

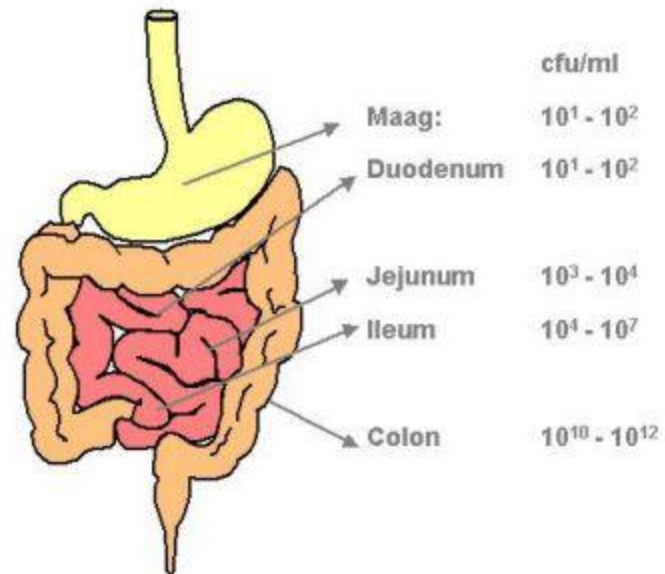
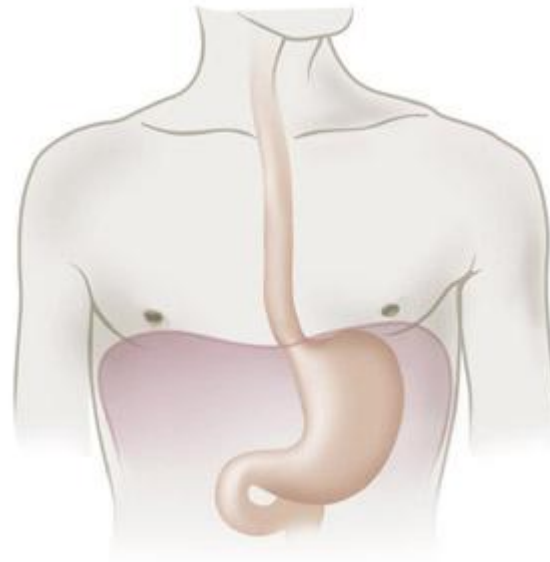
Eenvoudige Farmacokinetiek voor internisten

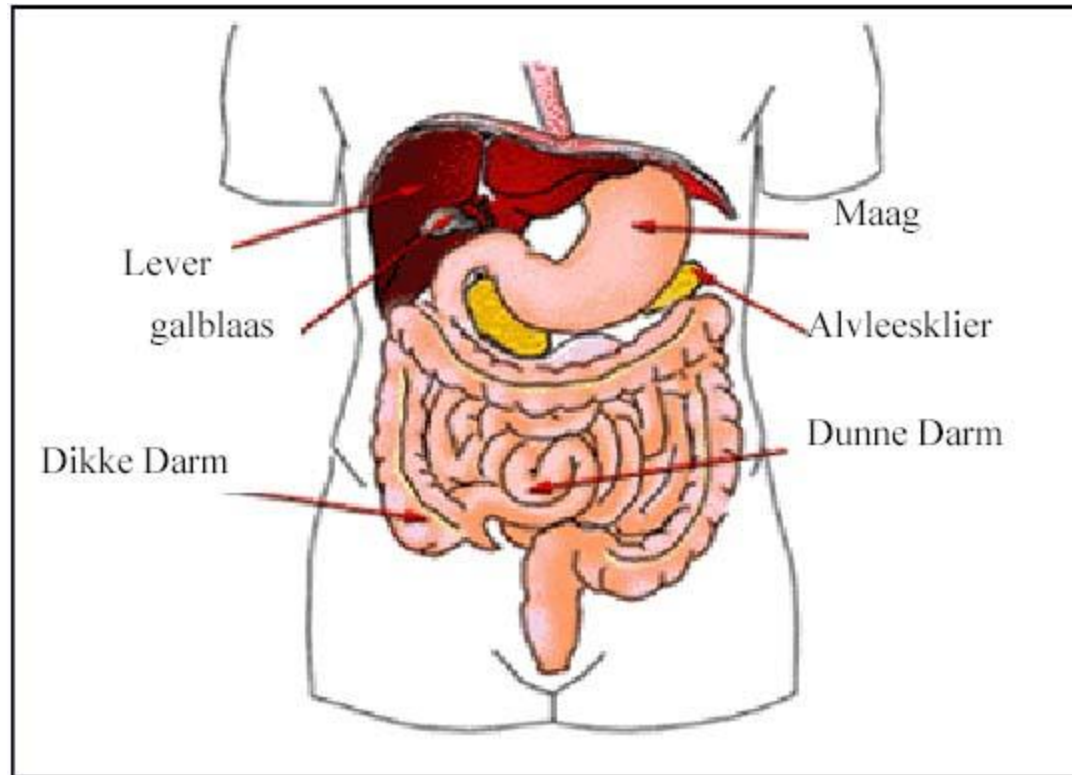
Kees Kramers, internist, Klinisch Farmacoloog

UMC 'St. Radboud'

Afd. Farmacologie-Toxicologie.

Wat is biologische beschikbaarheid?





Niet D maar $F \times D!$

F wordt bepaald door geneesmiddel en patient

Patientfactoren:

Dunne darm:

Dunne darm chirurgie/ziekte

Diarree (met name bij slow release)

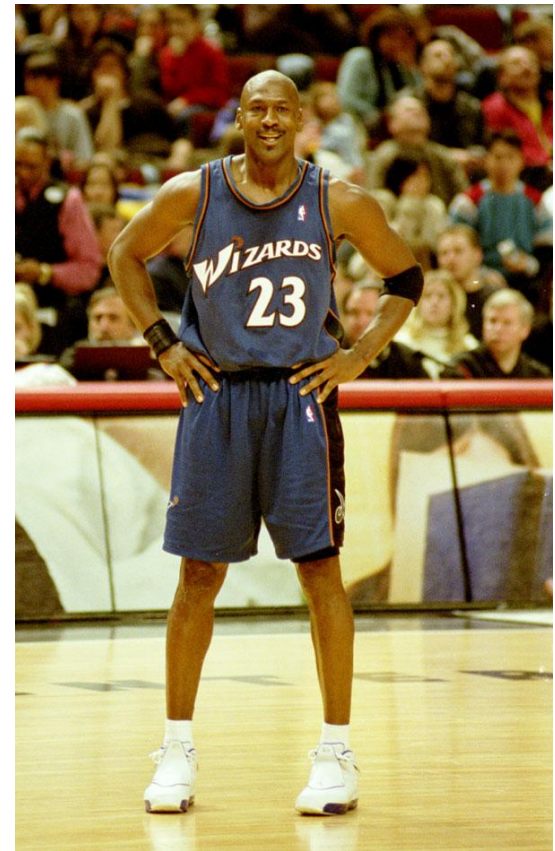
Darmwandeiwitten: CYP 3A4 en PGP

Lever

Leverziekte (cirrose)

Genetische variabiliteit (CYP) enzymen

Wat is verdelingsvolume?





Verdelingsvolume is het fictieve volume wat je kunt berekenen als je de hoeveelheid geneesmiddel weet die in de patient zit en de bijbehorende plasmaconcentratie

$C = \text{Hoeveelheid in patient}/V_d$

$$C_0 = D/V_d$$

Of eigenlijk

$$C_0 = F \times D/V_d$$

$D = \text{oplaaddosis.}$

Verdelingsvolume wordt bepaald
door geneesmiddel en patient

Patientfactoren

Gewicht

Bouw

Vet

Spier

Water



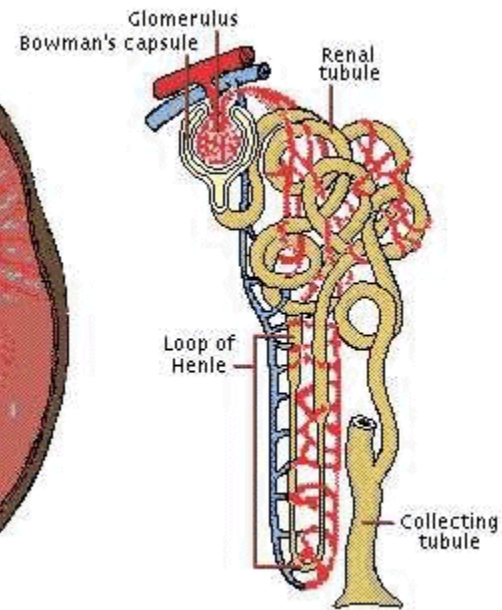
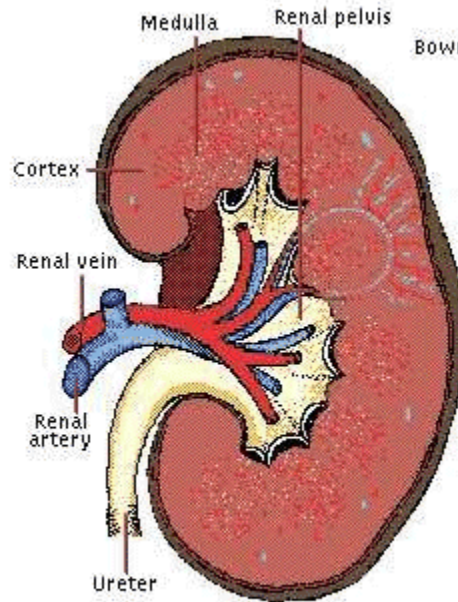
Oplaaddosis varieert met V_d en met total body mass.



Wat is klaring?

Klaring =

Hoeveelheid plasma die per
tijdseenheid wordt schoongemaakt
door het bloed



Cl (nier) = Filtratie + tubulaire
secretie – reabsorptie

In volume per tijd (ml/min)





Metabolisme: Fase 1 (o.a. CYP) + Fase 2

Cl lever = Fase1 + Fase 2 ook in volume per tijd
(bijv. ml/min)

Totale klaring = CI nier + CI lever

Wil je weten hoeveel geneesmiddel
de patient verlaat, dan moet je de
bijbehorende plasmaconcentratie
weten

Hoeveelheid die patient verlaat =
 $Cl \text{ (totaal)} \times C \text{ (plasma)}$

Steady state

Wat erin gaat, gaat eruit

Erin = eruit

$D/t = Cl \times C_{ss}$

Of eigenlijk

$F \times D/t = Cl \times C_{ss}$

$$F \times D/t = Cl \times C_{ss}$$

$D/t =$ onderhoudsdosis

Klaring wordt bepaald door
geneesmiddel en patient

Patientfactoren

Niergrootte

Nierfunctie

Nierdoorbloeding

Levergrootte

Levergrootte

Leverenzymen

Leverdoorbloeding



Onderhoudsdosis varieert met CI en met lean body mass.

Maar: Obesitas kan samen gaan met glomerulaire hyperfiltratie!!

Augmented renal clearance in adult ICU patients

Table 2 Variables associated with augmented renal clearance (logistic regression, multivariate analysis)

Factor	OR	95% CI	<i>P</i>
Age (/yr)	0.923	0.887-0.961	<.001*
APACHE II score	1.005	0.945-1.068	.886
Male gender	2.569	1.027-6.424	.044*

95% CI = 95% confidence interval.

Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 7.897$, *df* = 8, *P* = .444.

Augmented renal clearance is a 24-hour urinary creatinine clearance >130 mL/min per 1.73 m².

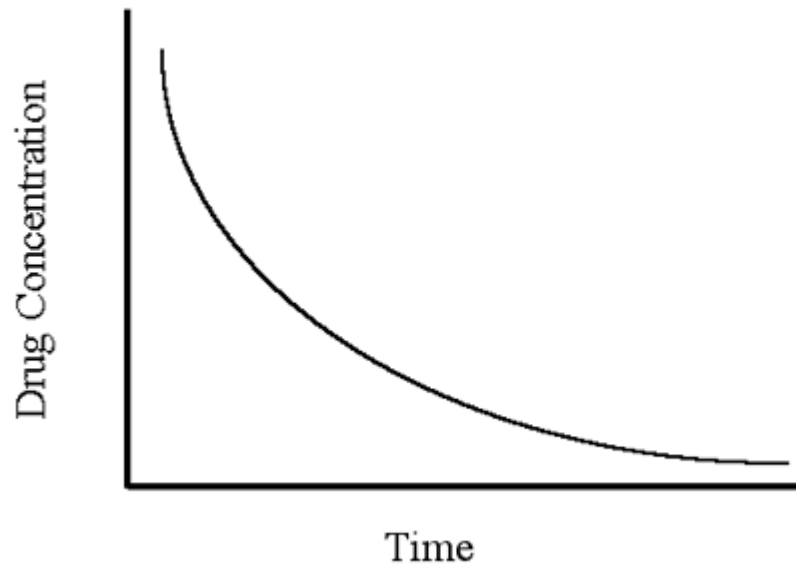
Table 3 Drug therapeutic failure rates between ARC and non-ARC patients for often used antimicrobials

	No ARC	ARC
No. of patients with failure	8/62 (12.9%)	18/66 (27.3%)
n failures/n patients on selected antimicrobial therapy (%)		
Amoxicillin/ clavulanic acid	1/24 (4.2)	8/25 (32.0)
Cefuroxim	2/11 (18.1)	5/23 (21.7)
Piperacillin/ tazobactam	2/17 (11.8)	6/19 (31.6)
Meropenem	2/7 (28.6)	2/8 (25.0)

ARC: Augmented renal clearance is a 24-hour urinary creatinine clearance >130 mL/min per 1.73 m².

Wat is halfwaardetijd?

Figure 1.
Arithmetic Plot of Drug Concentration Over Time



Secundaire farmacokinetische parameter

Afh van klaring (logisch)

Afh van V_d (minder logisch)

$$T_{1/2} = 0,7 \times V_d/C_l$$

$T_{1/2}$ bepaalt hoe snel je op steady state bent

