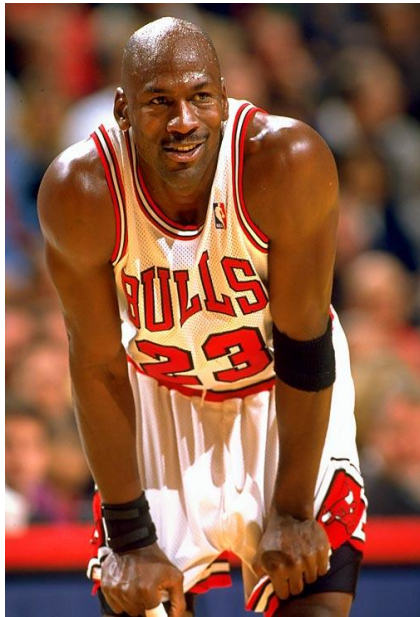

Workshop farmacokinetiek

Marieke Zeeman
Internist-ouderengeneeskunde
Klinisch farmacoloog i.o.

De wachtkamer



Patiënt M



Patiënt B



Patiënt C



Patiënt D

Recapitulatie

- Oplaaddosis
 - $C_0 = F \times D / V_d$
- Klaring
 - $Cl = 0,7 \times V_d / T^{1/2}$
- Steady state
 - $C_{ss} \times Cl = F \times D / T$
- $C_0 =$ piekspiegel
- $F =$ biologische beschikbaarheid
- $D =$ dosis
- $V_d =$ verdelingsvolume
- $T^{1/2} =$ halfwaardetijd
- $D / T =$ dosis per tijdinterval
- $C_{ss} =$ steady state

Aan de slag / aan het bed



- Normale nierfunctie
- Gewicht: 70 kg
- Dosering gentamycine?
- Doseringsadvies gentamicine: 5 mg / kg
- $5 \text{ mg / kg} \times 70 \text{ kg} = 350 \text{ mg}$

Patient B



- Normale nierfunctie
- Gewicht: 140 kg. Lengte: 165 cm
- Hydrofiel geneesmiddel, weinig in vet
- Dosering:
 - A. 700 mg
 - B. 275 mg
 - C. 450 mg

Patient B



- Normale nierfunctie
- Gewicht: 140 kg. Lengte: 165 cm
- Hydrofiel geneesmiddel, weinig in vet
- $LBW = 0,9 \times l(\text{cm}) - 93$ gebruiken?
- $ABW : LBW + (0,4 \times (TBW - LBW))$
- Dosering:
 - TBW (140 kg) : 700 mg
 - LBW (55,5 kg) : 275 mg
 - $ABW (89,3 \text{ kg})$: 450 mg

Maar er dreigt toch nog gevaar..



- Welk risico loop je bij deze patiënte?
- $Cl = 0,7 \times Vd / T_{1/2}$
- $T_{1/2}$ neemt toe ...
- Dus tijd tot dalspiegel neemt toe
- Consequentie bij genta beperkt (oplaaddosis)

Meet Michael



- Normale nierfunctie
- Gewicht: 90 kg. Lengte: 198 cm

Verschil?



=



Meet Michael



- Normale nierfunctie
- Gewicht: 90 kg. Lengte: 198 cm
- Dosering:
 - $90 \text{ kg} \times 5 \text{ mg/kg} = 450 \text{ mg}$
- Normale verhouding vet/spier/water
Kees: 'Alles is groter aan Michael'



350 mg

Patiënt D



- Normale nierfunctie
- Gewicht: 70 kg. Lengte: 170 cm

Verschil?



=



Patiënt D



- Normale nierfunctie
 - Gewicht: 70 kg. Lengte: 170 cm
 - Fysiologische veroudering
 - Afname spierweefsel
 - Toename vetweefsel
 - Nierfunctie
- } ↓Vd
(tenzij lipofiel middel)
- $C_0 = F \times D / V_d$
 - (Oplaad)dosis lager

Patiënt E



- Opgenomen op IC ivm sepsis
- Oedeem 'all over'
- Normale nierfunctie
- Gewicht: 70 kg. Lengte: 170 cm
- Hoe nu doseren?
 - Hoger
 - Lager
 - Gelijk

Patiënt E



- Opgenomen op IC ivm sepsis
- Oedeem 'all over'
- Normale nierfunctie
- Gewicht: 70 kg. Lengte: 170 cm
- Hoe nu doseren?
 - **Hoger**
 - Lager
 - Gelijk

Farmacokinetiek gentamicine

- Gentamicine is hydrofiel
- Klaring voornamelijk door de nier
- Indien oedeem: verdeling in 3^e compartiment: $V_d \uparrow$
- Oplaaddosis: $C_0 = F \times D / V_d$ dosis hoger

- Algemeen op IC
 - Hyperfiltratie
 - Nierfunctieverlies
 - Oedeem



dosis hoger
dosis lager
dosis hoger?

} Spiegelcontrole!

Benzodiazepine-agonisten (1)

- -pam
- Benzodiazepine-agonist bindt aan GABA_a-receptor
- Farmacodynamiek vergelijkbaar;
 - verschil in receptorbindingspotentie → Δ dosering
- Farmacokinetiek
 - Absorptie
 - Distributie
 - Metabolisatie
 - Eliminatie

Benzodiazepine-agonisten (2)

Absorptie

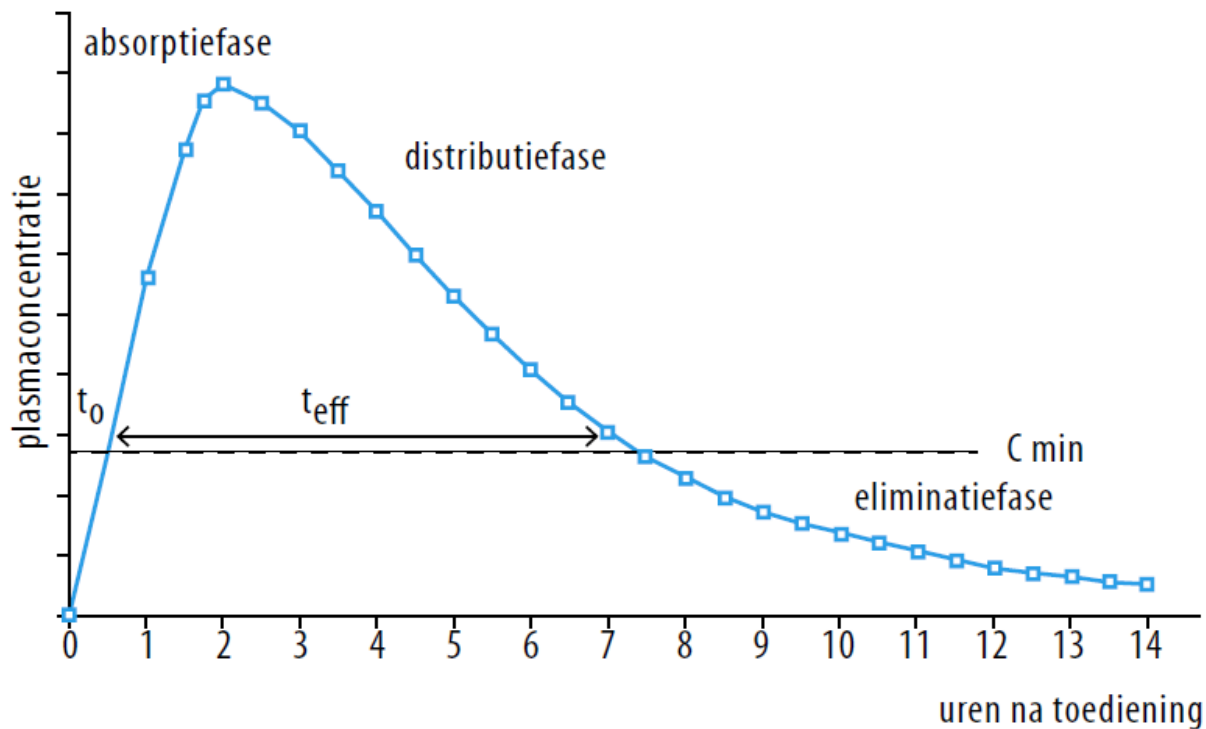
Opname uit maag/darm snelheidsbepalende stap tot werking (=breinspiegels)
 ≈ lipofiliteit

benzodiazepine	gemiddeld aantal uren tot piek-spiegel na orale toediening (individuele variatie)	eliminatie-halfwaardetijd (t 1/2); h	lipofiliteits-factor*	accumulatie-factor †	belangrijkste actieve metaboliet	eliminatie-halfwaardetijd metaboliet (t 1/2); h	equivalente sterkte diazepam; mg
clorazepinezuur (=desmethyldiazepam)‡	0,75 (0,5-2,5)	70 (42-120)	0,79	4,7	oxazepam	10 (5-15)	0,75
diazepam	0,9 (0,5-1,5)	40 (20-54)	1,0	4,7	desmethyl-diazepam	70 (42-120)	1
flurazepam (=desalkylflurazepam)§	< 1	47-100	-	6,3	-	-	0,33
lorazepam	1,9 (1-5)	14 (12-16)	0,48	1,3	geen	n.v.t.	5
midazolam	< 1 (0,5-1,5)	2,5 (2,1-3,5)	1,54	1	α-hydroxy-midazolam	0,8-1	1,33
oxazepam	2,3 (2-3)	10 (5-15)	0,45	1,3	geen	n.v.t.	0,3
temazepam	0,8	7-11	-	1,3	geen	n.v.t.	0,5
zolpidem	0,5-3	2,4	-	1	geen	n.v.t.	1
zopiclon	0,75-2	5	-	1	n-oxide zopiclon	4,5	1,33

Benzodiazepine-agonisten (3)

Distributie

- (Meetal) bepalend voor de werkingsduur ($\neq$ eliminatiehalfwaardetijd)



Benzodiazepine-agonisten (4)

Metabolisatie

- Hepatogene omzetting lipofiel naar hydrofiele stof t.b.v. excretie (Fase 1 en 2)
 - Cave actieve metabolieten
 - Fase 2 reactie relatief langst 'gespaard' bij leverfunctieverlies
 - Relatieve voorkeur voor
 - Lorazepam
 - Oxazepam
 - Temazepam

Excretie

- Renale klaring metabolieten

Benzodiazepine-agonisten (5)

Chronisch gebruik en accumulatie

- Bij herhaalde toediening accumulatie in vetweefsel, plasma en brein
- Tot C_{ss} 3-5x eliminatiehalfwaardetijd

benzodiazepine	gemiddeld aantal uren tot piek-spiegel na orale toediening (individuele variatie)	eliminatie-halfwaardetijd (t 1/2); h	lipofiliteits-factor*	accumulatie-factor †	belangrijkste actieve metaboliet	eliminatie-halfwaardetijd metaboliet (t 1/2); h	equivalente sterkte diazepam; mg
clorazepinezuur (=desmethyldiazepam)‡	0,75 (0,5-2,5)	70 (42-120)	0,79	4,7	oxazepam	10 (5-15)	0,75
diazepam	0,9 (0,5-1,5)	40 (20-54)	1,0	4,7	desmethyl- diazepam	70 (42-120)	1
flurazepam (=desalkylflurazepam)§	< 1	47-100	-	6,3	-	-	0,33
lorazepam	1,9 (1-5)	14 (12-16)	0,48	1,3	geen	n.v.t.	5
midazolam	< 1 (0,5-1,5)	2,5 (2,1-3,5)	1,54	1	α-hydroxy- midazolam	0,8-1	1,33
oxazepam	2,3 (2-3)	10 (5-15)	0,45	1,3	geen	n.v.t.	0,3
temazepam	0,8	7-11	-	1,3	geen	n.v.t.	0,5
zolpidem	0,5-3	2,4	-	1	geen	n.v.t.	1
zopiclon	0,75-2	5	-	1	n-oxide zopiclon	4,5	1,33

Benzodiazepine-agonisten (6)

- Lange eliminatiewaardetijd $\neq$ lange werkingsduur
- Hoe lipofieler hoe sneller effect
- Oxazepam, lorazepam, zolpidem geen accumulatie bij 1 dd
- Bij verminderde leverfunctie (hepatitis, alcoholabusus, hogere leeftijd en polyfarmacie kies benzodiazepinen die minder levercapaciteit vergen (LOT))
- Langerwerkende benzo's voor anxiolyse (continu effect)

Aan de slag / aan het bed



- Normale nierfunctie
- Gewicht: 70 kg
- Dosering temazepam?
- 10 mg

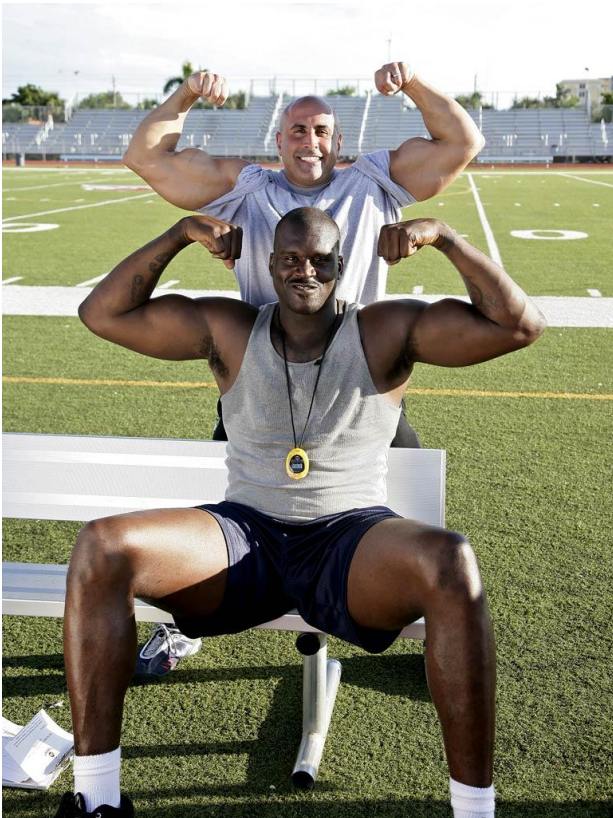
Meet Michael (again)



- Normale nierfunctie
- Gewicht: 90 kg. Lengte: 198 cm

- Dosis
 - Theoretisch: 13 mg ($90/70 \times 10$ mg)
 - Praktisch: 10 mg evt ophogen

Meet colleague Shaquille O'Neal



- Normale nierfunctie
- Gewicht: 150 kg. Lengte: 216 cm
- Dosis
 - Temazepam 20 mg



+



Patient B



- Normale nierfunctie
- Gewicht: 140 kg. Lengte: 165 cm
- Lipofiel geneesmiddel, veel in vet
- Advies: 1 dd 20 mg
- Cave 'hangover' t.g.v. $\uparrow$ Vd
- Advies
 - Doseerinterval verlengen
 - Herhaalde mini-oplaaddoseringen

Patiënt D



- Normale nierfunctie
- Gewicht: 70 kg. Lengte: 170 cm
- Fysiologische veroudering
 - Afname spierweefsel
 - Toename vetweefsel
- Advies: 1 dd 10 mg
- Risico op hangover
 - ↑ eliminatiehalfwaardetijd
 - ↑ verdelingsvolume
 - ↓ leverfunctie/nierfunctie

Theofylline – middel uit de oude doos

- Indicatie: onderhoudsbehandeling bij astma en COPD
- Plaats: indien een β_2 -sympathicomimeticum in combinatie met een parasymphicoliticum onvoldoende effect heeft
- Werking:
 - bronchusverwijding door relaxatie van glad spierweefsel in de luchtwegen
 - stimulerend effect CZS/ademhalingscentrum
 - positief-inotroop en chronotroop effect op het hart
- Bijzondere kinetiek en een smalle therapeutische breedte

Een bijzondere dag in het UMC

- Dhr A: donderdag 10u 1200mg/24u theofylline
 - Oplaaddosis 240mg/30min
 - Rookt 2 pakjes per dag
- Dhr B: donderdag 10u 1200mg/24u theofylline
 - Oplaaddosis 240 mg/30min
 - Rookt niet, hartfalen
- $T^{1/2}$ rokers: 5 uur
- $T^{1/2}$ hartfalen: 15 uur
- Spiegel: 10-16 mg/l effectief
>20mg/l is toxisch

Spiegel

- Vrijdag (dag 1) wordt de bloedspiegel gemeten
- Bij beide heren 15 mg/l

Vraag 1

- Maakt u een dosis aanpassing en zo ja bij wie?
- Dhr A is 5 halfwaardetijden verder: steady state
- Dhr B is er nog geen steady state (5x15u). Cave toxiciteit

Vraag 2

- Bij een van de heren kunt u nu een plasmaklaring van theofylline berekenen. Bij wie kan dat en wat bedraagt die klaring?
- Dhr A is in steady state:
- $Cl = D / (C_{ss} \times T)$ (F =1 bij iv doseren)
- $1200 \text{ mg} / (15 \text{ mg/l} \times 24 \text{ u}) = 3,33 \text{ L/u} = 56 \text{ ml/min}$

Vraag 3

- Dhr A, de roker, krijgt na ontslag een ernstig auto-ongeluk. Hij raakt beide benen kwijt. Zijn lichaamsgewicht daalt van 60 kg naar 40 kg.
- Een paar maanden later wordt hij weer opgenomen wegens een exacerbatie COPD.
- A. Hoe pas je je oplaaddosis aan?
 - $C_0 = F \times D / V_d$
 - V_d 2/3 van oude dosis

En de onderhoudsdosis?

- $C_{ss} = F \times D / (T \times Cl)$
- Cl is constant gebleven (hij heeft zijn nieren nog)
- In principe dezelfde onderhoudsdosis als eerder
- $Cl = 0,7 \times Vd / T_{1/2}$
- Doordat Vd kleiner is, en de Cl constant zal $T_{1/2}$ afnemen.