Apotheek, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo.

* Correspondentie: elena.warmerdam@lzt.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Warmerdam EC, Damhof MA, Kruik-Kollöffel WJ. Veranderingen in antidepressivaspiegels na een one-anastomosis gastric bypass: een pilotstudie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2022;7:a1754.

KERNPUNTEN

- Bij het vergelijken van antidepressivaspiegels voor en na een one-anastomosis gastric bypass (OAGB) zijn op individueel niveau relevante veranderingen zichtbaar.
- Zowel daling als stijging van antidepressivaspiegels is waargenomen met een wisselende orde van grootte.
- Met *therapeutic drug monitoring* (TDM) voorafgaand aan en na een OAGB zijn veranderingen op patiënt-niveau op te sporen.
- Individuele medicatiebegeleiding na een bariatrische ingreep moet goed worden ingericht met alle betrokkenen: dit is nog geen vanzelfsprekendheid.

INLEIDING

Obesitas is wereldwijd een groeiend probleem. 39% van alle volwassenen heeft overgewicht (*body mass index* [BMI] > 25 kg/m²) en 13% is obees (BMI > 30 kg/m²) [1]. De cijfers in Nederland zijn nog minder rooskleurig: de helft van alle volwassenen heeft overgewicht en 15% is obees [2]. Het hebben van overgewicht is een risicofactor voor verschillende ziekten, zoals diabetes, cardiovasculaire ziekten en sommige vormen van kanker [1,2]. De meest effectieve behandeling voor morbide

ABSTRACT

Changes in antidepressant trough levels after one-anastomosis gastric bypass – a pilot study

The most effective treatment for morbidly obese patients (body mass index [BMI] > 40 kg/m²) is bariatric surgery. With one-anastomosis bariatric surgery changes are made in the gastric volume as well as the intestinal surface area. It is a restrictive and malabsorptive procedure. Morbidly obese patients often use medication for comorbidities such as diabetes, cardiovascular diseases, osteoarthritis and depression. To prevent treatment failure for these comorbidities it is important to know the effect of bariatric surgery on drug levels.

The primary objective of this study is to assess serum drug trough levels of antidepressant agents before and after one-anastomosis gastric bypass (OAGB). Serum levels of antidepressants in patients undergoing OAGB surgery in Ziekenhuisgroep Twente between 1 May 2019 and 1 August 2021 were assessed.

In 4 out of 10 patients, using paroxetine, (es)citalopram, fluoxetine, venlafaxine or clomipramine relevant changes (> 30%) in trough levels after OAGB are present. Trough levels in 2 patients were not detectable, which could indicate non-adherence. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antidepressant before and after OAGB is recommended. More data is needed to mark antidepressants of interest for further pharmacokinetic studies after OAGB.

obesitas (BMI > 40 kg/m²) is bariatrische chirurgie [3]. Dit wordt circa 12.000 keer per jaar in Nederland toegepast [4]. Bariatrische chirurgie verlaagt de mortaliteit en het risico op het ontwikkelen van comorbiditeiten [3]. Andere manieren om obesitas te behandelen, zoals

dieet, beweging en gedragstherapie, hebben slechts beperkt succes [3].

Morbide obese patiënten gebruiken vaak geneesmiddelen voor hun comorbiditeiten [5]. Na bariatrische chirurgie kan de absorptie van geneesmiddelen veranderd zijn door de chirurgisch aangebrachte veranderingen in het maagdarmkanaal [3]. Voor iedere toegepaste techniek kan dit verschillen. Bij een Roux-en-Y-gastric bypass (RYGB) en een one-anastomosis gastric bypass (OAGB, ook wel *mini gastric bypass* genoemd) is bijvoorbeeld de maaginhoud verkleind, maar ook het darmoppervlak gereduceerd [6]. Deze technieken zijn zowel restrictief als malabsorptief [6,7]. Veranderingen in farmacokinetiek kunnen een direct gevolg zijn van de absorptiebeperkende ingreep. Daarnaast heeft de ingreep als doel gewichtsverlies. Dit gewichtsverlies kan ook gevolgen hebben voor de absorptie, de distributie, het metabolisme en de eliminatie van geneesmiddelen [6]. Voor geneesmiddelen met een concentratie-effectrelatie en een nauw therapeutisch venster is het belangrijk om te weten of de farmacokinetiek verandert om falen van de behandeling of overdosering te voorkomen [8]. De beschikbare literatuur over farmacokinetische veranderingen na bariatrische chirurgie is beperkt. Het betreft voornamelijk case reports of studies met kleine patiëntenaantallen [9].

De gevolgen van veranderingen in farmacokinetiek zijn bij diverse middelen te detecteren door monitoring van het effect, bijvoorbeeld de bloeddruk bij gebruik van antihypertensiva. Voor antidepressiva is het lastiger om een direct effect te meten. Hiervoor kan *therapeutic drug monitoring* (TDM) ingezet worden. Op basis van de spiegel en het klinisch beeld kan de dosering vervolgens worden aangepast [9]. Hamad en collega's [10] hebben in een kleine groep patiënten laten zien dat de *area under the concentration-time curve* (AUC) van serotonine-heropnameremmers (SSRI's) na een RYGB verandert. TDM van antidepressiva wordt gebruikt bij het instellen van patiënten, omdat het effect van het geneesmiddel vaak pas na 4 weken merkbaar is. Voor tricyclische antidepressiva (TCA's) is een duidelijke relatie tussen concentratie en effect [11]. De concentratie-effectrelatie voor SSRI's is minder duidelijk. TDM is echter nog steeds waardevol om in te zetten wanneer het effect anders is dan verwacht mag worden op basis van de gebruikte dosering [12]. Voor TDM van antidepressiva worden dalspiegels gebruikt [11-13].

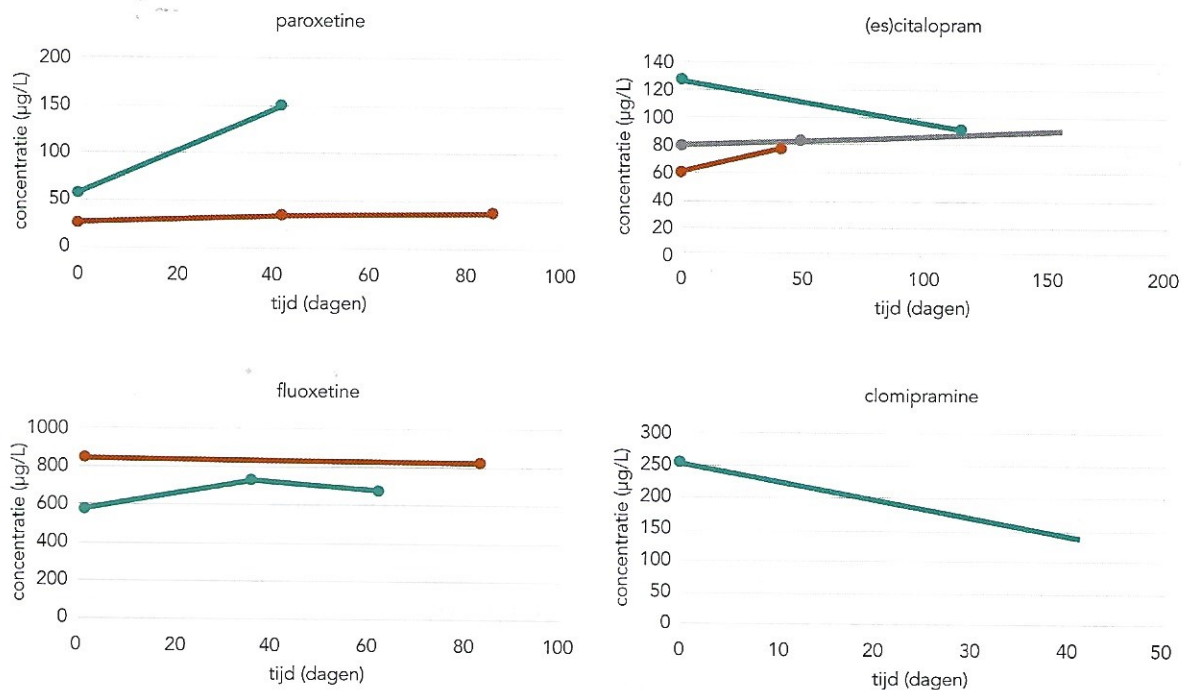
Uit historische data van Ziekenhuisgroep Twente (ZGT) weten we dat bij 58% van de patiënten die voorafgaand aan de ingreep een medicatiereview krijgen er ook daadwerkelijk een interventie wordt geadviseerd [niet gepubliceerd]. In 38% van deze gevallen betrof dit een TDM-advies voor antidepressiva. Sinds mei 2019 wordt in ZGT routinematig TDM van antidepressiva geadviseerd voor en na een bariatrische ingreep. De meest gebruikte chirurgische techniek in ZGT is de OAGB. Door de antidepressivaspiegels voor en na deze ingreep in kaart te brengen, kunnen we antidepressiva aanwijzen waarvoor het zinvol is om nader farmacokinetisch onderzoek te doen na een OAGB.

METHODEN

Voor dit onderzoek zijn antidepressivaspiegels verzameld van volwassen patiënten die een OAGB hebben ondergaan in ZGT tussen 1 mei 2019 en 1 augustus 2021. Inclusiecriteria waren verder een spiegel afgenomen binnen 6 maanden voorafgaand aan de ingreep en tenminste één spiegel in de periode 4 weken tot 6 maanden na de ingreep. Daarnaast mocht het onderlinge verschil in afnametijden niet meer dan 4 uur bedragen. Exclusiecriteria waren onder andere het dumpingsyndroom of andere ziekten die de absorptie kunnen beïnvloeden, gebruik van laxantia (anders dan kortdurend magnesiumhydroxide postoperatief), wijzigingen in dosering van het antidepressivum tussen de spiegels voor en na de ingreep en starten, stoppen of wijzigen van medicatie met een geneesmiddelinteractie met het antidepressivum. Het elektronisch patiëntendossier van ZGT is gebruikt als bron voor de gegevens. Medicatieoverzichten, verkregen via het Landelijk Schakelpunt (LSP), voor en na de ingreep zijn gebruikt om te controleren op wijzigingen in relevante comedicatie en in dosering van het antidepressivum, tevens secundair eindpunt.

Veranderingen in spiegels postoperatief ten opzichte van de preoperatieve spiegel zijn gebruikt als detectiemiddel voor gewijzigde farmacokinetiek na een OAGB. Een verandering van 30% of meer werd gezien als relevant, rekening houdend met een maximale analytische afwijking van 15% [14]. Om na te gaan of een verandering in spiegel na de ingreep statistisch significant is, was een Wilcoxon-rangsomtoets gepland indien een

FIGUUR 1 SPIEGELVERLOOP VAN INDIVIDUELE PATIËNTEN (N = 8) PER MIDDEL



Iedere lijn geeft het verloop van de antidepressivaspiegels van een individuele patiënt weer. De tijd is weergegeven in het aantal dagen na de ingreep, waarbij t = 0 de spiegel is die preoperatief is gemeten.

specifiek antidepressivum door 5 of meer patiënten werd gebruikt.

Patiënten die in aanmerking kwamen voor inclusie zijn per brief geïnformeerd over het gebruik van hun gegevens voor dit onderzoek, waarbij hen de mogelijkheid werd geboden om aan te geven dat hun gegevens niet voor deze studie mochten worden gebruikt (*opt-out* procedure).

RESULTATEN

10 patiënten zijn geïncludeerd, van wie 3 patiënten paroxetine gebruikten, 3 patiënten (es)citalopram en 2 patiënten fluoxetine. Clomipramine en venlafaxine werden elk door 1 patiënt gebruikt. De gemiddelde leeftijd was 49 jaar, 90% was vrouw en de gemiddelde BMI preoperatief was 43 kg/m². De dosering van het antide-

pressivum en de relevante comedicaatie was bij geen van de patiënten gewijzigd tussen de pre- en postoperatieve spiegel.

In figuur 1 zijn voor paroxetine, (es)citalopram, fluoxetine en clomipramine de spiegels weergegeven in de tijd. De spiegel bij de patiënt met venlafaxine was zowel pre- als postoperatief niet aantoonbaar (< 20 µg/L). Voor paroxetine zijn de spiegels van 2 van de 3 patiënten weergegeven, de derde patiënt had zowel pre- als postoperatief geen aantoonbare spiegel (< 10 µg/L). Een relevante stijging (≥ 30%) in spiegel is gezien bij paroxetine (n = 2). Bij (es)citalopram (n = 3) zien we bij 1 patiënt een relevante toename in spiegel. Voor fluoxetine (n = 2) is geen relevante verandering in spiegel te zien. Ten slotte is bij clomipramine (n = 1) een relevante daling in spiegel te zien.

Alleen bij twee (es)citalopramgebruikers is de dosering

na de eerste postoperatieve spiegel verlaagd. Bij 1 patiënt volgde de dosisverlaging op een gestegen spiegel ten opzichte van de spiegel preoperatief. Bij de andere patiënt was de postoperatieve spiegel juist lager dan de preoperatieve spiegel.

BESCHOUWING

Deze pilotstudie laat zien dat op individueel patiëntniveau relevante veranderingen in dalspiegels van antidepressiva waarneembaar zijn. Het is lastig om deze resultaten te vergelijken met de literatuur. Enerzijds door het kleine aantal patiënten in deze studie, anderzijds doordat in literatuur veelal gebruik is gemaakt van AUC of topspiegels.

Oorzaak van het lage aantal patiënten in deze studie is deels de SARS-CoV-2-pandemie waardoor geruime tijd geen bariatrische ingrepen hebben plaatsgevonden. Een tweede oorzaak is het gegeven dat het proces rondom TDM van antidepressiva voor en na bariatrische chirurgie nog niet optimaal verloopt. Een project voor procesoptimalisatie is daarom gestart. Verder bleek dat 2 patiënten zowel pre- als postoperatief niet-detecteerbare spiegels hadden. Dit kan duiden op therapieontrouw.

Over TCA's is niet eerder gepubliceerd of blootstelling na een bariatrische ingreep wijzigt. Over een aantal SSRI's is wel eerder gepubliceerd dat de blootstelling na een RYGB daalt [10]. Voor bijvoorbeeld (es)citalopram is gerapporteerd dat de blootstelling in ieder geval de eerste 6 weken na een RYGB lager ligt, terwijl de spiegel mogelijk daarna stijgt tot het niveau van voor de ingreep

[15]. Studies naar de blootstelling aan duloxetine [16] en sertraline [17] na RYGB laten echter zien dat de blootstelling ook een jaar na de ingreep nog lager is dan voor de ingreep. In onze studie hebben we geen duidelijke daling kunnen waarnemen voor de SSRI's, mogelijk door het lage aantal patiënten. Tevens gebruikten patiënten geen duloxetine en sertraline. Een andere verklaring kan zijn dat een verandering in kinetiek onvoldoende tot uiting komt in de dalspiegel. Indien dit laatste het geval blijkt te zijn, is het toepassen van reguliere TDM zoals beschreven in de TDM-monografie onvoldoende. Om daadwerkelijk trends te kunnen detecteren en om na te gaan of gebruik van alleen dalspiegels geschikt is voor de monitoring van antidepressiva in deze populatie, dient meer data te worden verzameld. Daarna is nader farmacokinetisch onderzoek wenselijk om te kunnen definiëren wat de exacte veranderingen zijn in de farmacokinetiek van antidepressiva na een OAGB.

CONCLUSIE

Relevante veranderingen in dalspiegels van antidepressiva zijn op individueel patiëntniveau waarneembaar na een OAGB. Dit onderzoek laat, ondanks onvoldoende data, duidelijk zien dat TDM van antidepressiva voorafgaand aan en na een OAGB aan te bevelen is. Antidepressiva aanwijzen die in aanmerking komen voor farmacokinetisch vervolgonderzoek is vanwege onvoldoende data niet mogelijk. ■

Zie voor literatuurreferenties: *NPFO.nl*.