

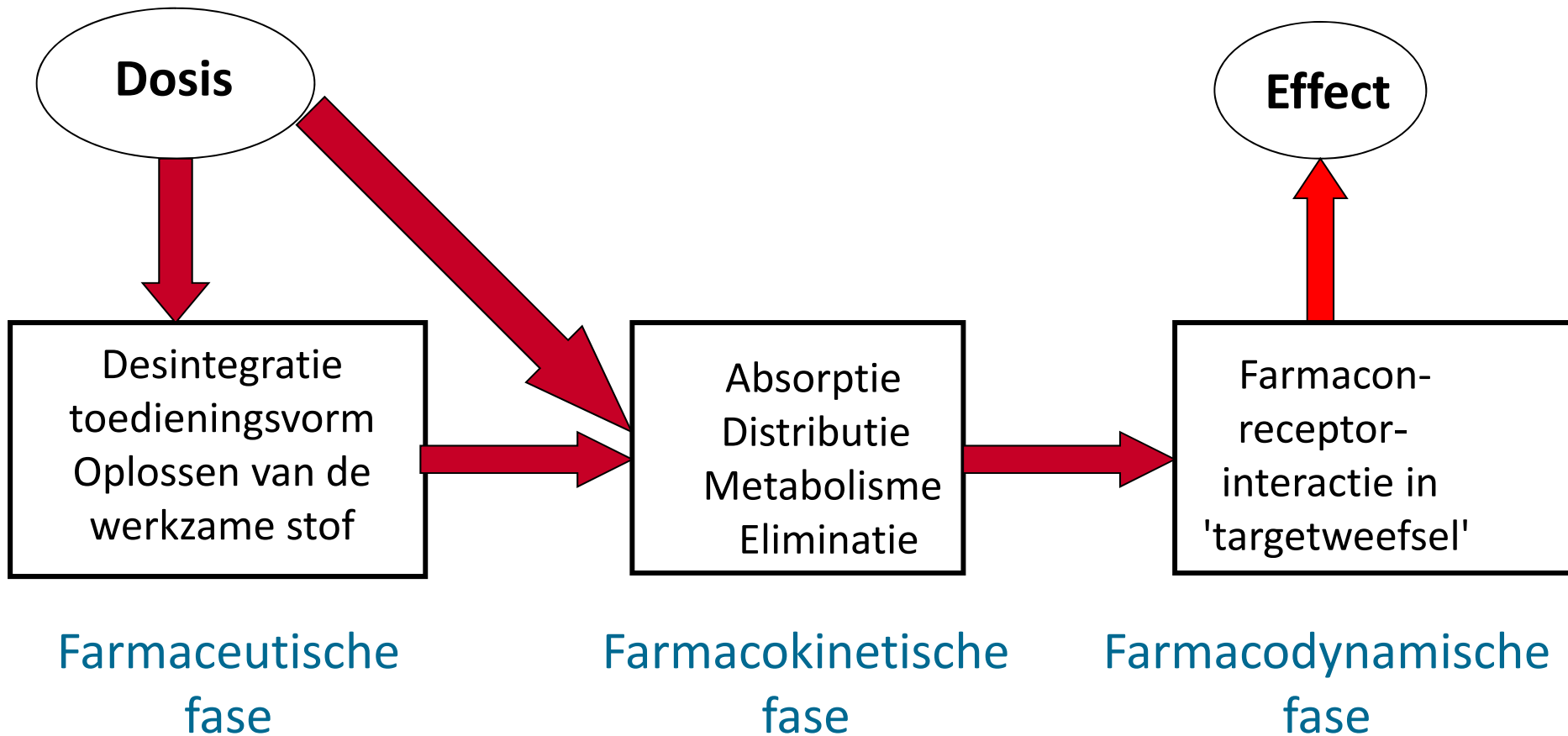
[illegible]

- Radboudumc

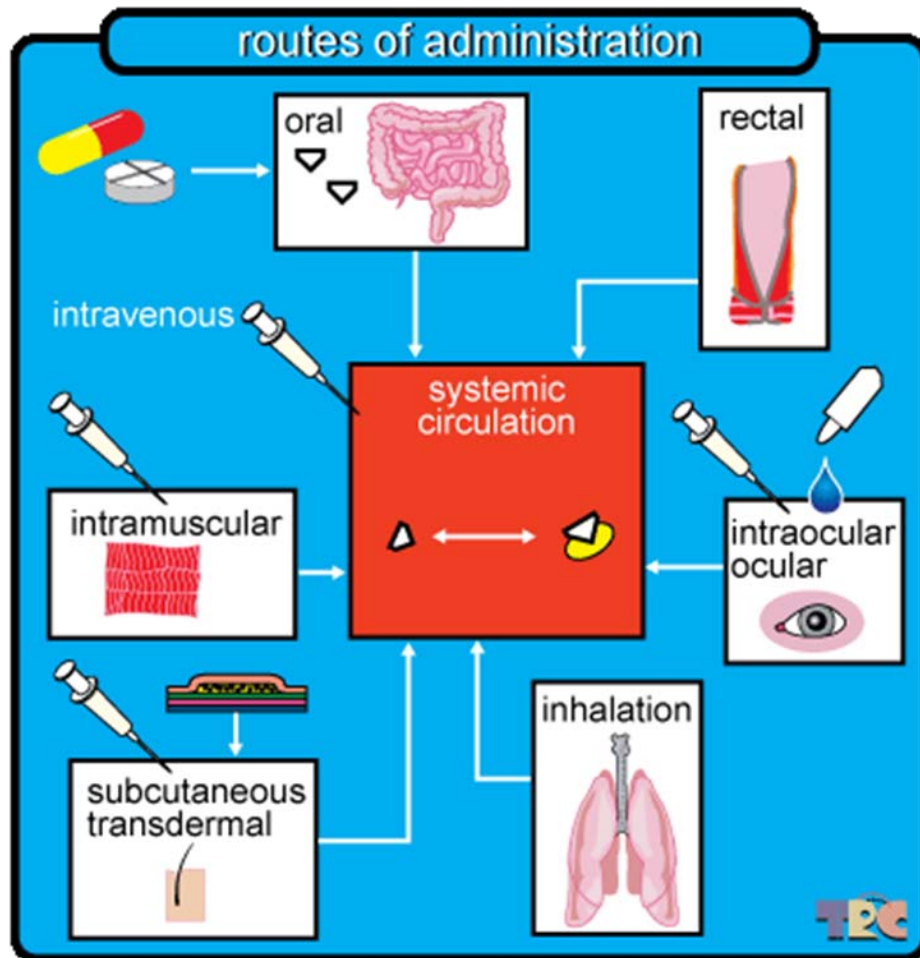
Inhoud les

1. Farmacokinetiek
2. Farmacodynamiek, Interacties
3. Medicatieveiligheid, farmacotherapeutische groepen,
Rekenvoorbeeld kinetiek

Fasen Van Toediening Tot Effect



Farmaceutische fase - Toedieningsvorm



Farmaceutische fase

- **Farmaceutische beschikbaarheid**
 - de fractie (F) van een toegediend geneesmiddel die vrijkomt voor absorptie uit de toedieningsvorm
 - $0 < F < 1$
 - van belang bij alle toedieningsvormen



Definities

- **Farmacokinetiek:**

Wat doet het lichaam met het geneesmiddel

- **Farmacodynamiek:**

Wat doet het geneesmiddel met het lichaam

Farmacokinetiek

- Absorptie
- Distributie
- Metabolisme
- Excretie

Absorptiefase

- **Absorptie:**

Vrijkomen van geneesmiddel uit de toedieningsvorm en opname van het geneesmiddel in de bloedbaan (via)

- maag/darmkanaal
- spierweefsel
- huid
- longen
- mondslijmvlies
- rectum

Absorptiefase

- **Enteraal**

Opname hoeft niet volledig te zijn

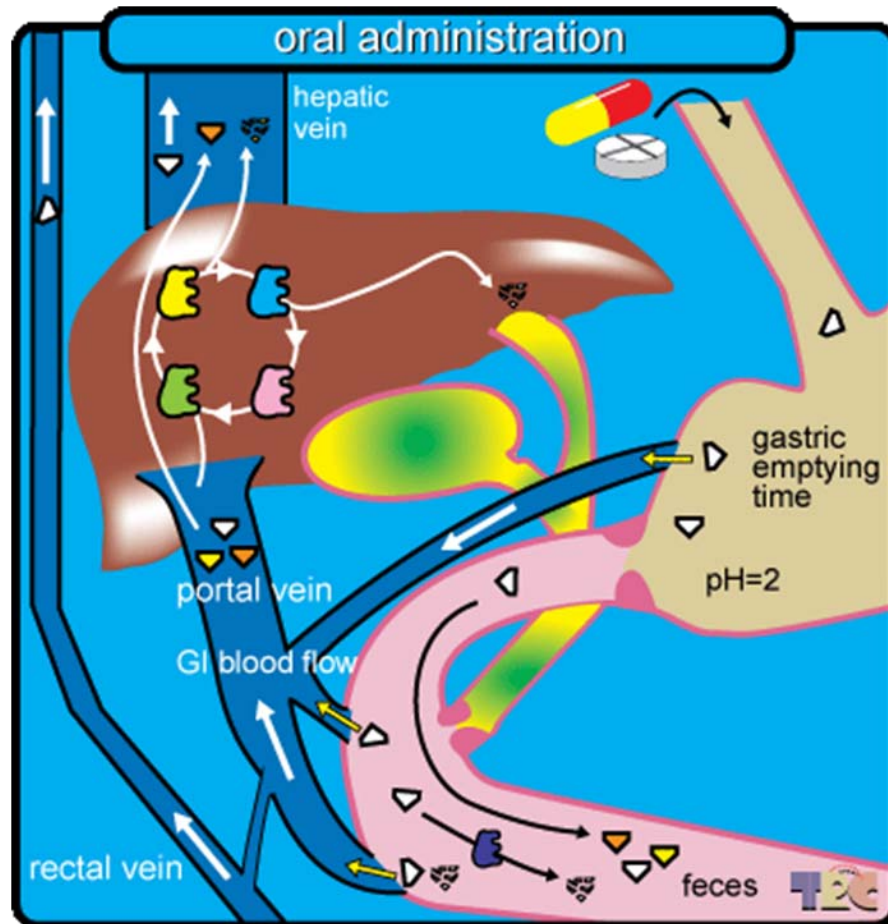
- invloed van voedsel (oraal)
- first-pass metabolisme lever
- enterohepatische kringloop
- transporters



Absorptiefase

- **First-pass metabolisme**
 - alle bloedvaten rondom het maag-darm-kanaal gaan rechtstreeks naar de lever voordat ze de rest van het lichaam bereiken
 - tijdens 1e passage door lever kan een deel van het geneesmiddel al afgebroken worden en hierdoor niet meer voor werking beschikbaar zijn

First-pass metabolism



Absorptiefase

- **Enterohepatische kringloop**
 - vanuit lever worden sommige geneesmiddelen via de gal weer opnieuw uitgescheiden in de darmen
 - geneesmiddelen worden vervolgens weer gereabsorbeerd

The diagram illustrates the process of oral drug administration. A capsule and a tablet are shown entering the stomach, where the pH is 2. The drug is absorbed into the GI blood flow. Some drug is excreted in feces. The absorbed drug travels through the portal vein to the liver, where it undergoes first-pass metabolism (indicated by a cycle of four colored shapes). The remaining drug enters the hepatic vein and is distributed throughout the body. The diagram also shows the rectal vein and the overall GI blood flow.

Absorptiefase

- **Biologische beschikbaarheid**
 - de fractie (F) van een toegediende dosis die onveranderd in de algemene circulatie (bloedbaan) terecht komt
 - $0 < F < 1$
 - van belang bij orale en rectale toediening
 - » farmaceutische beschikbaarheid
 - » absorptie
 - » first-pass effect

Absorptiefase

- **Parenteraal**
 - intraveneus: opname volledig (100%)
 - subcutaan/intramusculair: vaak geen 100%

Voorbeeld 1: metoprolol

metoprolol	C07AB02	Middelen om een migraineaanval te voorkomen							
CFH	Eig	Ind	Ci	Zwa	Bij	Int	Waa	Ovd	Dos
F = ca. 50% door groot first-pass-effect (oraal), hoger bij gelijktijdige inname voedsel en bij levercirrose. 20-30% lager bij tablet met gereguleerde afgifte. $T_{max} = 1,5$ uur. $V_d =$ ca.									

Bron: Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl)

Voorbeeld 2: fosamax (alendroninezuur)

Farmacotherapeutisch Kompas

bladeren volgens boek ☒ zoeken op alfabet ☐

zoeken op ☒ geneesmiddel ☐ indicatie in ☒ geneesmiddelenteksten ☐ achtergrondinformatie naar fosamax

alendroninezuur M05BA04 Calciumregulerende middelen

CFH Eig Ind Ci Zwa Bij Int Waa Ovd Dos

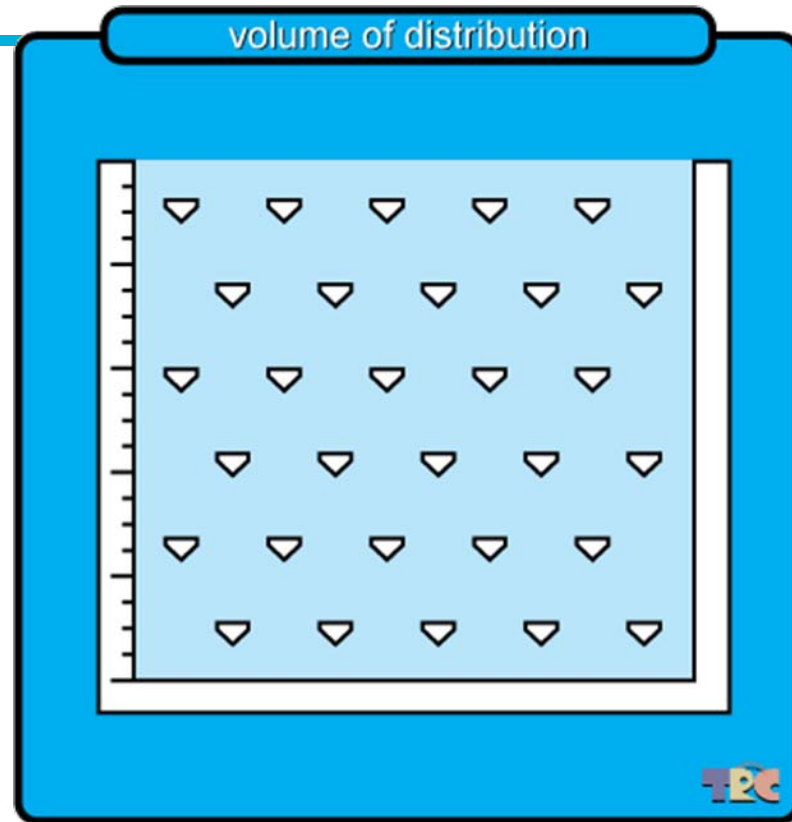
Kinetische gegevens

F = 0,64% bij inname 2 uur voor een standaardontbijt; F = 0,46% en 0,39% bij inname 1 uur, resp. 30 min voor een standaardontbijt; en vermindert met 60% door gelijktijdige inname van koffie en sinaasappelsap. Metabolisering: geen. Eliminatie: deels met de urine, deels chemisch aan bot geadsorbeerd.

Distributiefase

- Verdeling van geneesmiddel over verschillende weefsels en lichaamsvloeistoffen
- **Verdelingsvolume (V_d)**
De verhouding tussen de totale hoeveelheid van een geneesmiddel in het lichaam en de concentratie in het bloed

Distributiefase



Verdelingsvolume (V_d) =

hoeveelheid geneesmiddel in lichaam
plasmaconcentratie

Wordt uitgedrukt in aantal L per kg lichaamsgewicht

Distributiefase

- Hierbij spelen de volgende factoren een rol:
 - chemische structuur van geneesmiddel
 - hydrofiel (klein V_d) / lipofiel (groot V_d)
 - hoeveelheid lichaamswater
 - totaal, extracellulair, intracellulair
 - eiwitbinding
 - albumine / vrije fractie
 - indien hoge eiwitbinding → klein V_d

Beta-blockers: hydrofiel en lipofiel

atenolol

C07AB03

β -Receptorblokkerende sympathicolytica

CFH Eig Ind Ci Zwa Bij Int Waa Ovd Dos

Kinetische gegevens

$F = 50-60\%$, ca. 20% lager bij inname met voedsel. $T_{\max} = 2-4$ uur. $V_d = 0,7-1,1$ l/kg.

Metabolisering: weinig tot geen. Eliminatie: 85-100% van de geabsorbeerde dosis onveranderd via de nieren. $T_{1/2el} = 6-9$ uur, langer bij gestoorde nierfunctie en ouderen.

metoprolol

C07AB02

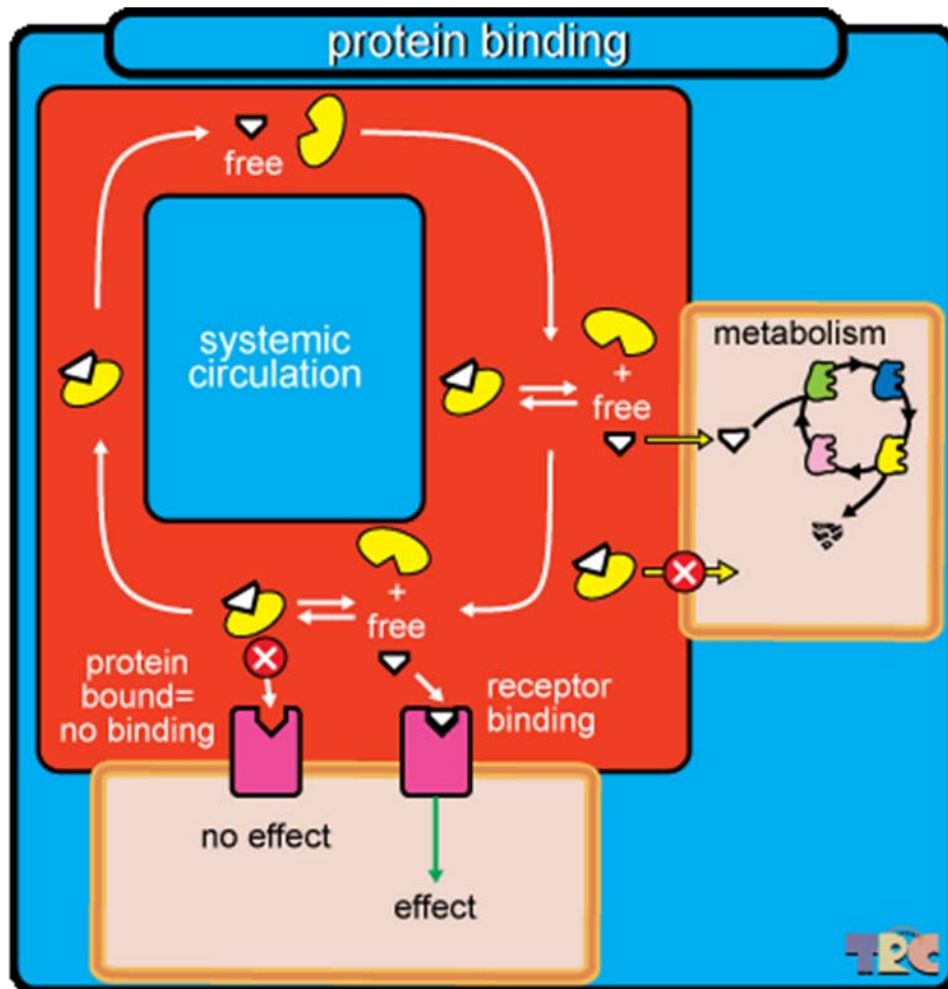
β -Receptorblokkerende sympathicolytica

CFH Eig Ind Ci Zwa Bij Int Waa Ovd Dos

$F = \text{ca. } 50\%$ door groot first-pass-effect (oraal), hoger bij gelijktijdige inname voedsel en bij levercirrose. 20-30% lager bij tablet met gereguleerde afgifte. $T_{\max} = 1,5$ uur. $V_d = \text{ca. } 4-5$ l/kg.

Passeert de bloed-hersenbarrière makkelijk. Metabolisering: door de lever tot inactieve metabolieten, vnl. door CYP2D6. Eliminatie via de nieren bijna volledig, 50%

Eiwitbinding



Metaboliseringsfase

- Het lichaam 'verbouwt' de geneesmiddelen zodat ze makkelijker kunnen worden uitgescheiden
 - metabolisering door enzymen m.n. in lever
 - geneesmiddelen worden hydrofieler gemaakt (beter oplosbaar in water → makkelijker uit te scheiden)
 - metabolieten kunnen zelf ook werkzaam zijn of zorgen voor bijwerkingen!
- Niet alle geneesmiddelen worden gemetaboliseerd; ze kunnen ook onveranderd worden uitgescheiden

Excretiefase

- Uitscheiden van geneesmiddelen door het lichaam met name via:
 - nieren (urine)
 - gal (faeces)
- Verder nog via:
 - huid
 - longen
 - speeksel
 - traanvocht

Excretiefase

- **Halfwaardetijd**
Tijd die nodig is om de concentratie van het geneesmiddel in het bloed tot de helft te doen afnemen ($t_{1/2}$)
- Halfwaardetijd is afhankelijk van:
 - verdelingsvolume
 - klaring (metabool/renaal)

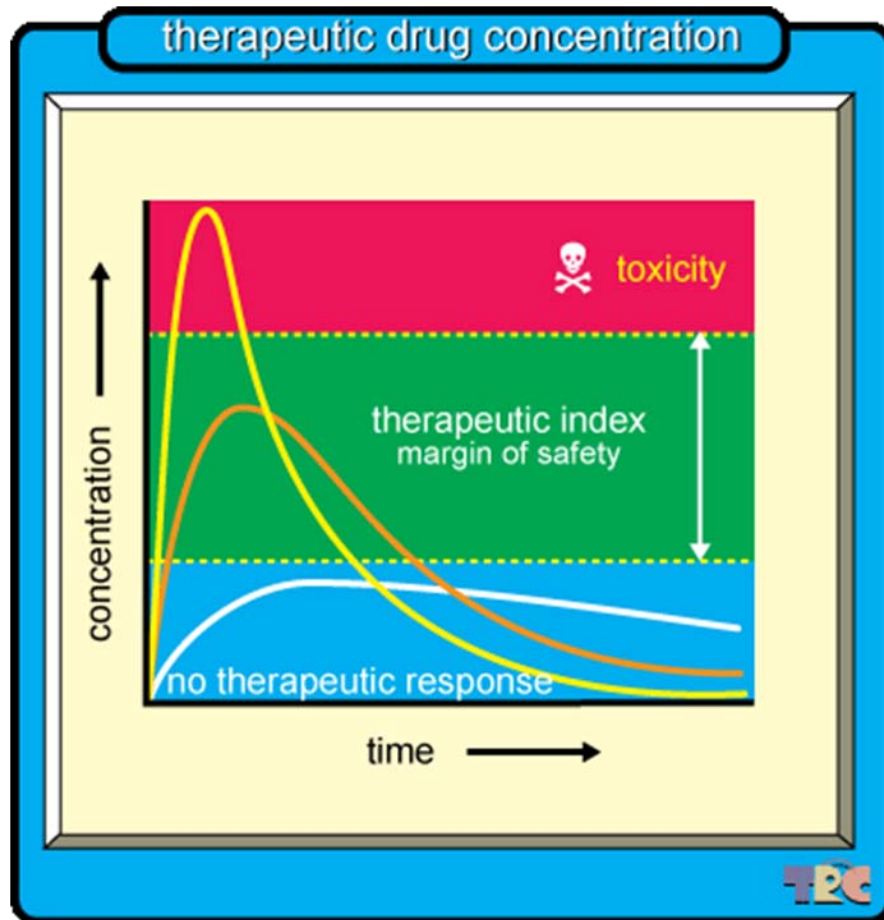
Excretiefase

- Halfwaardetijd is afhankelijk van:
 - mate van klaring (excretie/metabolisme)
 - NB. nier- en lever-functiestoornissen
 - verdelingsvolume
- De halfwaardetijd
 - varieert van enkele minuten – dagen
 - zie Farmacotherapeutisch Kompas
 - bepaalt (mede) de doseerfrequentie
 - bepaalt benodigde tijd voor bereiken plateau waarde

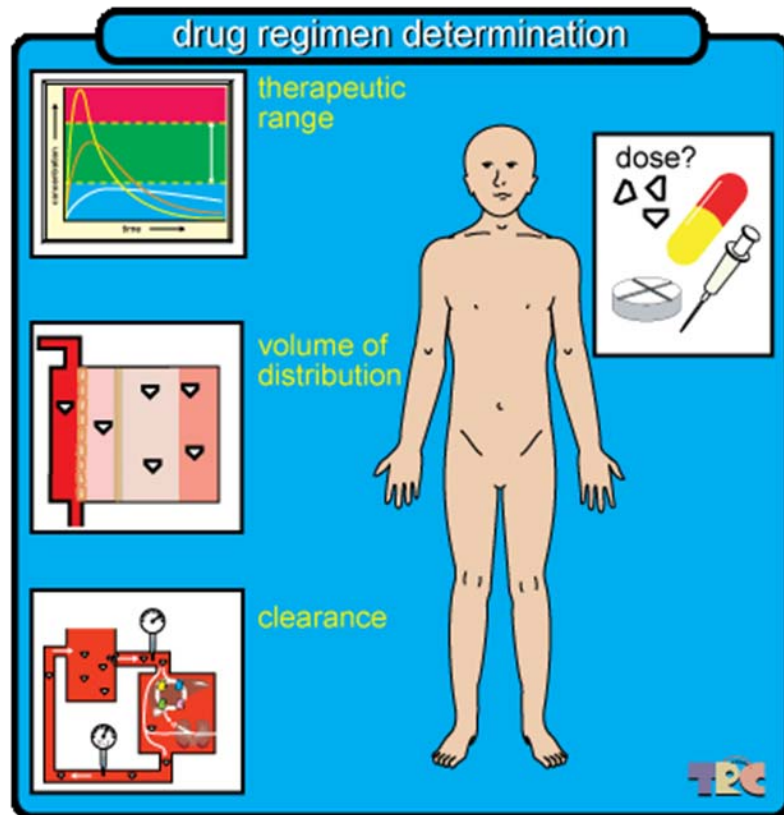
Excretiefase

- **Klaring**
Hoeveelheid lichaamsvloeistof (liter) waaruit per tijdseenheid (minuut) het geneesmiddel geheel wordt verwijderd
- Klaring wordt o.a. bepaald door
 - levercapaciteit
 - niercapaciteit (of evt dialyse)
 - doorbloeding lever en nieren
 - binding aan plasma-eiwitten
- Serumcreatininespiegel is maat voor niercapaciteit

Farmacokinetiek



Farmacokinetiek

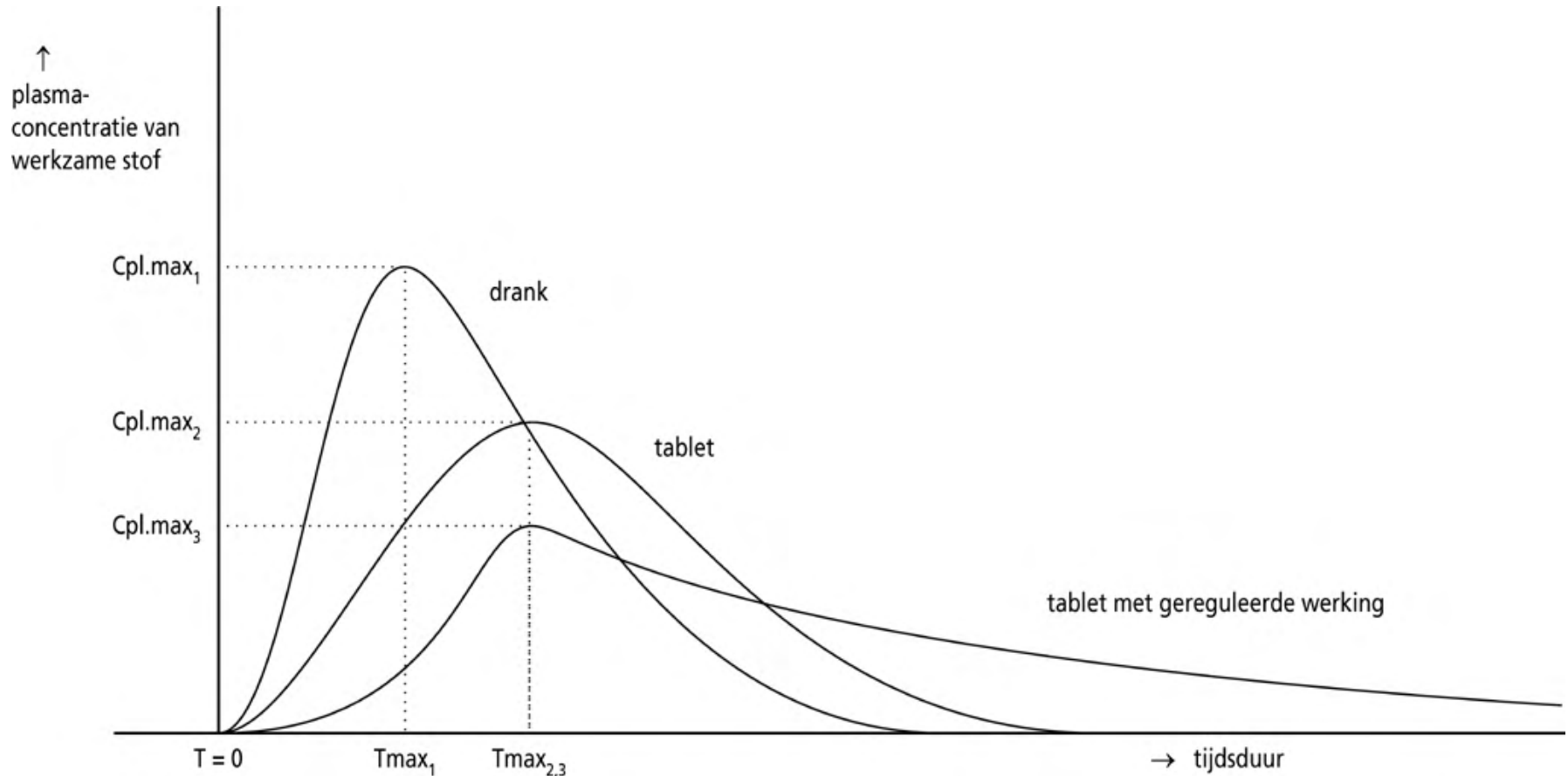


- Welke dosis....?

Farmacokinetiek

- **AUC** = area under the curve
 - oppervlakte onder de concentratie-tijd curve
 - maat voor blootstelling aan geneesmiddel

Farmacokinetiek toedieningsvormen



op $T = 0$ eenmalige orale inname van het geneesmiddel

Oppervlakte onder de curve (AUC) is voor alle 3 gelijk, indien zelfde hoeveelheid van de werkzame stof beschikbaar komt in algemene circulatie.

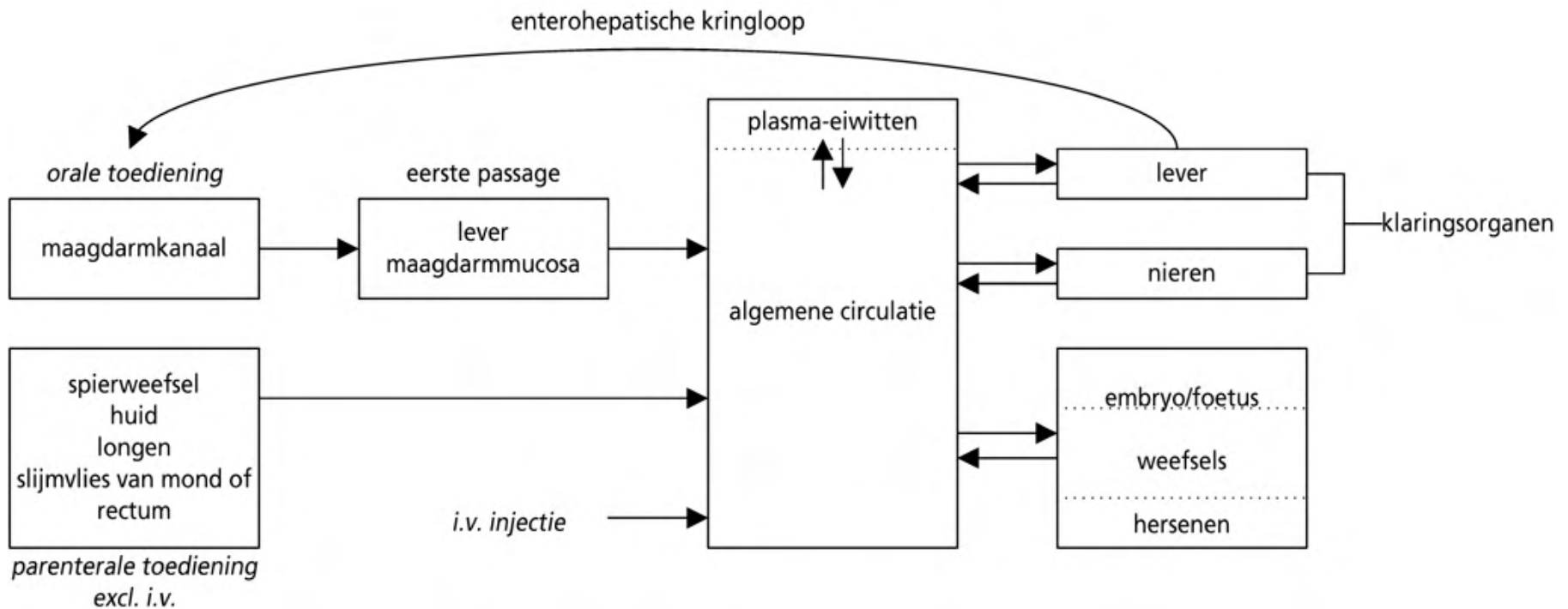
Farmacokinetiek

- **Verschillen tussen toedieningswegen**
 - **oraal**
 - moet eerst worden opgenomen
 - effect na ongeveer 0,5-1 uur
 - **rectaal**
 - moet vaak eerst worden opgenomen
 - soms alleen lokale werking (laxantia)

Farmacokinetiek

- **Verschillen tussen toedieningswegen**
 - intraveneus
 - direct in het bloed
 - direct effect
 - hogere pieken (bij bolus)
 - intramusculair
 - komt vaak langzaam uit spier vrij

Samenvattend



Bijzondere kinetiek IC-patiënten

- Distributie
 - Verdelingsvolume: overvulling
 - Eiwitbinding: hypoalbuminie
- Excretie:
 - Nierfunctie / CVVH
 - Leverfalen

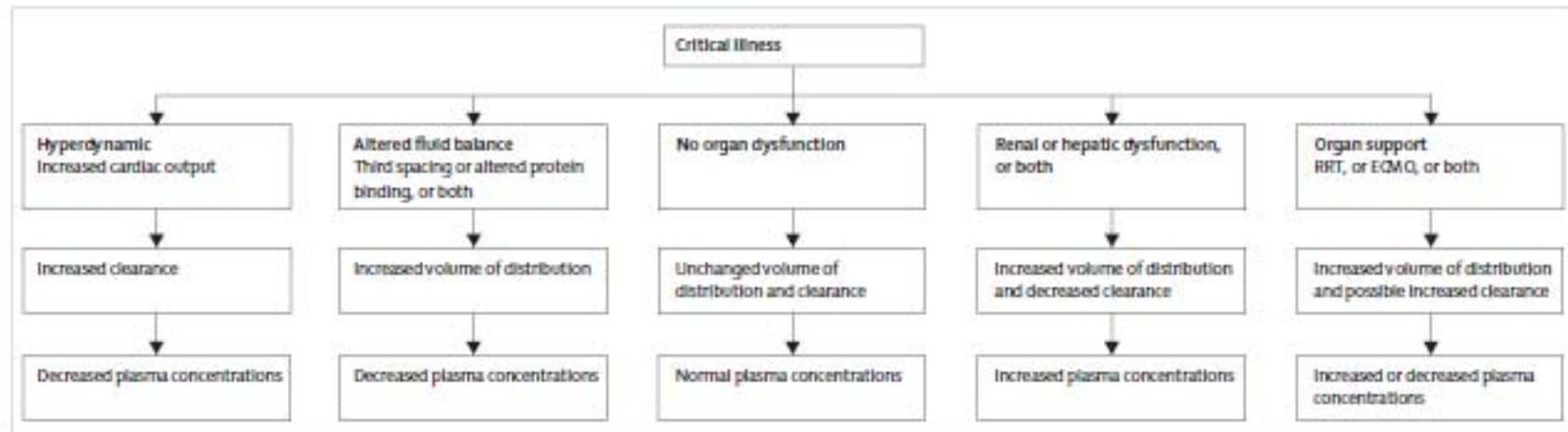
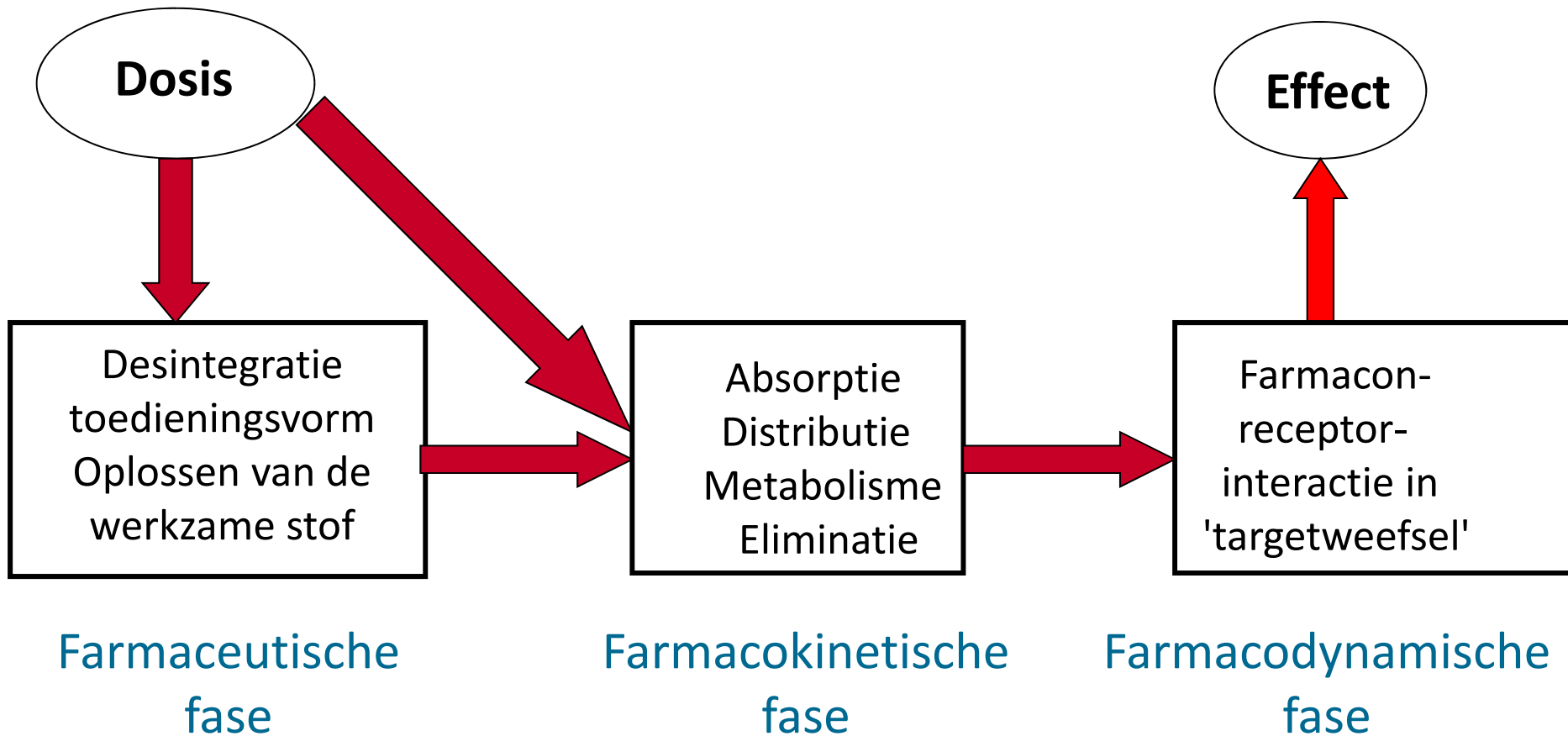


Figure: The range of altered pathophysiology in patients with critical illness, and its effects on drug concentrations
RRT=renal replacement therapy, ECMO=extracorporeal membrane oxygenation.

Lesuur 2

- Farmacodynamiek
- Interacties

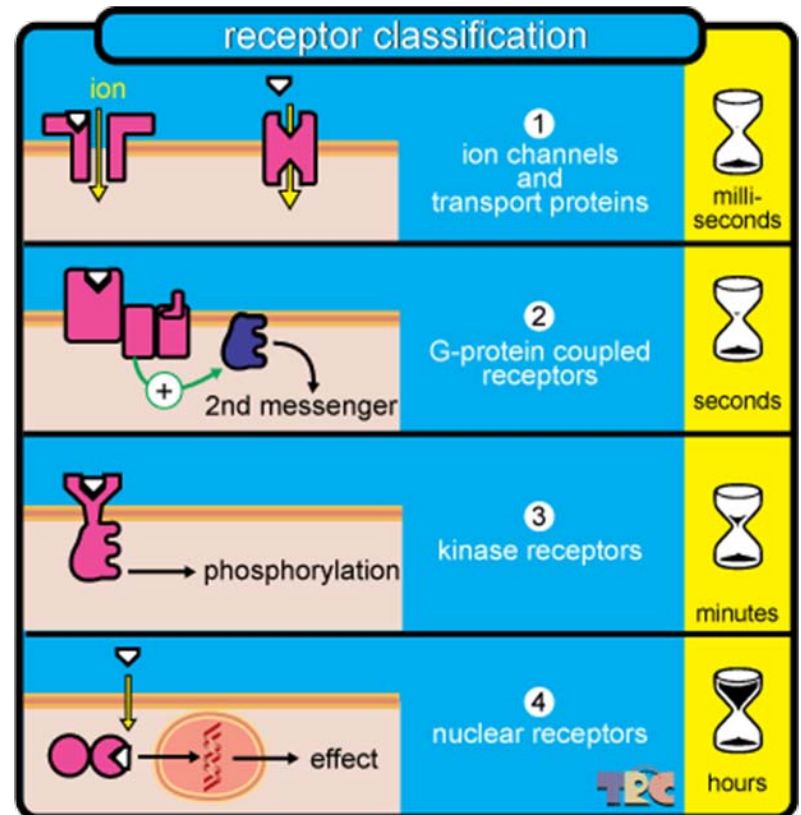
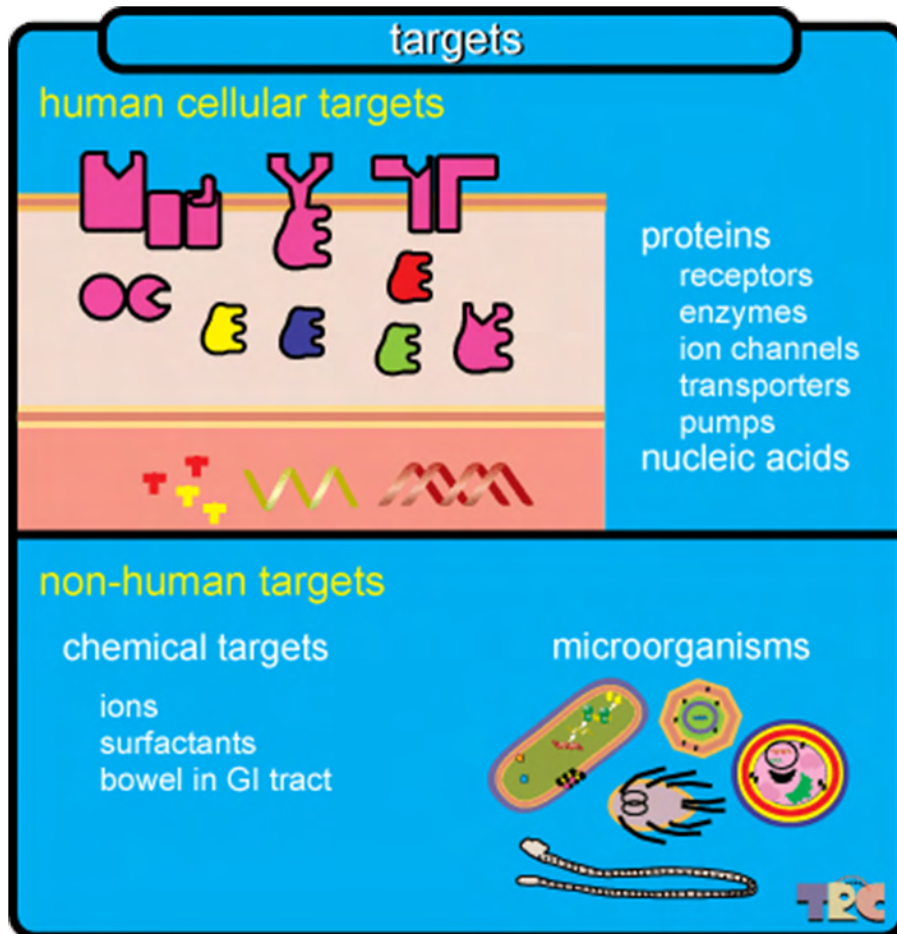
Fasen Van Toediening Tot Effect



Farmacodynamiek

- Aangrijpingspunten en effect
- Relatie bloedspiegels en effect
- Norm- en toxische doses

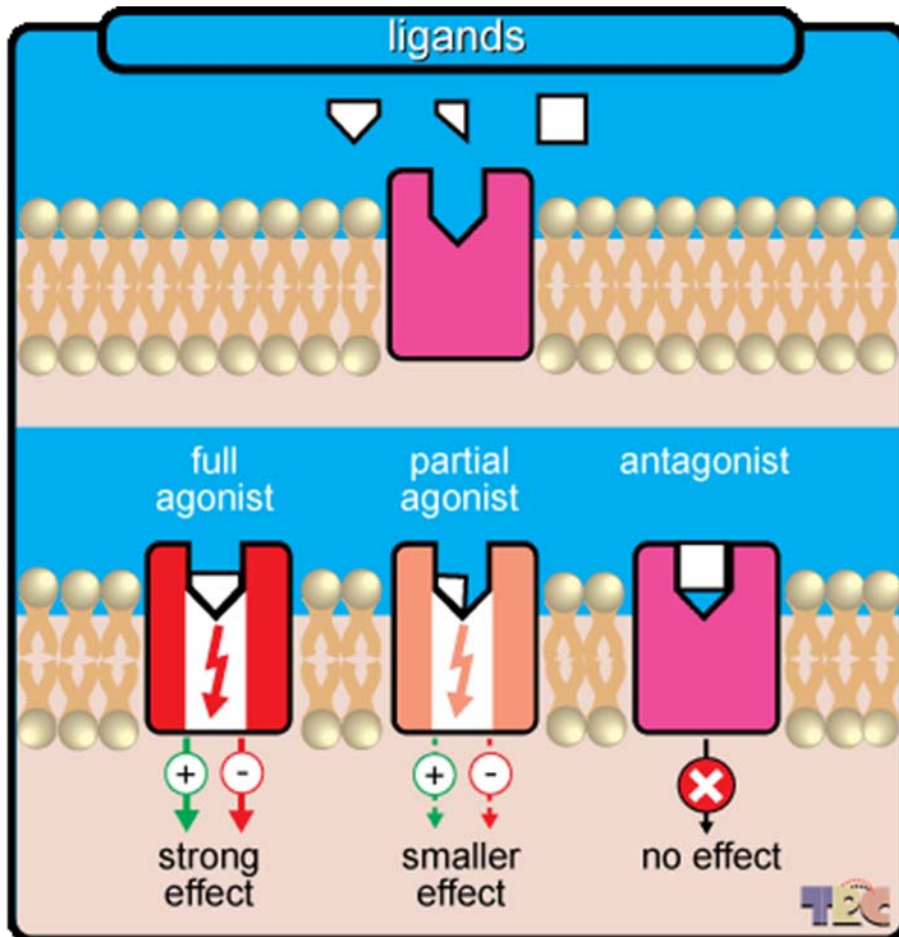
Aangrijpingspunten



Receptoren

- Receptor is belangrijk aangrijpingspunt geneesmiddel
- Sleutel ↔ slot principe
- Agonist (receptor-activator):
Werking geneesmiddel op receptor gelijk aan lichaamseigen stof
- Antagonist (receptor-blokker)
Werking geneesmiddel tegenovergesteld aan lichaamseigen stof

Receptoren



Agonisten

- **Voorbeelden agonisten:**
 - salbutamol inhalatie: activatie van cellen in luchtwegen
→ gevolg: luchtwegspieren ontspannen
 - morfine activatie van diverse soorten opiatenreceptoren
→ gevolgen: pijnstilling, sedatie, misselijkheid

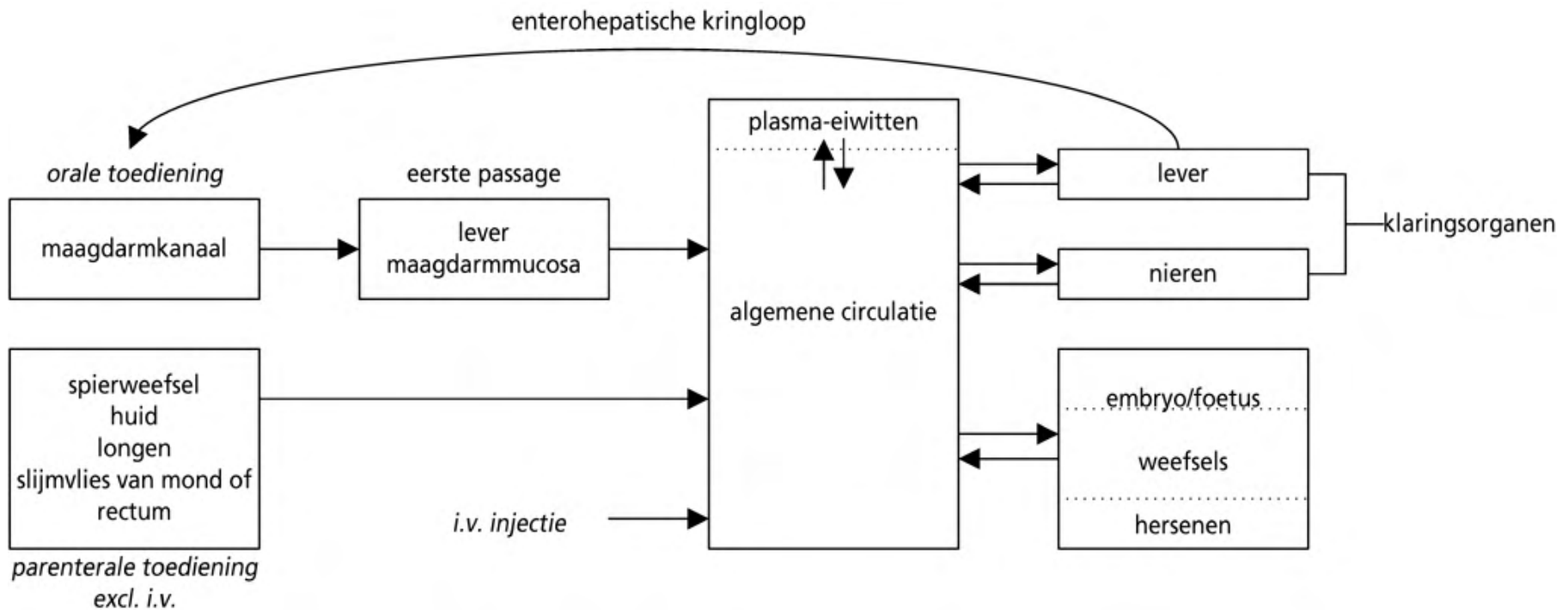
Antagonisten

- **Voorbeeld antagonist**
 - β -blokker (bv metoprolol): blokkade van β -cellen op hart
→ gevolg: hartritme ↓

Geneesmiddelen in bloed

- Geneesmiddelen kunnen in bloed gebonden zijn aan eiwitten
- Bloedspiegels: de concentratie ongebonden + gebonden geneesmiddel in het bloed
- De ongebonden fractie is beschikbaar voor binding aan de receptor -> geeft effect (dynamisch)

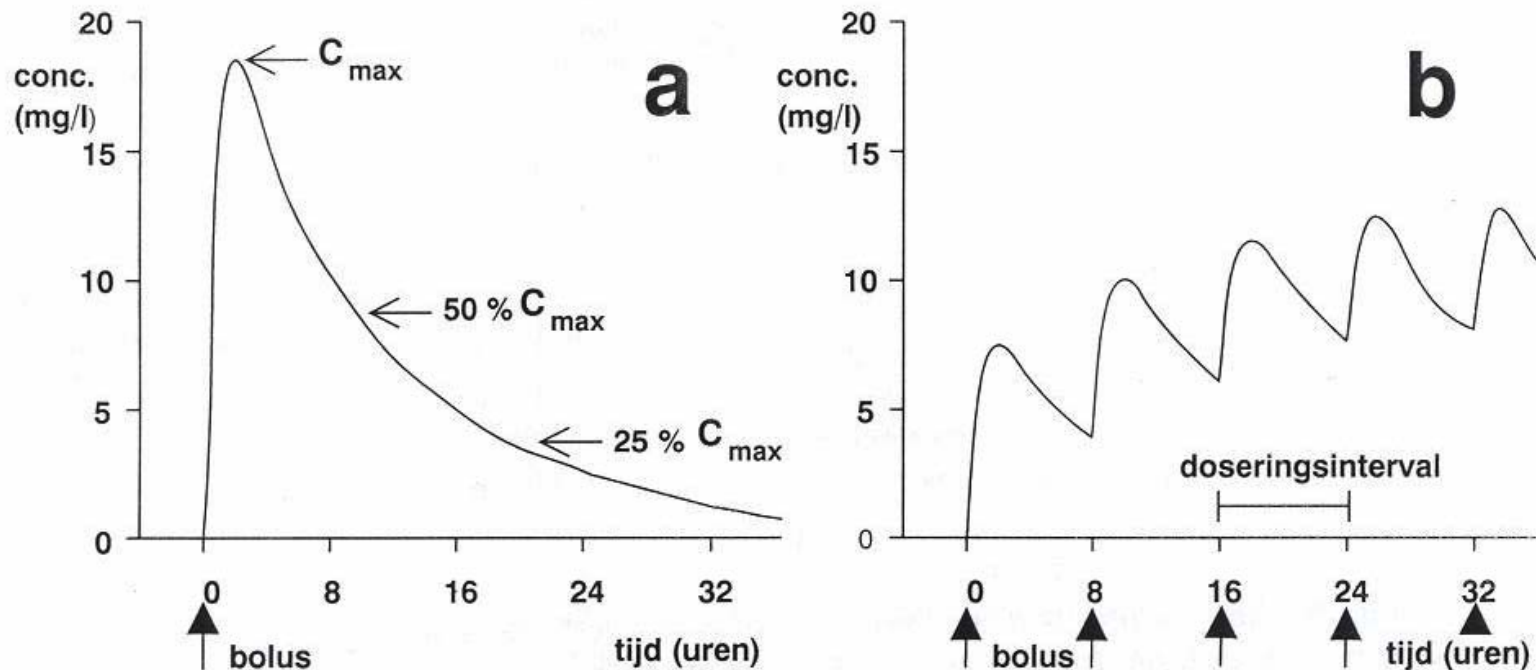
Het geneesmiddel in het lichaam



Bloedspiegels

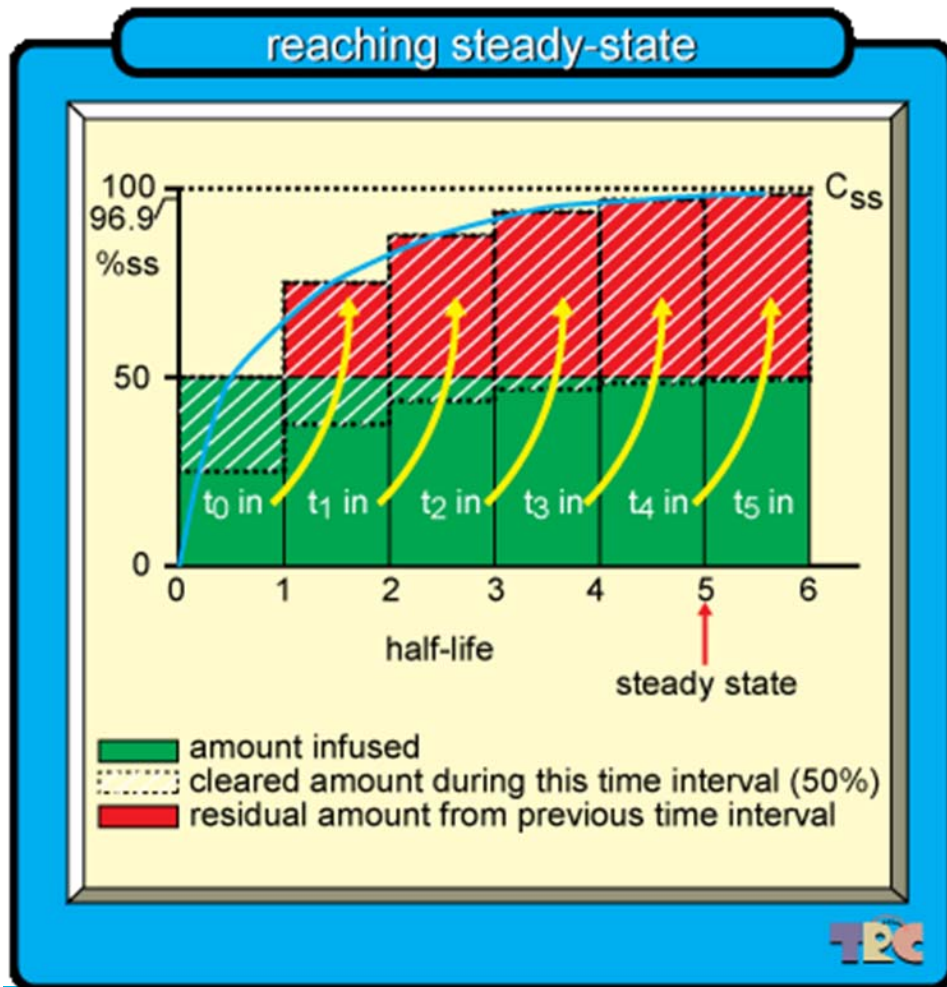
- **MEC**
Minimaal effectieve concentratie
- **MTC**
Maximale therapeutische concentratie
- **Smalle therapeutische breedte**
Voorbeeld: digoxine
- **Relatie tussen spiegel en effect**

Enkel versus meervoudige toediening

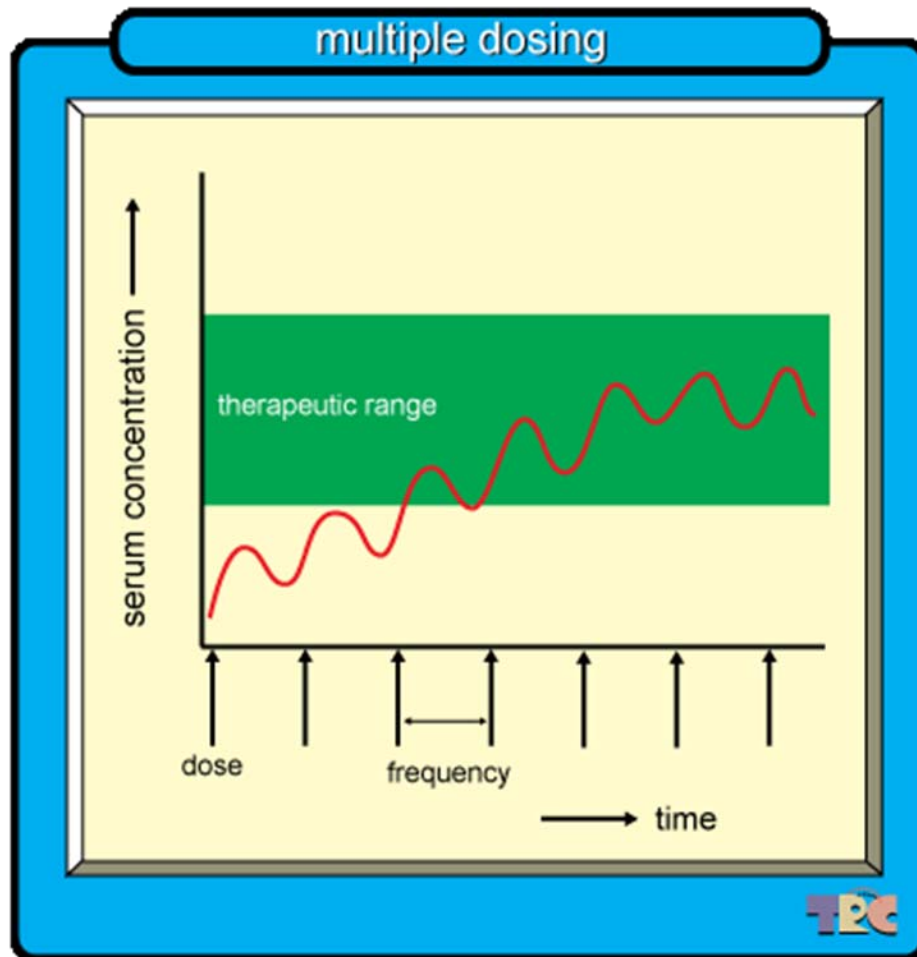


Figuur 1. Het verloop van plasmaconcentratie van een geneesmiddel na een bolusinjectie (a) en herhaalde bolusinjecties (b).

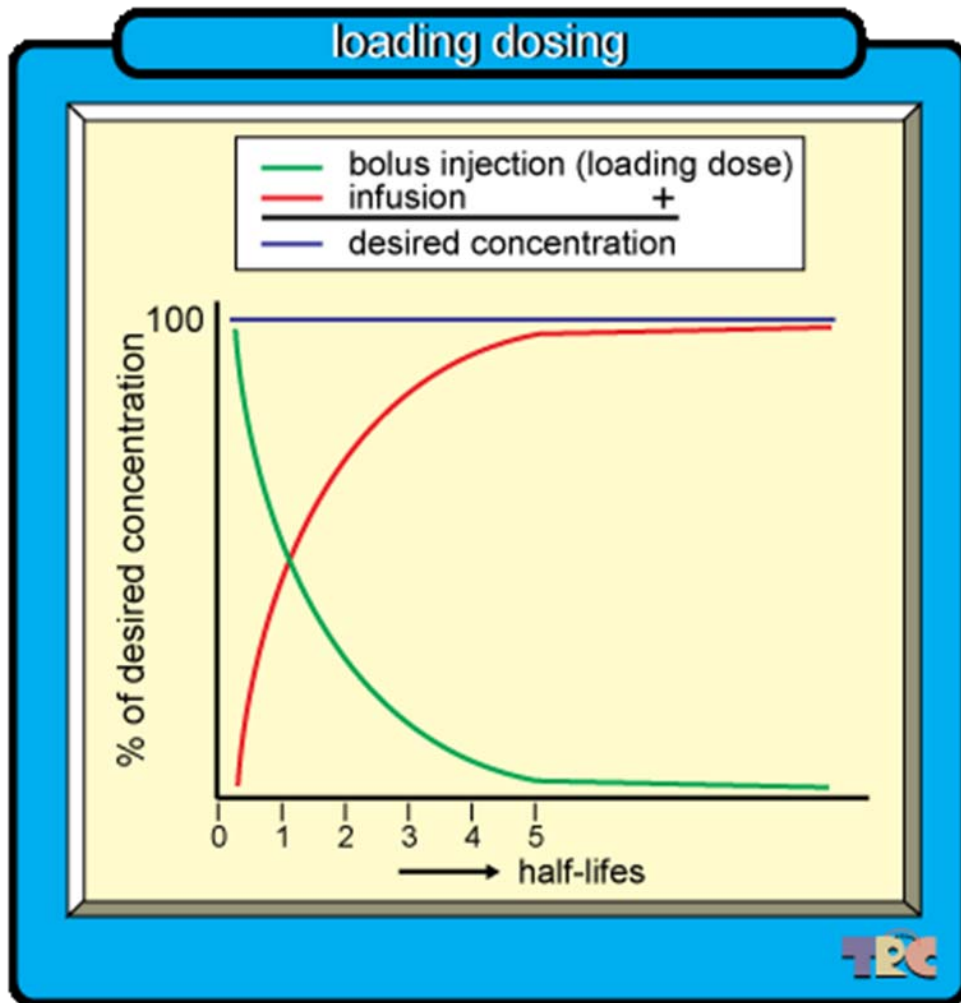
Plateaufase (Steady state)



Meervoudige toediening



Oplaaddosis



Norm- + toxische doses

- **Normdosis**

Dosis waarbij bij merendeel van patiënten het gewenste effect optreedt

- Aanpassingen dosering met name bij kinderen/ ouderen t.g.v. verschil in gewicht, gevoeligheid en kinetiek (bv. orgaanfunctie)

- **Toxische dosis**

Dosis waarbij bij het merendeel van de patiënten toxische verschijnselen optreden

Interacties

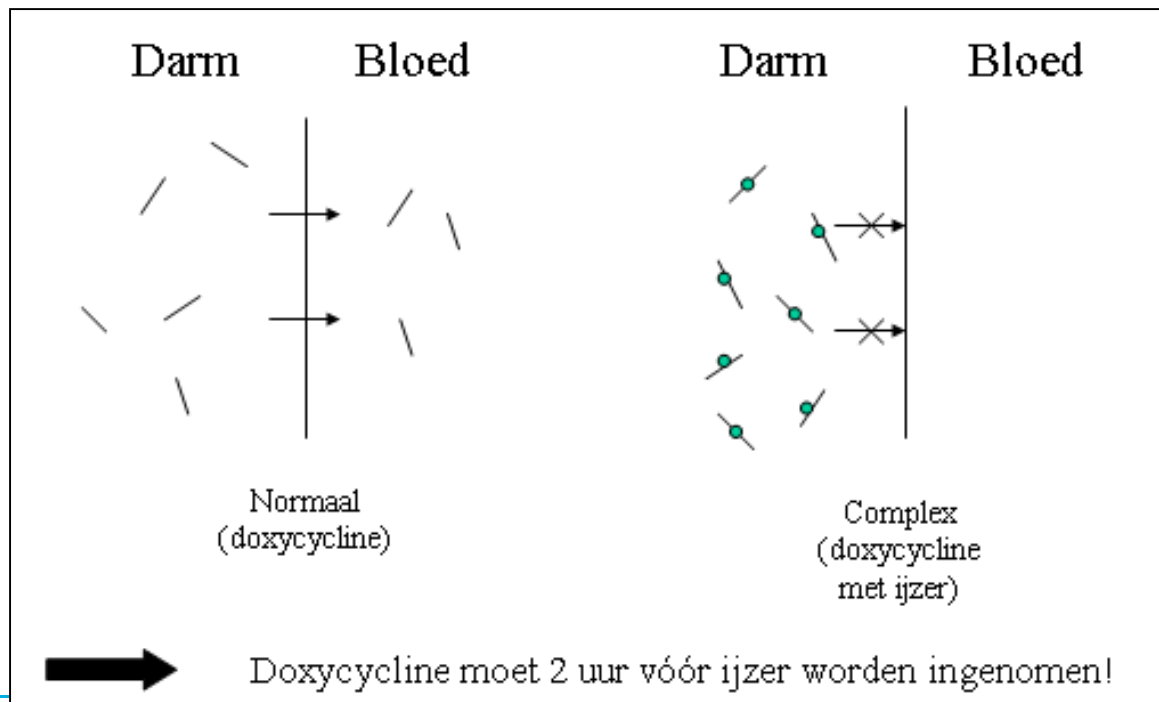


Interacties

- Tussen geneesmiddelen onderling
- Tussen voedsel en geneesmiddel
- Interacties kunnen zich op farmacokinetisch en farmacodynamisch vlak voordoen

Interacties

- **Absorptiefase** (kinetiek)
Complexvorming tussen bijv. voedsel en geneesmiddelen → geen absorptie
 - Vb. Doxycycline + ijzerzouten



Interacties

- **Verdelingsfase** (kinetiek/dynamiek)

Verdringen van bindingsplaatsen aan plasma- eiwitten

- Vb. fenytoïne + thyroxine
 - > fenytoïne verdringt thyroxine van plasma-eiwitten
 - > toename bloedspiegel thyroxine

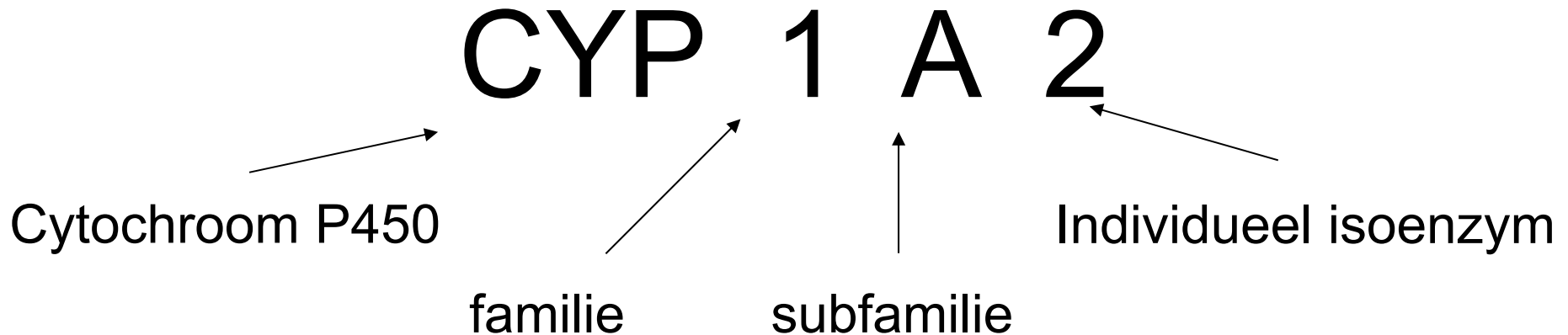
Interacties

- **Metaboliseringsfase** (kinetiek)

Vb. carbamazepine en 'de pil': via beïnvloeding van CYP-systeem

Interacties-farmacokinetiek

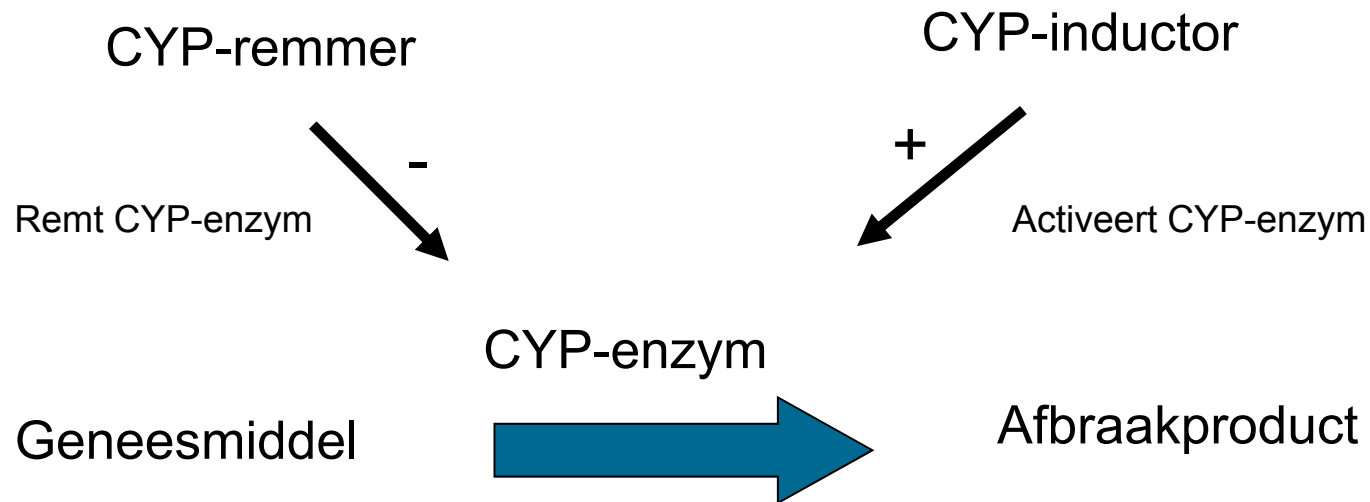
- Cytochroom P450 enzymen



Interacties-farmacokinetiek

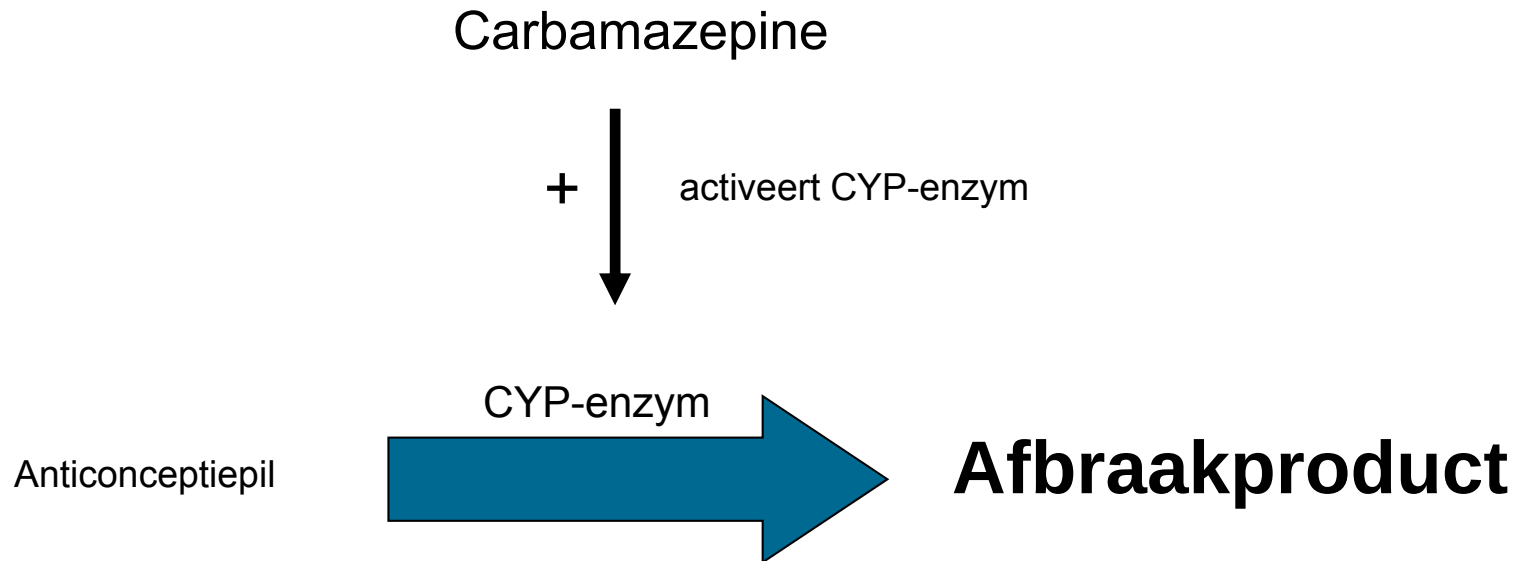
- Enzymfunctie is afhankelijk van:
 - leeftijd
 - leverdoorbloeding
 - co-medicatie
 - roken
 - bestaande aandoeningen
- Enzymremming/enzyminductie

Interacties-farmacokinetiek



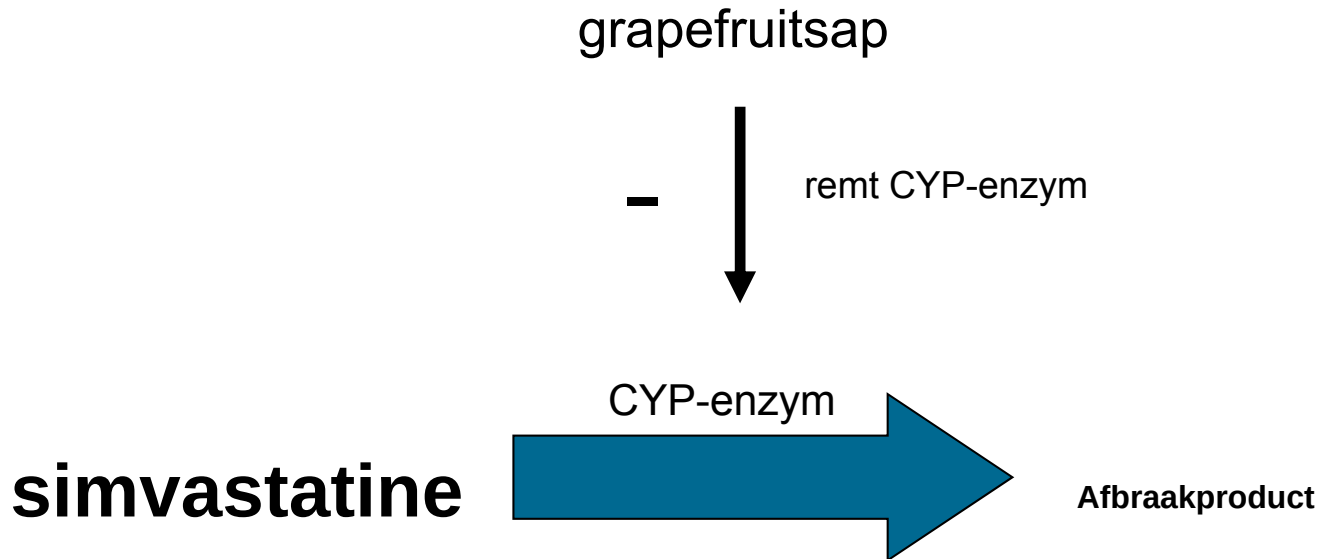
Veel geneesmiddelen door leverenzymen (CYP-enzymen) afgebroken

CYP inductor



Carbamazepine activeert het CYP-enzym, waardoor “de pil” sneller afgebroken wordt tot afbraakproduct. Zo ontstaan lage spiegels van “de pil” en hoge spiegels van het afbraakproduct. Door lage spiegels van de pil is de werking verminderd .

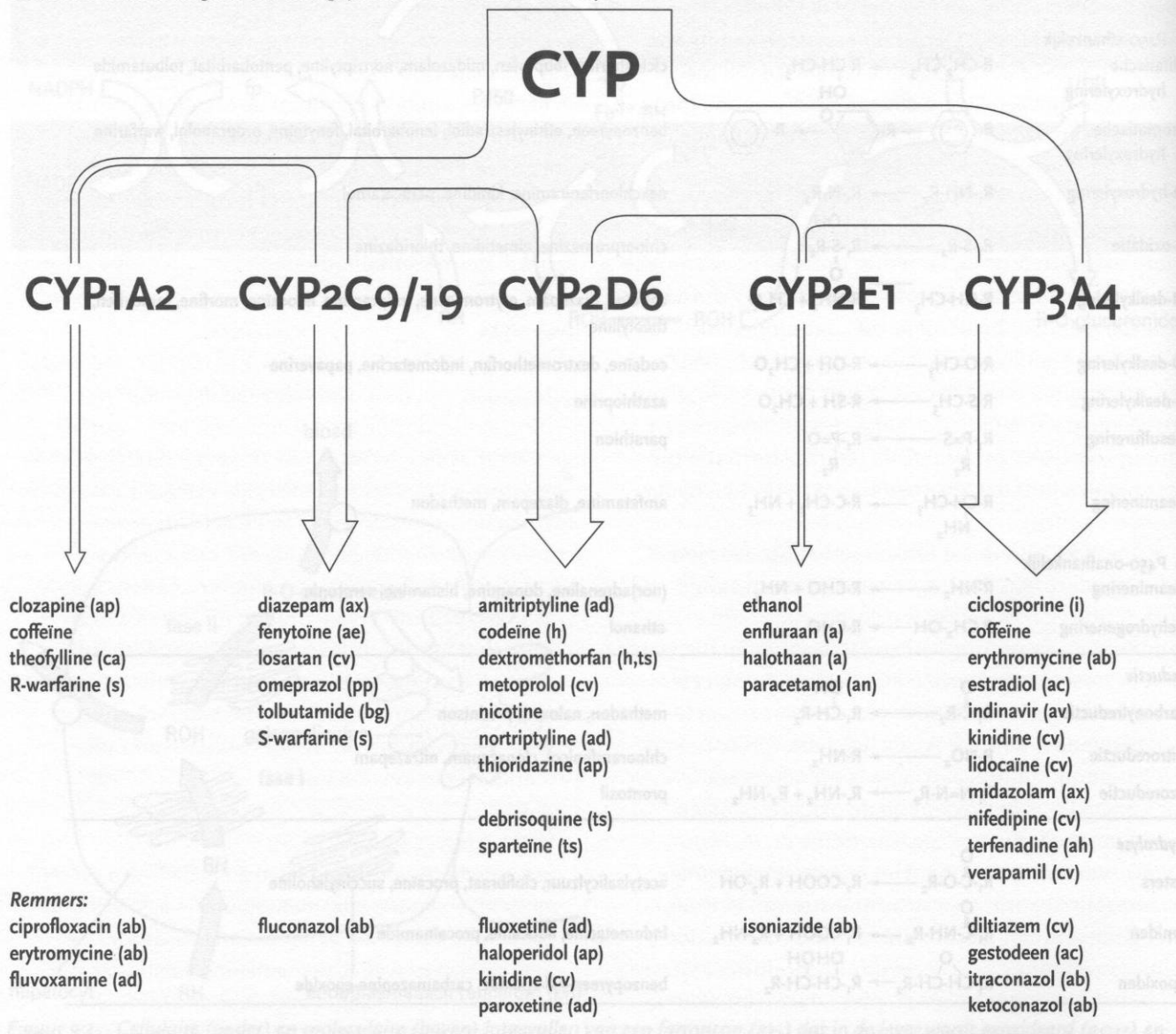
CYP remmer



Grapefruitsap remt het CYP-enzym, waardoor simvastatine langzamer afgebroken wordt tot het afbraakproduct. Zo ontstaan hoge spiegels van simvastatine en lage spiegels van het afbraakproduct. Door hoge spiegels van simvastatine wordt de werking versterkt → meer kans op bijwerkingen

Tabel 5-2

Voorbeelden van substraten en remmers van de belangrijkste cytochroom-P450-iso-enzymen. De dikte van de pijlen geeft globaal aan hoe groot verhoudingsgewijs de betrokkenheid is van de verschillende enzymen bij de biotransformatie van farmaca. (De farmaca zijn alfabetisch gerangschikt en dus niet in volgorde van belangrijkheid als substraat of remmer.)



a anesthetica; *ab* antibiotica; *ac* anticonceptiva; *ad* antidepressiva; *ae* anti-epileptica; *ah* antihistaminica; *an* analgetica; *ap* antipsychotica; *av* antivirale middelen; *ax* anxiolytica; *bg* bloed-glucoseverlagende middelen; *ca* CARA-middelen; *cv* cardiovasculaire middelen; *h* hoestmiddelen; *i* immunosuppressiva; *pp* protonpompremmers; *s* stollingsremmers; *ts* in vivo-teststof

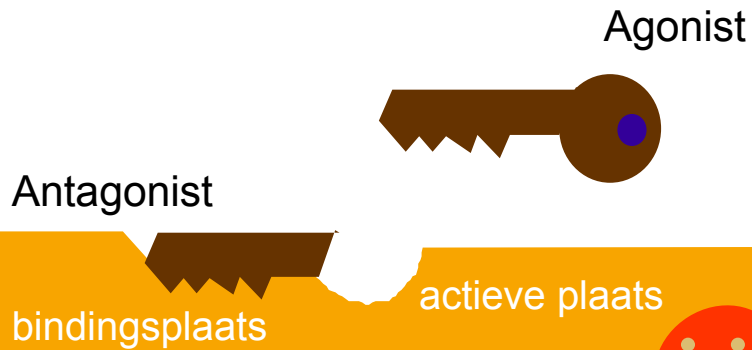
Interacties-farmacokinetiek

- **Eliminatiefase** (kinetiek)

Beïnvloeden van pH (zuurgraad) van de urine
→ beïnvloeding uitscheiding door nieren

Interacties

- **Farmacodynamiek**
 - Combinatie agonist en antagonist



celkern

Voorbeelden:

Morfine (agonist) en naltrexon (antagonist)

Salbutamol (agonist) en propranolol (antagonist)

Geneesmiddelinformatie

- Algemene informatie per geneesmiddel
 - Farmacotherapeutisch Kompas

www.fk.cvz.nl

- Kinderdoseringen:
 - Kinderformularium

www.kinderformularium.nl

Samenvatting

- **Farmacokinetiek:**

absorptie, distributie, metabolisering, excretie

- **Farmacodynamiek:**

effect, receptoren, bloedspiegels, dosering, interacties, bijwerkingen

Lesuur 3

- Medicatieveiligheid
- Farmacotherapeutische groepen
- Rekenvoorbeelden

Medicatieveiligheid



De keuze van het geneesmiddel

- Bij de keuze gaat het om de afweging van
 - indicatie en patiëntfactoren
 - werkzaamheid
 - veiligheid
- In acute situaties is de afweging soms heel lastig

Aandacht voor de veiligheid

- Bij veiligheid gaat het ondermeer om:
 - bijwerkingen
 - iatrogene schade
 - “incidenten”
 - vallen en heupfractuur
 - ongelukken
 - vergissingen en verwisselingen

Medische fouten

- Consequenties voor:
 - het individu (de patiënt)
 - de behandelaar
 - de verpleegkundige
 - de organisatie

WOENSDAG 1 DECEMBER 1999

Jaarlijks 98.000 doden Medische fouten in VS epidemisch

Door onze correspondent

WASHINGTON, 1 DEC. In de VS sterven meer mensen door medische fouten dan door borstkanker, aids of auto-ongelukken. Jaarlijks komen 98.000 Amerikanen om door fouten van artsen, apothekers en ander medisch personeel.

Dit blijkt uit een onderzoek van het Institute of Medicine, een afdeling van de Amerikaanse Academie van Wetenschappen.

President Clinton riep de medische wereld gisteren op om samen te werken met de regering om het probleem op te lossen. „We weten dat veel van deze fouten gemaakt worden door mensen die overigens bekwaam zijn”, zei de president.

Het onderzoeksrapport dat gisteren verscheen doet aanbevelingen om het aantal fouten terug te brengen, onder meer door controlemechanismen in te stellen en door te anticiperen op de zwakke kanten van medisch personeel. De opstellers willen daarmee het aantal medische fouten in vijf jaar halveren.

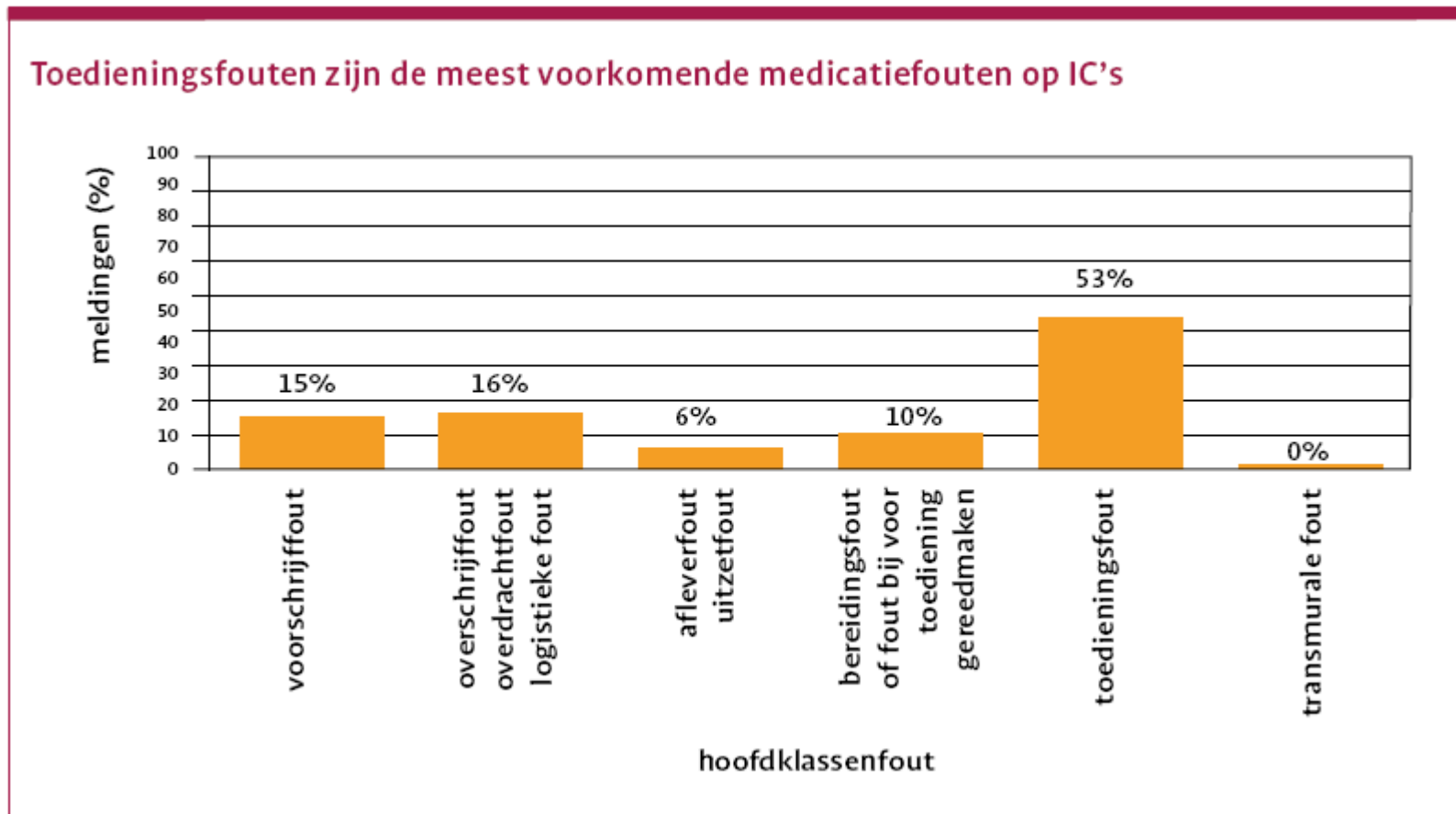
Eén bron van de problemen is het onleesbare handschrift van veel artsen, waardoor apothekers patiënten soms verkeerde medicijnen leveren, of de voorgeschreven middelen in een verkeerde hoeveelheid of concentratie. Ook telefonisch doorgegeven recepten kunnen voor moeilijkheden zor-

gen, onder meer omdat de namen van sommige geneesmiddelen zo sterk op elkaar lijken, zoals Celebrex en Cerebyx, of Narcan en Norcuron.

De snelle ontwikkeling van technische hulpmiddelen en medische instrumenten leidt tot situaties waarin die apparaten bediend moeten worden door mensen die er nog onvoldoende mee vertrouwd zijn. En nieuwe medische inzichten zijn niet altijd bekend bij artsen die niet regelmatig getest worden op hun kennis.

Het rapport pleit voor de instelling van een Centrum voor de Veiligheid van Patiënten, waarvoor het Congres om te beginnen 35 miljoen dollar, maar op den duur 100 miljoen per jaar, moet uittrekken. Het Centrum zou onderzoek moeten doen naar manieren om de veiligheid te verbeteren. Ziekenhuizen zouden verplicht moeten worden om alle ernstige fouten te rapporteren. En medisch en paramedisch personeel zou regelmatig getest moeten worden.

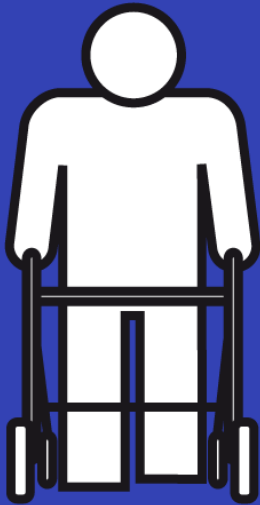
Op IC vooral doseerfout bij infuus



Pharmaceutisch Weekblad, 23 jan 2009

Aandacht voor (medicatie)veiligheid

**Kwetsbare
ouderen**



**Medicatieverificatie
bij opname en
ontslag**



**High Risk Medicatie:
klaarmaken
en toedienen van
parenteralia**



HANDBOEK PARENTERALIA



Toedienen parenteralia

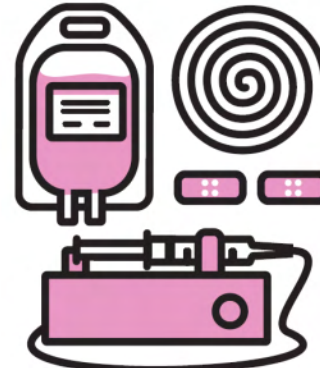
- 1 Controleren van het voorgeschreven geneesmiddel



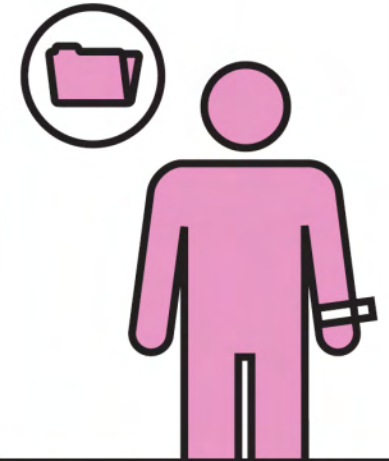
- 2 Voorbereiden van de toediening



- 3 Verzamelen en klaarleggen van de benodigde materialen en controleren van het toedienetiket



- 4 Identificeren van de patiënt



- 5 Controleren door tweede persoon

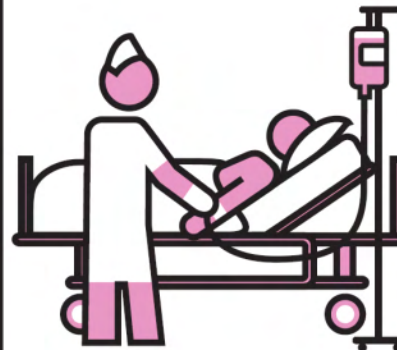
- ✓ Medicatieopdracht
- ✓ Patiënt
- ✓ Geneesmiddel
- ✓ Dosering
- ✓ Toedieningsweg en -snelheid
- ✓ Tijdstip



- 6 Desinfecteren van handen en toepassen van hygiënemaatregelen



- 7 Aansluiten



- 8 Evalueren



Take home message

- Risico bij acute situaties
- Gebruik een Handboek Parenteralia
- Dubbele controle
- Nieuwe geneesmiddelen
- Aanspreken
- Reflectie op eigen handelen

Farmacotherapeutische groepen



- Hartglycosiden
- Antiarrhythmica
- Antibiotica

Hartglycosiden

- Digoxine (Lanoxin[®])
 - Positief inotroop (contractiekracht ↑)
 - Negatief chronotroop (hartfrequentie ↓)
- Indicatie: hartfalen; vooral icm atriumfibrilleren
- Kinetiek:
 - Halfwaardetijd 36 uur (normale nierfunctie)
 - $C_{\text{steady state}}$ pas na ongeveer een week
 - Renale klaring en smalle therapeutische breedte
- Ouderen lager doseren (- 25-50%)
- Digitaliseren: oplaaddosering
- Interactie verapamil ($\geq 240\text{mg/dag}$) of amiodaron: hogere blootstelling digoxine; dosisreductie 30-40%



Hartglycosiden

- Bijwerkingen:
 - Maagdarmstoornissen (misselijkheid, diarree)
 - Psychische stoornissen (onrust, verwardheid)
 - Visusstoornissen (wazig, kleuren zien)
- Toxiciteit:
 - Ritme- en geleidingsstoornissen;
vooral bij spiegels $>2,5 \mu\text{g/L}$
 - Toxiciteit $\uparrow$ bij hypokaliëmie en/of hypercalciëmie
- Twijfel over digoxine blootstelling: spiegels afnemen!
 - 6-24 uur na laatste dosis (therapeutisch: $0,8\text{-}2,0 \mu\text{g/L}$)

Antiarrhythmica

- Indeling in klassen:
 - Klasse I: membraanstabiliserend; bemoeilijkt prikkelgeleiding
kinidine, lidocaïne, flecaïnide
 - Klasse II: beta-blokkers; effect sympathicus op beta-1-receptoren ↓;
afname contractiekracht en –frequentie
metoprolol, atenolol, propranolol; onderling zeer verschillend
 - Klasse III: actiepotentiaal-verlengend
Amiodaron, sotalol (β-blokker)
 - Klasse IV: calciumantagonisten; geleiding AV-knoop ↓;
contractiekracht en -frequentie ↓
Verapamil, diltiazem, nifedipine(-groep); onderling veel verschillen

Antiarrhythmica: beta-blokkers

- Selectieve/ niet-selectieve betablokkers
 - Selectief voor beta-1 receptoren op het hart;
 - Hartfrequentie, contractiekracht en AV-geleidingssnelheid ↓
 - Beta-2 receptoren op: (coronaire) vaten, bronchiën, spiervaten
 - Bijwerkingen oa: bronchoconstrictie
- Propranolol: zowel β_1 als β_2 blokkade (niet selectief)
- Metoprolol: cardioselectief (vooral β_1), maar in hogere dosis ook β_2 -blokkade!
- Lipofiel: passeert bloed-hersen barrière;
 - mogelijke bijwerkingen: hallucinaties, dromen.
- Hydrofiel: niet / nauwelijks deze bijwerkingen;
 - Echter: renaal geklaard; hoge blootstelling bij slechte nierfunctie

Antibiotica

- Voor eerste toediening: eerst kweekmateriaal afnemen
- Relatie tussen plasmaconcentratie en effect op micro-organisme: MIC 'minimal inhibitory concentration'
- β -lactam antibiotica (penicillines, cefalosporines):
 - $T > MIC$
 - Concentratie moet boven MIC zijn voor antibiotisch effect
 - Halfwaardetijd vaak kort bij penicillines (+/- 1 uur)
 - Meermalen daags / continu doseren om voldoende hoge C te behouden
 - Bijwerkingen: algemeen, relatief mild
 - Bij ernstige allergie penicillines: cave kruisovergevoeligheid cefalosporines

Antibiotica

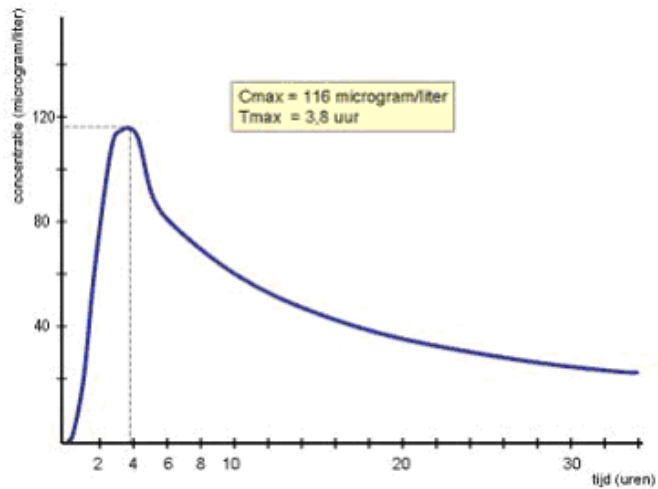
- Aminoglycosides (gentamicine, tobramycine): $C_{max} > MIC$
 - Maximale plasmaconcentratie moet boven MIC liggen
 - Postantibiotisch effect
- Bijwerkingen: nefrotoxiciteit, ototoxiciteit
 - Dalsspiegel moet voldoende laag zijn om nefrotoxiciteit te voorkomen
- Smalle therapeutische breedte: Spiegels meten!
- Vancomycine: $AUC_{24\text{ h}}/MIC$
 - 'Area under the curve' gedurende 24 uur tov MIC voldoende hoog
 - Beoordeling effectiviteit vs toxiciteit: spiegels afnemen
 - Dalsspiegel: voldoende hoog tbv effect; niet te hoog ivm tox
 - Topspiegel: van belang om te kunnen rekenen indien dosiswijziging.
 - Bijwerkingen: net als aminoglycosides nefro- en ototoxiciteit
- NB: zowel aminoglycosides als vancomycine worden oraal niet opgenomen;
enige behandeloptie is intraveneus

Rekenvoorbeeld



Rekenvoorbeeld

Alcohol



Totale hoeveelheid in het lichaam

De hoeveelheid geneesmiddel (A) die op een bepaald moment (t) in het lichaam aanwezig is kun je berekenen met behulp van de formule:

$$A_t = C_t * V_d * G$$

waarin :

- A_t = hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam op het tijdstip t
- C_t = plasmaconcentratie op het tijdstip t
- V_d = het verdelingsvolume in L / kg
- G = lichaamsgewicht in kg

Ethanol (Alcohol)

- Snelheid waarmee iemand alcohol afbreekt :
 - 75 mg / kg / uur (geen gebruiker)
 - 125 mg / kg / uur (onbekend of incidenteel gebruiker)
 - 175 mg / kg / uur (chronisch gebruiker)
- $V_d = 0,7 \text{ L / kg}$ (man)
- $V_d = 0,6 \text{ L / kg}$ (vrouw)



Parkeerplaats conferentie Internationale Vrouwendag.

~~Vrouwen hebben een kleiner verdelingsvolume van alcohol~~

Vraag

- 1,5 promille alcohol =
 - 1500 mg/L ethanol
 - 1200 mg/L ethanol (immers 1 L ethanol = 0,8 kg)
 - 150 mg/L ethanol
 - 120 mg/L ethanol (immers 1 L ethanol = 0,8 kg)

Antwoord

- 1,5 promille alcohol =
 - 1500 mg/L ethanol
 - 1200 mg/L ethanol (immers 1 L EtOH = 0,8 kg)
 - 150 mg/L ethanol
 - 120 mg/L ethanol (immers 1 L EtOH = 0,8 kg)

In een fles whisky zit:

- 0,75 liter 40% alcohol
- Dit is:
 - 240 gram alcohol
 - 240 mg alcohol
 - 300 gram alcohol
 - 300 mg alcohol
- NB: soortelijk gewicht alcohol is 0,8 kg/liter

In een fles whisky zit:

- 0,75 liter 40% alcohol
- Dit is:
 - 240 gram alcohol
 - 240 mg alcohol
 - 300 gram alcohol
 - 300 mg alcohol
- Opl: $40\% * 0,75L = 0,3 \text{ L pure alcohol}$
 $0,300 \text{ L} = 0,8\text{kg/L} * 0,3L = 0,24 \text{ kg} = 240 \text{ gram}$

Stel....

- Een man van 80 kg drinkt 1 fles whisky (240 g alcohol) in 5 minuten leeg en de alcohol wordt meteen en volledig opgenomen:
- Wat is dan zijn promillage:
 - ongeveer 6 promille
 - ongeveer 4,5 promille
 - ongeveer 3,5 promille
 - ongeveer 2,5 promille

Antwoord

- $A_t = C_t * V_d * G$

waarin :

- A_t = hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam op het tijdstip t
- C_t = plasma concentratie op het tijdstip t
- V_d = het verdelingsvolume in L / kg
- G = lichaamsgewicht in kg

Dus: $240 \text{ gram} = C_t * 0,7 \text{ kg/L} * 80 \text{ kg}$
 $240 \text{ gram} = C_t * 56 \text{ L}$
 $C_t = 240 \text{ gram} / 56 \text{ L} = 4,3 \text{ g/L} = 4,3 \text{ ‰}$

Antwoord

- Een man van 80 kg drinkt 1 fles whiskey (240 g alcohol) in 5 minuten leeg drinkt en de alcohol meteen en volledig wordt opgenomen:
- Wat is dan zijn promillage:
 - ongeveer 6 promille
 - ongeveer 4,5 promille
 - ongeveer 3,5 promille
 - ongeveer 2,5 promille

Of andersom

- Bij een student geneeskunde wordt 6 promille gevonden.
- Hoeveel whisky heeft deze patiënt ingenomen indien deze van het vrouwelijke geslacht is en 100 kg weegt?
 - 1/2 fles whisky (375 ml)
 - 3/4 fles whisky (560 ml)
 - 1 fles whisky (750 ml)
 - 1,5 fles whisky (1,125 liter)

Antwoord

- $A_t = C_t * V_d * G$

waarin :

- A_t = hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam op het tijdstip t
- C_t = plasma concentratie op het tijdstip t
- V_d = het verdelingsvolume in L / kg
- G = lichaamsgewicht in kg

Dus: $A_t = 6 \text{ g/L} * 0,6 \text{ L/kg} * 100 \text{ kg}$

$A_t = 360 \text{ gram}$

240 gram alcohol per fles, dus anderhalve fles

Of andersom

- Bij een student geneeskunde wordt 6 promille gevonden.
- Hoeveel whisky heeft deze patiënt ingenomen indien deze van het vrouwelijke geslacht is en 100 kg weegt?
 - 1/2 fles whisky (375 ml)
 - 3/4 fles whisky (560 ml)
 - 1 fles whisky (750 ml)
 - 1,5 fles whisky (1,125 liter)

Vragen?

