

Zakkaartje Farmacokinetiek

1. Wat is farmacokinetiek? • Wat het lichaam mét het geneesmiddel doet - Samengevat als ADME • Absorptie (opname) → Distributie (verdeling) → Metabolisme (afbraak) → Excretie (uitscheiding) • Metabolisme + excretie = eliminatie (vooral lever en nieren) • Bepaalt hoe hoog en hoe lang de spiegel is → dus werking én bijwerkingen • Vooral belangrijk bij een smalle therapeutische breedte (klein verschil werkzaam ↔ giftig)	2. Absorptie & biobeschikbaarheid • Biologische beschikbaarheid (F): deel van de dosis dat de bloedbaan bereikt (i.v. = 100%) • First-pass-effect: lever/darm breken een deel af vóór het werkt → lagere F • Wissel je van vorm (i.v. ↔ oraal)? Pas de dosis aan op F • Tmax: tijd tot piekspiegel – snelle opname = sneller effect, maar meer kans op piek-bijwerkingen • Voedsel, maag-pH en toedieningsvorm beïnvloeden de opname	3. Distributie • Verdelingsvolume (Vd): maat voor hoe sterk een middel het weefsel in trekt • Groot Vd (bijv. digoxine, amiodaron) → oplaaddosis nodig; hemodialyse bij intoxicatie zinloos • Eiwitbinding: alleen het vrije (ongebonden) deel werkt • Klinisch relevant bij eiwitbinding ≥ 90% + smalle breedte + klein Vd • Lage eiwitspiegel (cachexie, ernstige leverziekte, kwetsbare oudere) → meer vrij middel
4. Metabolisme (lever & CYP450) • Meeste afbraak in de lever via CYP450-enzymen (o.a. CYP3A4, 2D6, 2C9, 2C19) • Remmer van een enzym → spiegel substraat stijgt → meer bijwerkingen • Inductor → spiegel daalt → minder effect (effect pas na dagen–weken) • Prodrug: wordt pas ná omzetting werkzaam – een remmer kan het dan juist onwerkzaam maken • Let op grapefruitsap (remt CYP3A4) en sint-janskruid (krachtige inductor)	5. Excretie (nieren) • Wateroplosbare middelen/metabolieten verlaten het lichaam via de nieren • Verminderde nierfunctie → cumulatie en kans op toxiciteit • Check eGFR/klaring vóór en tijdens middelen die renaal worden geklaard • Pas dosis of doseerinterval aan; raadpleeg apotheker of G-Standaard • Voorbeelden om alert op te zijn: digoxine, metformine, DOAC's, methotrexaat, lithium	6. Halfwaardetijd & steady state • T½: tijd waarin de spiegel halveert • Na 4–5× T½ is er een stabiele spiegel (steady state) én is 97% weer uitgescheiden • Beoordeel effect en bijwerkingen pas in de steady state • Lange T½ → minder vaak doseren; ná stoppen duurt uitwerken ook langer • Bij interacties: het effect verdwijnt pas na enkele T½ van de remmer/inductor
8. Nier- & leverfunctie • Nier: eGFR bepaalt dosering van renaal geklaarde middelen; stabiele functie → reken dosis terug • Lever: effect moeilijk voorspelbaar; overcapaciteit maskeert lang – pas laat merkbaar • Bij levercirrose wordt de nierfunctie vaak overschat (laag creatinine door weinig spiermassa) • Bij ernstige leverziekte: kies zo mogelijk middelen die niet via de lever gaan • Bij twijfel: overleg met de apotheker	7. Interacties - Praktisch • Absorptie: kalk/ijzer/zuurbinders binden o.a. tetracyclines, chinolonen, levothyroxine, bisfosfonaten → innametijd spreiden • Metabolisme: CYP-remmers/inductoren (zie vak 4) geven de meeste interacties • Excretie: o.a. NSAID's ↑ lithium en verminderen renale klaring • Extra risico bij QT-verlengende combinaties • Vertrouw op medicatiebewaking, maar wees zelf alert bij polyfarmacie	9. Ouderen & kwetsbare patiënt • Nierfunctie daalt geleidelijk met de leeftijd → sluipende cumulatie • Vaak polyfarmacie → meer kans op interacties • Lagere spier- en eiwitmassa → veranderd Vd en meer vrij • Devies: start low, go slow en evalueer regelmatig • Betrek de apotheker bij medicatiebeoordeling
10. Bijzondere situaties • Zwangerschap: meer plasmavolume/lichaamswater, ↑ nierfiltratie (~50%), veranderde CYP-activiteit • Hartfalen: oedeem en verminderde doorbloeding wijzigen opname, Vd en eliminatie • Obesitas / na bariatric: veranderde absorptie en verdeling → apart doseeradvies • Ernstig ziek / IC: vrijwel nooit steady state; spiegels sterk wisselend • Bij deze groepen: extra alert op werking én bijwerkingen	11. Genetische variatie • CYP-enzymcapaciteit is deels erfelijk (m.n. CYP2D6, 2C9, 2C19) • Trage metaboliseerder: middel stapelt → eerder bijwerkingen → lager doseren • Ultrasnelle metaboliseerder: te lage spiegel → onvoldoende effect • Bij prodrugs (bijv. codeïne) net andersom: trage omzetting = minder effect • Onverwacht ontbreken van effect of heftige bijwerkingen? Denk aan polymorfisme	12. TDM – spiegels bepalen • Therapeutic Drug Monitoring: de bloedspiegel meten om veilig te doseren • Zinvol bij smalle therapeutische breedte en wisselende kinetiek • Bekende voorbeelden: lithium, digoxine, fenytoïne, valproïnezuur, sommige immunosuppressiva • Ook bruikbaar om therapietrouw te controleren • Prik de spiegel in de steady state en op het juiste moment (bijv. dal); overleg met apotheker/lab