



Opgemerkt

PRAKTISCHE FARMACO-KINETIEK

Dr. A. v.d. Kuy, ziekenhuisapotheker
Ziekenhuis Apotheek Midden Brabant,
Maria Ziekenhuis, Tilburg

Er bestaat een grote interindividuele variabiliteit in respons bij het toedienen van geneesmiddelen aan patiënten. Dit verschil in respons kan veelal gecorrigeerd worden door doseringsaanpassing. Daarnaast is het van belang te weten op welk moment de werking van het geneesmiddel moet worden beoordeeld.

Inzicht in de farmacokinetiek, de beschrijving van lotgevallen van het geneesmiddel in het lichaam, is daarbij van groot nut. Ingewikkelde formules zijn hiervoor niet noodzakelijk. Met behulp van een aantal vuistregels komt de medicus practicus in de dagelijkse praktijk meestal uit.

1. PARAMETERS

Om de farmaco-kinetiek te bedrijven heeft men een aantal parameters nodig. De belangrijkste hiervan zijn:

De plasmaspiegel van het geneesmiddel:
De concentratie van het geneesmiddel in het plasma.

De plasmahalfwaardetijd:
De tijd die nodig is om de spiegel van een geneesmiddel in plasma te halveren. Deze wordt aangeduid met $t'_{1/2}$.

Het fictieve verdeelingsvolume:
Dit (denkbeeldige) verdeelingsvolume is nodig om een concentratie te krijgen gelijk aan de concentratie in het plasma



als de totale in het lichaam aanwezige hoeveelheid farmacon over dat volume homogeen zou worden verdeeld. Het fictieve verdelingsvolume (V_D) kan waarden aannemen die vele malen groter zijn dan het lichaamsvolume. Dat zijn verdelingsvolumen van stoffen welke buiten de bloedbaan in gemiddeld grotere concentraties voorkomen dan binnen de bloedbaan. B.v. Digoxine heeft een V_D van 360-700 l.

1.1. Wat te doen met deze parameters?

1. Bepalen van doseringsinterval:

Indien we doseren met een tijdsinterval dat gelijk is aan de plasmahalfwaardetijd van het geneesmiddel dan zal per definitie in de evenwichtssituatie de maximale plasmaspiegel van het geneesmiddel (piekwaarde) tweemaal zo hoog zijn als de minimale bloedspiegel (dalwaarde) (zie tabel 1.)

Tabel 1

doseren op	maximum	minimum
$t'_{1/2}$	$2 \times Co$	$1 \times Co$
$t'_{3/4}$	$4 \times Co$	$3 \times Co$
$t'_{1/4}$	$1\frac{1}{3} \times Co$	$\frac{1}{3} \times Co$

Halveren we dit interval (doseren op $1\frac{1}{4}$) dan komen piekwaarde en dalwaarde dicht bij elkaar te liggen. Doseren we echter met een interval dat gelijk is aan $2 \times$ de plasmahalfwaardetijd ($t'_{1/4}$) dan wordt de spreiding veel groter. Voor het doseren van theophylline is deze vuistregel van groot belang.

2. Het bepalen wanneer het geneesmiddel zijn optimaal effect kan hebben.

Indien we een geneesmiddel toedienen op een moment dat de vorige dosering nog niet is uitgescheiden, treedt cumulatie op. De optimale werking van het geneesmiddel zal pas opgetreden zijn als een evenwichtssituatie is bereikt (steady state). Als vuistregel geldt dat 90% van de evenwichtsspiegel is bereikt na $3.3 \times t'_{1/2}$ en 97% van het evenwicht na $5 \times t'_{1/2}$. Praktisch werken we meestal met $4 \times t'_{1/2}$.

3. De verblijfsduur van het geneesmiddel in het lichaam bepalen.

Een geneesmiddel is voor 99% uitgescheiden na $7 \times t'_{1/2}$. Het berekenen van deze verblijfsduur kan o.a. van belang zijn bij overgevoeligheid voor geneesmiddelen.

4. Het berekenen van een startdosis.

Bij de berekening van een startdosis (D) hebben we nodig:

- Co- zijnde de gewenste geneesmiddelen plasmaspiegel en
- V_D - het fictieve verdelingsvolume.

De startdosis is dan:

$$D = Co \times V_D$$

In deze formule komt de plasmahalfwaardetijd dus niet voor. Interindividuele verschillen in uitscheiding van het geneesmiddel hebben geen invloed op de startdosering. Bij geneesmiddelen met een relatief nauwe therapeutische marge (toxische dosis ligt dicht bij therapeutische dosis) en een groot fictief verdelingsvolume zal men bij intraveneuze toediening altijd op zijn hoede moeten zijn. De dosering is berekend in de toestand van de totale verdeling. Men moet het geneesmiddel de tijd geven zich te verdelen over de verschillende compartimenten. Langzame toediening is dan ook noodzakelijk.

2. TOEPASSING VAN DE VUISTREGELS OP THEOPHYLLINE

In de dagelijkse praktijk gaan we bij theophylline uit van de volgende farmacokinetische gegevens:

$t'_{1/2}$	7 uur
V_D	0.5 l/kg
Min. plasmaspiegel	7 mg/l
Max. plasmaspiegel	15 mg/l

Hierbij dienen de volgende opmerkingen gemaakt te worden:

- a. Er is een zeer grote interindividuele variabiliteit in $t'_{1/2}$, zeker ook in relatie tot de leeftijd (zie tabel 2). Dit maakt het theophylline zo moeilijk hanteerbaar.
- b. Tussen de gewenste minimale plasmaspiegel en de maximale plasmaspiegel zit een factor 2. Om dit te realiseren mag men maximaal een doseringsinterval hanteren dat gelijk is aan de plasmahalfwaardetijd. Hieruit blijkt dat bij de orale toepassing van theophylline men, zeker bij kinderen en bij volwassen rokers, op grote bezwaren stuit indien men de conventionele preparaten gebruikt. De preparaten met vertraagde afgifte

zijn hier een uitkomst.

Tabel 2

Groep	Gem. leeftijd	$t_{1/2}$
Neonaat		7 uur
1-4 jaar	2.5 jaar	3 uur
3-12 jaar	9.4 jaar	3.5 uur
13-15 jaar	14 jaar	6.5 uur
Volwassen niet roker	31 jaar	8 uur
Bejaarden	67 jaar	9 uur
Volwassen roker	27 jaar	5 uur

3. DE PARENTERALE TOEPASSING VAN THEOPHYLLINE

3.1. De startdosering (bolus injectie)

Om snel effect te hebben moet men het lichaam versneld opladen. Indien men dat niet doet zal de werking pas optreden na 4-5 maal $t_{1/2}$. Zoals we reeds gezien hebben wordt de startdosering berekend met de formule $D = Co \times V_D$. Algemeen aanvaard voor bronchodilatatie is: $Co = 10 \text{ mg/l}$.

Uitgaande van een $V_D = 0,5 \text{ l/kg}$, komen we op een dosering van 5 mg theophylline (6 mg aminophylline) per kg lichaamsgewicht.

Deze bolusinjectie zal gezien het grote verdelingsvolume langzaam gegeven moeten worden (min. 10 min., liefst 30 min. Indien we het te snel toedienen kan de spiegel in de eerste seconden oplopen tot 70 mg/l met de mogelijkheid van ernstige aritmieën.

In tabel 3 wordt de spreiding van de verdelingsvolumina in relatie tot de leeftijd weergegeven. Hieruit blijkt dat als routine inderdaad uitgegaan kan worden van $V_D = 0.5 \text{ l/kg}$ tenzij van uitsprake is.

Tabel 3 V_D theophylline

prematuren	3-15 d	0.69 (0.40 - 1.10)
	25-57d	0.90 (0.60 - 2.90)
kinderen	1-4 j	0.48 (0.13*- 0.69)
	6-17j	0.42 (0.28 - 0.52)
volwassenen	22-57j	0.46 (0.30 - 0.70)

* = uitdroging

Gezien de aanvaardbare spreiding van het verdelingsvolume is het als routine niet nodig om aan het einde van de bolustoe-

diening, alvorens verder te gaan de spiegel te weten, tenzij er duidelijke klinische tekenen zijn van intoxicatie. Wel kan het van nut zijn nu bloed af te nemen om later de exacte $t_{1/2}$ te bepalen.

3.2. De onderhoudsdosering

De onderhoudsdosering is wel afhankelijk van $t_{1/2}$ dus hier wel een exacte doseringsbepaling. Hiervoor kunnen de volgende plasmaspiegels (C_p) nodig zijn:

1. C_{p1} - einde bolus
2. C_{p2} - 6-8 uur na start infuus (steady state)
3. C_{p3} - 12-16 uur na start infuus.

Bij het instellen kan men uitgaan van de doseringen in tabel 4.

Tabel 4 Onderhoudsdosering theophylline i.v.

$t_{1/2}$	mg/kg/uur
pasgeboren	20-30 u 0.13
zuigeling, 4-52 wk	14 u 0.006xwk+0.17
kind tot 9 jaar	3.4 u 0.80
kind > 9 jaar	4 u 0.60
volwassen niet roker	8 u 0.40
volwassen roker	5 u 0.50

- C_{p1} en C_{p2} zijn zeker aangewezen voor kinderen beneden 1 jaar. C_{p3} is slechts nodig indien de trend tussen C_{p1} en C_{p2} daar aanleiding toe geeft.
- Bij kinderen van 1-9 jaar kiest men C_{p2}
- Bij volwassenen kiest men C_{p3} .