

## Invloed van een maagband op farmacotherapie: nog weinig bekend

I.Wilting, P.M.L.A.van den Bemt, S.J.Brenninkmeijer, P.F.M.J.Spooren, A.A.Siemons en A.C.G.Egberts

Zie ook de artikelen op bl. 1109, 1116 en 1130.

- Na plaatsing van een maagband kan de verblijfstijd van geneesmiddelen in het proximale deel van de maag variabel toenemen. Dit kan tot problemen leiden bij orale toedieningsvormen met een maagsap-resistente laag of met een gereguleerde afgifte. Problemen kunnen worden voorkomen door over te stappen op een andere toedieningsvorm of soms op een ander middel.
- Met het plaatsen van de maagband veranderen de grootte van de maagopening en het volume van het functionele deel van de maag. Niet voor alle geneesmiddelen is een vloeibare toedieningsvorm of een alternatieve toedieningsweg (bijvoorbeeld rectaal) beschikbaar; soms is het fijnmalen van tabletten een alternatief. Bij tabletten met een maagsapresistente laag of gereguleerde afgifte kan dat niet. Dit kan voor problemen zorgen, omdat overstappen naar gewone tabletten niet altijd mogelijk is. Bij geneesmiddelen die na vermalen een vieze smaak geven, moeten patiënten uitleg krijgen over de inname om te voorkomen dat zij de therapie staken.
- Bij patiënten met obesitas en bij patiënten met gewichtsafname kan de vet-waterverhouding veranderen. Bij patiënten die een maagbandoperatie ondergaan, dient de dosis van middelen met een nauwe therapeutische breedte op geleide van kliniek en bloedspiegels te worden gevolgd en zo nodig te worden aangepast.
- Er zijn nog te weinig gegevens om een goede inschatting te kunnen maken van de mogelijke gevolgen van het plaatsen van een maagband op bestaande en nieuwe farmacotherapie. De toenemende frequentie van maagbandplaatsing in de westerse wereld maakt nieuw onderzoek op dit gebied wenselijk.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2007;151:1112-5

Obesitas is, door de toename van de hoeveelheid visceraal vet, een van de cardiovasculaire risicofactoren die samengevat worden met de term 'metabool syndroom'.<sup>1</sup> De prevalentie van obesitas stijgt in de westerse wereld, ook in Nederland,<sup>2</sup> en er wordt dan ook veel aandacht besteed aan de preventie en de behandeling ervan. Een van de laatste behandelopties voor morbide obesitas is bariatrische chirurgie, waaronder het plaatsen van een maagband.<sup>3,4</sup> Per jaar ondergaan in Nederland ongeveer 1000 patiënten met obesitas een maagbandoperatie. Momenteel zijn er in Nederland ongeveer 5000 patiënten met een maagband.

**In- en exclusiecriteria voor maagbandplaatsing.** Om in Nederland voor een maagbandoperatie in aanmerking te komen dient men aan de volgende criteria te voldoen: BMI  $\geq 40$  of  $\geq 35$  met ernstige comorbiditeit, obesitas gedurende tenminste 5 jaar, leeftijd tussen 18 en 60 jaar, een goede psychische en lichamelijke conditie, aangetoonde motivatie om af te vallen (de laatste 5 jaar voor operatie tenminste eenmaal een gewichtsreductie van ongeveer 10% hebben behaald en deze gewichtsreductie tenminste een halfjaar hebben volgehouden), acceptatie van het operatierisico, en bereidheid om zich gedurende de tijd dat de maagband in situ is onder controle te stellen.<sup>5</sup> Exclusiecriteria zijn onder andere chronisch inflammatoire darmziekten, een grote hernia hiatus oesophagei, portale hypertensie, zwangerschap, zwangerschapswens op korte termijn en borstvoeding. Gebruik van antistollingsmiddelen of van NSAID's vormt een contra-indicatie voor maagbandplaatsing.

**Effectiviteit.** Door het plaatsen van een maagband kan een sterke afname van het gewicht worden behaald, zoals is aangetoond in een onderzoek bij 1848 patiënten waarbij een reductie van 48% (uitersten: 41-54) van het overgewicht werd bereikt.<sup>6</sup> Plaatsing van een maagband is het effectiefst bij de zogenaamde volume-etters.<sup>7</sup>

In een groot nog lopend prospectief interventieonderzoek is vooralsnog geen significante reductie in sterfte door bariatrische operaties aangetoond, maar wel een significante afname van de met overgewicht samenhangende morbi-

TweeSteden Ziekenhuis en St. Elisabeth Ziekenhuis, afd. Klinische Farmacie, Tilburg.

Mw.I.Wilting, ziekenhuisapotheker i.o. en klinisch onderzoeker (thans: Universitair Medisch Centrum Utrecht, tevens: Universiteit Utrecht, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, divisie Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Postbus 80.082, 3508 TB Utrecht); mw.dr. P.M.L.A.van den Bemt, ziekenhuisapotheker en klinisch onderzoeker (thans: Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam, tevens: Universiteit Utrecht, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, divisie Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht); mw.A.A.Siemons, medisch informatiemanager.

TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg.

Afd. Heelkunde: hr.S.J.Brenninkmeijer, chirurg.

Afd. Interne Geneeskunde: hr.dr.P.F.M.J.Spooren, internist.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Klinische Farmacie, Utrecht.

Hr.prof.dr.A.C.G.Egberts, ziekenhuisapotheker en farmaco-epidemioloog (tevens: Universiteit Utrecht, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, divisie Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht).

Correspondentieadres: mw.I.Wilting (i.wilting@uu.nl).

diteit.<sup>8</sup> Het onderzoek heeft een totale looptijd van 10 jaar, patiënten konden zelf aangeven of zij chirurgische behandeling wilden ondergaan dan wel conservatief medisch-internistisch wilden worden begeleid. In dit onderzoek werd bij iedere patiënt die chirurgische behandeling onderging een controlepatiënt gezocht uit de groep patiënten die had aangegeven medisch-internistisch te willen worden begeleid; deze moest wat betreft bij de start van het onderzoek (moment van chirurgische interventie) gemeten risicofactoren zoals leeftijd, geslacht en comorbiditeit vergelijkbaar zijn met de patiënt die bariatrische chirurgie onderging.

In het tot nu toe grootste populatieonderzoek met 1035 patiënten met obesitas die een vorm van bariatrisch-chirurgische behandeling (waaronder het plaatsen van een maagband) ondergingen, werd aangetoond dat de sterfte gedurende gemiddeld 2,5 jaar follow-up significant lager was dan bij een groep van 5746 wat betreft leeftijd en geslacht vergelijkbare obesitaspatiënten die niet geopereerd werden (0,7 versus 6,2%; RR: 0,11; 95%-BI; 0,04-0,27).<sup>9</sup>

**Farmacotherapie.** Veel patiënten met obesitas die een maagbandoperatie ondergaan, gebruiken geneesmiddelen of zullen geneesmiddelen gaan gebruiken. Over het effect van de maagband op bestaande en nieuwe farmacotherapie is nog weinig bekend. Op basis van theoretische overwegingen kan echter op dit punt een aantal problemen worden verwacht. In dit artikel beschrijven wij deze problemen. Deze zijn onder te verdelen in veranderingen op maag-darmniveau door de aanwezigheid van de maagband en veranderingen bij de patiënt ten gevolge van het plaatsen van een maagband.

**Literatuuronderzoek.** Wij hebben in PubMed en Embase gezocht naar artikelen over farmacotherapie bij patiënten met een maagband die waren gepubliceerd in de periode tot en met december 2006. Wij hebben daarbij gezocht met de volgende zoektermen: 'gastric band\*', 'gastroplasty', 'drug administration', 'drug intake', 'pharmacokinetics', 'absorption', 'pharmaceutical preparations' [MESH], 'administration and dosage', 'dosage' [MESH], 'administration' [MESH], 'oral' [MESH], 'enteric-coated' [MESH], 'slow release', 'weight loss' [MESH], 'diabetic gastroparesis', 'Parkinson', 'pylorus', 'Whipple, pyloric preserving pancreaticoduodenectomy, gastric or stomach emptying'. In Embase is ook gezocht met de volgende termen: 'gastric-banding', 'gastroplasty', 'oral-drug-administration and drug-use'.

De gevonden artikelen werden op basis van de abstracts handmatig gescreend. In PubMed werden op deze wijze 6 relevante artikelen gevonden.<sup>10-15</sup> Combinatie met de termen 'diabetic gastroparesis', 'Parkinson and pyloric preserving Whipple' en met zoektermen specifiek gericht op farmacokinetische aspecten van geneesmiddelen leverde 2 relevante artikelen op over absorptie van levodopa<sup>16</sup> en orale bloedglucoseverlagende medicatie.<sup>17</sup> De zoektocht in Embase leverde geen extra artikelen op.

**Absorptiefase.** Na plaatsing van een maagband kan de verblijfstijd van voedsel in het proximale deel van de maag variabel toenemen, met name in de eerste periode na de operatie.<sup>18</sup> Dit geldt ook voor geneesmiddelen. Dit kan theoretisch tot problemen leiden bij orale toedieningsvormen met een maagsapresistente laag of met een gereguleerde afgifte.

Onder invloed van voedsel stijgt de pH in de maag van gezonde mensen tot een neutrale waarde.<sup>19</sup> De zuurgraad in het deel van de maag boven de maagband kan, met name in aanwezigheid van voedsel, aanzienlijk hoger liggen dan de zuurgraad (pH van 1-2) in de rest van de maag onder de maagband. Maagsapresistente lagen dienen aan de eisen van de Europese Farmacopee te voldoen,<sup>20</sup> hetgeen betekent dat de uiteenvaltijd van de tablet bij pH 1,0 langer moet zijn dan 1 uur en bij pH 6,8 korter dan 1 uur.

Door een langere verblijfstijd bij hogere pH kunnen geneesmiddelen mogelijk al in de maag vrijkomen. Afhankelijk van de doorlooptijd van het betreffende middel (samenhangend met onder andere de tabletgrootte) kan dit tot een verhoogd risico op maagschade leiden (bijvoorbeeld voor bisacodyl) of tot een te vroege afgifte waardoor het middel de plaats van werking niet kan bereiken en bovendien kan het risico op schade aan andere organen zoals de nier (bijvoorbeeld voor mesalazine) worden vergroot. Ook kan het ontbreken van een maagsapresistente laag bij een langere verblijfsduur in de maag leiden tot verminderde effectiviteit van geneesmiddelen, enerzijds door bijvoorbeeld ontleding bij een lage pH bij bepaalde penicillines of protonpompremmers, of anderzijds door verminderde absorptie bij geneesmiddelen zoals levodopa<sup>16</sup> en orale bloedglucoseverlagende middelen.<sup>17</sup> Daarnaast zouden mogelijk problemen kunnen optreden met middelen met een gereguleerde afgifte, zoals de vertraagde-afgiftepreparaten van dipyridamol en theofylline. Afhankelijk van de verblijfsduur in de maag kan het gereguleerde-afgiftemedium geheel oplossen in de maag, mogelijk leidend tot het plotseling voor absorptie vrijkomen van de totale hoeveelheid geneesmiddel in de darm. Dit kan vervolgens door een te snelle opname na maagpassage enerzijds leiden tot een versterking van bestaande bijwerkingen en anderzijds tot het ontstaan van nieuwe bijwerkingen.

Voor zover ons bekend is er geen onderzoek gedaan naar de klinische relevantie van de theoretische invloed van een maagband op de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen omhuld met een maagsapresistente laag of in een toedieningsvorm met gereguleerde afgifte.

Ondanks gebrek aan bewijs in de vorm van gepubliceerde onderzoeksresultaten is het op basis van bovenstaande biofarmaceutische overwegingen aan te bevelen om bij patiënten die een maagbandoperatie ondergaan te controleren

of zij behandeld worden met middelen met een maagsapresistente laag of een vertraagde afgiftevorm. Door over te stappen op een andere toedieningsvorm kan men zo de genoemde problemen proberen te voorkomen.

**Praktische farmaceutische aspecten.** Met het plaatsen van de maagband veranderen de grootte van de maagopening en het volume van het functionele deel van de maag. Door plaatsing van de maagband wordt zo'n 15-20 ml van het proximale deel van de maag boven de maagband gescheiden van de rest van de maag, in plaats van de ongeveer 50-100 ml als normale lege maaginhoud en 1,5-2 l als volume bij een maximaal gevulde maag. Dit kan klinisch relevant zijn voor volumineuze geneesmiddelen die met veel vocht moeten worden ingenomen, zoals bulk laxantia. Bij één patiënt is beschreven dat inname van een bulk laxans met inadequate hoeveelheid vocht uiteindelijk leidde tot het ontstaan van een obstructie en de noodzaak van het operatief verwijderen van de maagband.<sup>10</sup> Soortgelijke problemen als gevolg van het beperkte volume van de maag kan men ook verwachten indien de patiënt veel tabletten tegelijkertijd moet innemen. Verder kan het verkleinen van de opening van het met de maagband omringde stukje maag problemen geven bij de inname en passage van relatief grote tabletten (zoals lithiumcarbonaat en nifedipine Oros of metoprolol Oros)<sup>12-13</sup>. Bij tabletten met een maagsapresistente laag kan dit leiden tot obstructie, zoals werd beschreven bij een patiënte bij wie een tablet met een maagsapresistente omhulling vast bleef zitten in het bovenste deel van de maag.<sup>14-15</sup>

In de eerste periode na het plaatsen van een maagband mogen patiënten alleen vloeibaar voedsel tot zich nemen. Voor niet alle geneesmiddelen is een vloeibare toedieningsvorm of een alternatieve toedieningsweg (bijvoorbeeld rectaal) beschikbaar, zodat men op het fijnmalen van tabletten is aangewezen. Dit kan vanzelfsprekend niet bij tabletten met een maagsapresistente laag of gereguleerde afgifte, zodat dan naar gewone tabletten moet worden uitgeweken. Tevens hebben sommige geneesmiddelen na vermalen een vieze smaak; die kan echter door inname met ander voedsel of drank worden gecamoufleerd. Patiënten moeten hierover uitleg krijgen, om te voorkomen dat de vieze smaak leidt tot staken van therapie. De eerste weken na het ondergaan van de operatieve ingreep dient dus extra aandacht te worden gegeven aan deze praktische farmaceutische aspecten van de bestaande farmacotherapie.

#### VERANDERINGEN BIJ DE PATIËNT

Obesitas kenmerkt zich door een gewijzigde verhouding in vet en water en door een toename in lichaamsgewicht en hierdoor een toegenomen circulerend volume bij echter een gelijkblijvende hoeveelheid circulerende plasma-eiwitten. Door de relatieve toename aan vet alsmede door de toename in gewicht kan het verdelingsvolume van geneesmiddelen

anders zijn dan dat bij de patiënten zonder obesitas die in registratieonderzoeken zijn betrokken. Over het optimaal doseren van medicatie bij mensen met obesitas, in het bijzonder bij vrouwen, is erg weinig bekend, temeer daar obesitas vaak een uitsluitingscriterium is voor registratieonderzoeken van geneesmiddelen. Het plaatsen van een maagband heeft meestal tot gevolg dat mensen met obesitas zullen afnemen in lichaamsgewicht. In het begin van de gewichtsafname zal er veelal veel water verloren gaan, door de afbraak van glycogeen. De uiteindelijke gewichtsreductie is gemiddeld 40-50% van het overgewicht of 10-12 punten op de BMI. Door de forse afname in gewicht neemt het verdelingsvolume ook af. Daarnaast leidt het gewichtsverlies tot een afname in de vet-watervetverhouding. Met name voor lipofiele geneesmiddelen met een nauwe therapeutische breedte, zoals digoxine, ciclosporine en tricyclische antidepressiva, kan hierdoor bij gelijkblijvende dosis een zodanige stijging in serumspiegels optreden dat er een groter risico is op (toxische) bijwerkingen.

Van patiënten die een maagbandoperatie ondergaan, dient de dosis van deze middelen op geleide van kliniek en bloedspiegels te worden gevolgd en zonodig te worden aangepast. Voor sommige middelen is het beter om in de obese uitgangssituatie en gedurende de periode van gewichtsreductie niet te doseren op totaalgewicht maar op 'ideaal lichaamsgewicht' (bètablokkers, penicillines) of juist op een variant ('aangepast lichaamsgewicht') hiervan (aminoglycosides, vancomycine).<sup>11</sup>

Inmiddels is aangetoond dat plaatsing van de maagband en de uiteindelijk daardoor bereikte gewichtsreductie kunnen leiden tot het verbeteren van bestaande comorbiditeit.<sup>8</sup> Het is dan ook van belang om de noodzaak van bestaande farmacotherapie voor met name de aan obesitas gerelateerde comorbiditeit in de gaten te houden.

Bij de keuze voor nieuwe farmacotherapie dient bij deze populatie extra rekening te worden gehouden met gewichtstoename door farmacotherapie. Beruchte voorbeelden van geneesmiddelen die kunnen leiden tot gewichtstoename zijn: valproïnezuur, antipsychotica (met name clozapine en olanzapine) alsmede diverse antidepressiva, antihistaminica, sulfonylureumderivaten, insuline en bètablokkers. Gewichtstoename tot wel 15 kg of meer kan voorkomen.<sup>21-24</sup>

#### CONCLUSIE

De aanwezigheid van de maagband kan leiden tot problemen bij bestaande en nieuwe farmacotherapie. Wij konden in dit artikel door het ontbreken van voldoende literatuur slechts een schets geven van de mogelijke problematiek. De stijgende prevalentie van obesitas in de westerse bevolking en de toename van het aantal maagbandoperaties waartoe deze zal leiden, maken verder onderzoek op dit gebied van

belang. Dergelijk onderzoek zal moeten uitwijzen wat de exacte omvang is van het probleem en welke klinische implicaties het aanbrengen van een maagband daadwerkelijk heeft op de farmacotherapie. Dit kan uiteindelijk resulteren in een praktische richtlijn voor de aanpassing dan wel het extra bewaken van bestaande en nieuwe farmacotherapie bij patiënten met een maagband.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 29 december 2006

---

### Literatuur

- Olijhoek JK, Martens FM, Banga JD, Visseren FL. Het metabool syndroom: een cluster van vasculaire risicofactoren. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:859-65.
- World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:1-253.
- NIH Conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med.* 1991;115:956-61.
- Zelissen PM, MATHUS-Vliegen EM. Behandeling van overgewicht en obesitas bij volwassenen: voorstel voor een richtlijn. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004;148:2060-6.
- Overgewicht en obesitas. *Publicatienr 2003/07.* Den Haag: Gezondheidsraad; 2003.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:1724-37.
- Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, et al. Inter-disciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Int J Obes (Lond).* 2007;31:569-77.
- Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2683-93.
- Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg.* 2004;240:416-24.
- Herrle F, Peters T, Lang C, von Fluee M, Kern B, Peterli R, et al. Bolus obstruction of pouch outlet by a granular bulk laxative after gastric banding. *Obes Surg.* 2004;14:1022-4.
- Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med.* 2004;30:18-32.
- Prisant LM, Carr AA, Bottini PB, Kaesemeyer WH. Nifedipine GITS (gastrointestinal therapeutic system) bezoar. *Arch Intern Med.* 1991;151:1868-9.
- Prisant LM, Spaulding VC. Antihypertensive pharmacobezoar. *J Clin Hypertens.* 2006;8:296-8.
- Jamieson AC. Unusual clinical problem associated with obesity surgery. *Med J Aust.* 1993;159:632.
- Hennessy S, Fogarty PM, Schulman KA, Mignott H. Gastric obstruction with extended-release tablets. *DICP.* 1991;25:678-9.
- Nyholm D. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease: an update. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:109-36.
- Mearin F, Malagelada JR. Gastroparesis and dyspepsia in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7:717-23.
- Bended N, Livshitz G, Mindlin L, Negri M, Halpein Z, Halevy A, et al. Gastric emptying half-time following silastic ring vertical gastroplasty: a scintigraphic study (preliminary results). *Obes Surg.* 1996;6:459-62.
- Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, et al. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. *Pharm Res.* 1990;7:756-61.
- European Directorate for the Quality of Medicines. *Europese Farmacopee.* Straatsburg: Aubin; 2005.
- Malone M. Medications associated with weight gain. *Ann Pharmacother.* 2005;39:2046-54.
- Malone M, Alger-Mayer SA, Anderson DA. Medication associated with weight gain may influence outcome in a weight management program. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1204-8.
- Cheskin LJ, Bartlett SJ, Zayas R, Twilley CH, Alison DB, Contoreggi C, et al. Prescription medications: a modifiable contributor to obesity. *South Med J.* 1999;92:898-904.
- Masand PS, Culpepper L, Henderson D, Lee S, Littrell K, Newcomer JW, et al. Metabolic and endocrine disturbances in psychiatric disorders: a multidisciplinary approach to appropriate atypical antipsychotic utilization. *CNS Spectr.* 2005;10:suppl 14 1-15.

---

### Abstract

#### Pharmacotherapy in patients with gastric banding

- Following placement of gastric banding, the time that medication remains in the proximal part of the stomach may increase variably. This can lead to problems with oral administration of enteric coated or controlled-release preparations. Problems can be avoided by changing over to another form of administration or sometimes by changing to another active compound.
  - The placement of a gastric band changes the size of the stomach opening and the volume of the functional part of the stomach. Other than oral tablets, alternative formulations of medication, such as liquid or rectal forms are not always available, sometimes the only solution for giving some medication is to ground the tablet finely into powder for oral administration. For tablets with enteric coating or controlled release changing to normal tablets is not always perceivable. Patients should receive adequate instructions for intake and information on their therapy so that they do not fail to comply with treatment if tablets have a nasty taste after being ground into powder.
  - The fat and water balance of both obese patients and patients who are losing weight is not usually known. Patients who have gastric banding should have medication dosages especially for medication with a narrow therapeutic index followed under strict supervision and have regular blood tests so that any necessary dosage adjustments can be made.
  - At present little data are available to provide a comprehensive overview of the effects of gastric banding on pharmacotherapy. The potential consequences of gastric banding on pharmacotherapy, together with the increasing frequency of gastric banding surgery, emphasize the need for further research in this field.
- Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007;151:1112-5