

# Farmacokinetiek bij hypoalbuminemie

Roel Fiets  
AIOS interne

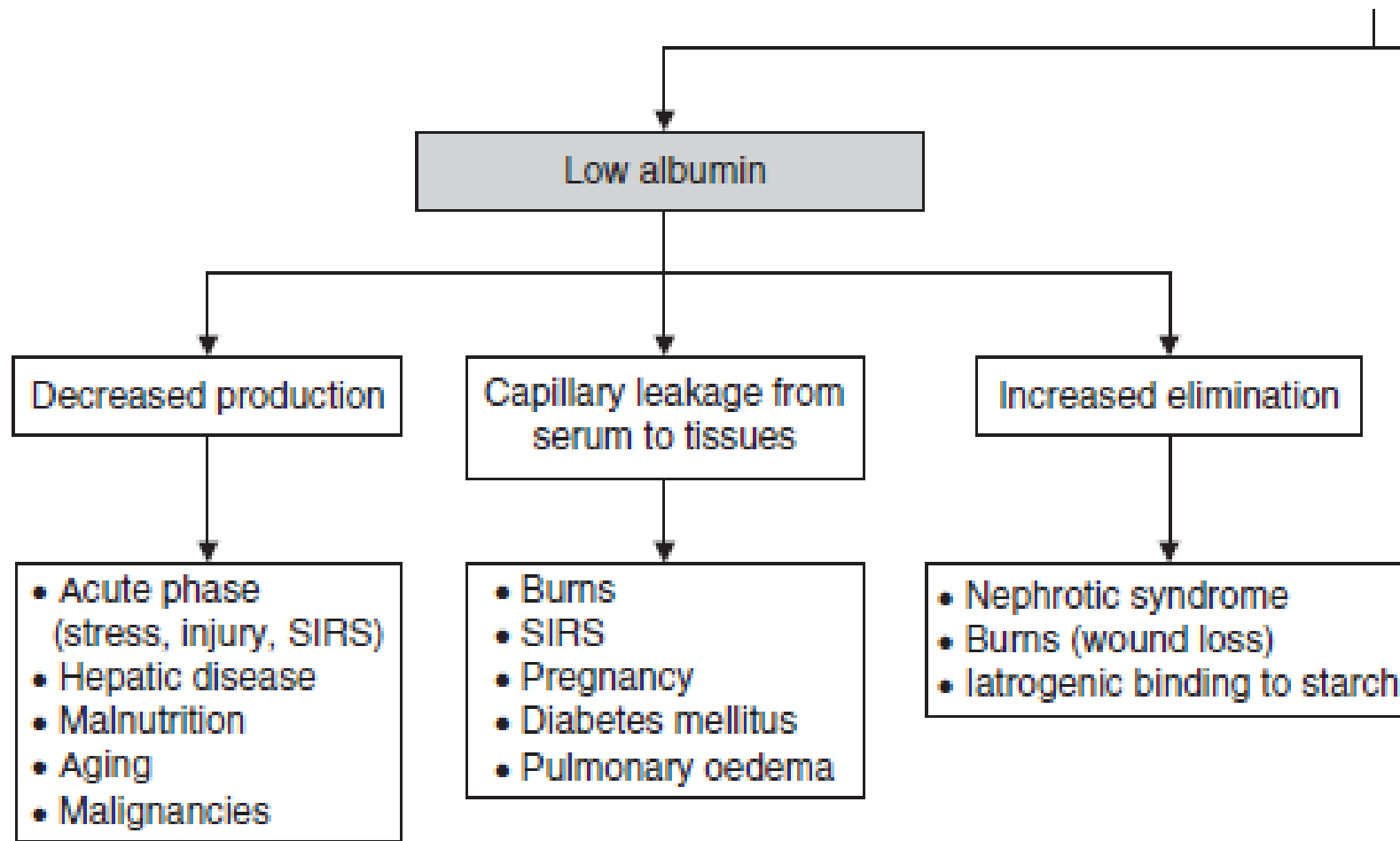
5-9-13

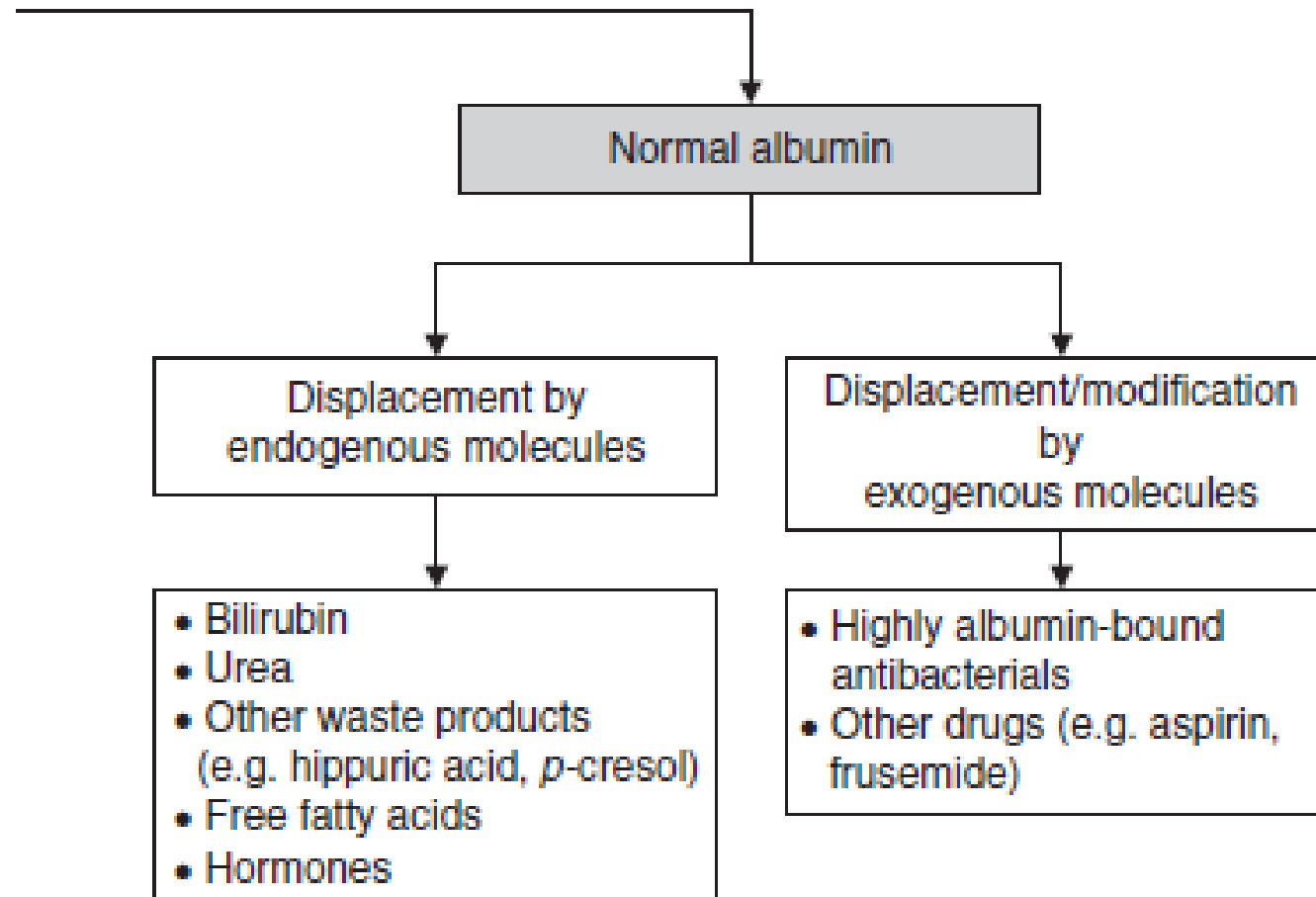
# Inhoud

- Hypoalbuminemie
- Hypoalbuminemie en geneesmiddelenbinding
- Farmacokinetiek bij hypoalbuminemie
- Leidraad in de praktijk

# Hypoalbuminemie

- Albumine  $<35$  g/L
- Incidentie: 40 % tot 50 % bij patiënten op de IC
- Gemiddeld 27 g/l (+/- 7)

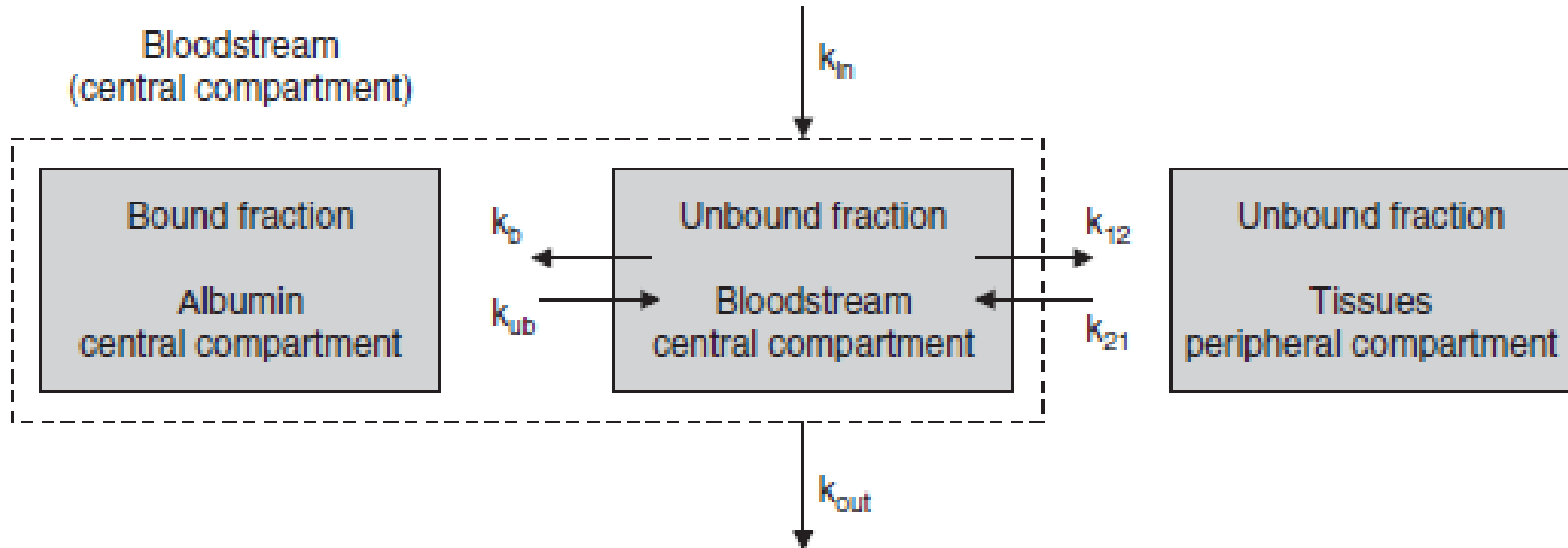




# Hypoalbuminemie en medicatie

- Bij hypoalbuminemie=> toename ongebonden concentratie medicatie

# Evenwicht



# Vrije concentratie versus gebonden

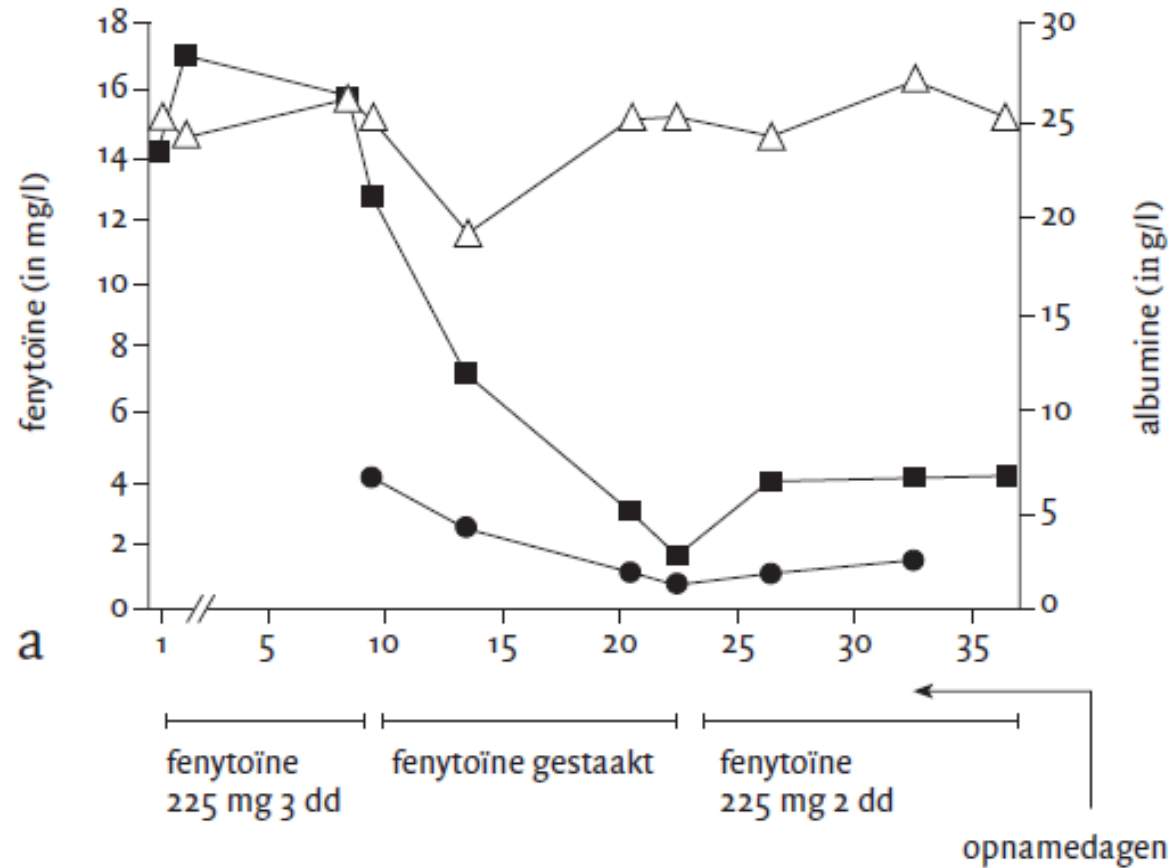
- 1) alleen vrije fractie farmacodynamisch effect
- 2) alleen vrije fractie komt in weefsels => grootste effect van Verdelingsvolume ( $V_d$ )
- 3) alleen vrije fractie kan geklaard worden
  
- Dus toename van  $V_d$  maar meestal ook van klaring



# Waarom belangrijk

- Medicatie op direct effect titreren
- Sommige medicatie gaat dat niet: antibiotica, cytostatica, anti-epileptica

# Fenytoïne



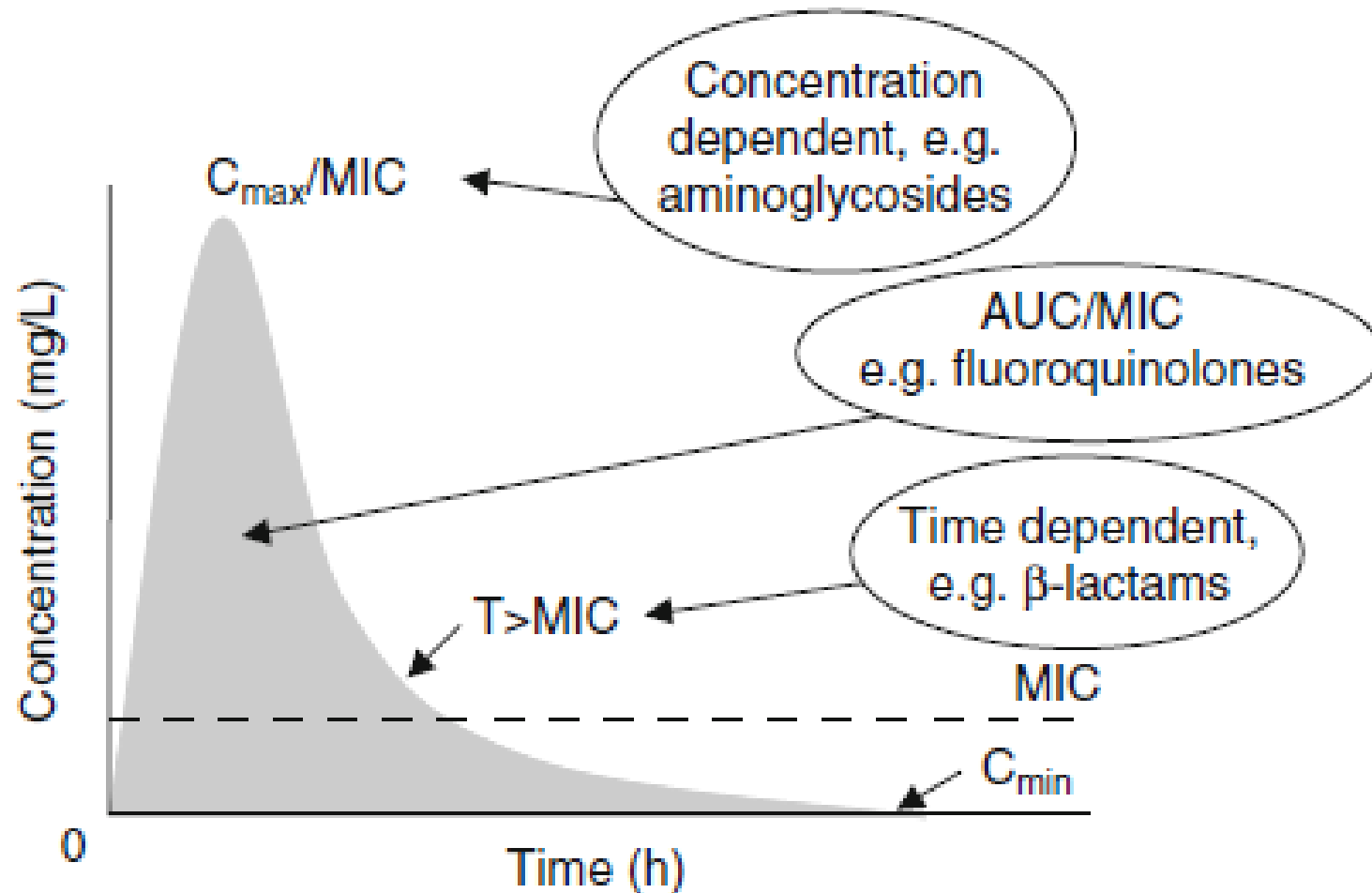
Totale serumconcentratie van fenytoïne (■) en de concentratie vrij fenytoïne (●) (beide af te lezen op de linker verticale as) alsmede de concentratie albumine (△) (rechter verticale as) in de tijd bij patiënten A (a) en B (b).

# Farmacokinetiek bij hypoalbuminemie

- Hypoalbuminemie => hoger  $V_d$  => lagere totale concentratie in intravasculair compartiment
- IC patiënten => sowieso hoger  $V_d$  => lagere totale concentratie in intravasculair compartiment
- Meer effect op hydrofiele medicatie en hoge eiwitbinding:  $V_d$  lager persé

# Klaring

- Bij kritiek zieken=> toename cardiac output en toename renale klaring
- Meeste data gezonde vrijwilligers



# Antibiotica en farmacokinetiek

- Door groter  $V_d$  lagere  $C_{max}$ , hierdoor onderbehandeling bij hogere MIC (gebaseerd op totale)
- Literatuur: hogere dosis door meer  $V_d$
- Door hogere klaring=> kortere  $t_{1/2}$ => korter boven mic
- Anders TDM
- Waar moet het werken?

Hoge eiwitbinding	Gemiddelde	Lage eiwitbinding
Cefazoline 75-85%	Cefotaxim 40%	Amoxicilline 17-20%
Ceftriaxon 85-95%	Ciprofloxacine 20-40%	Ceftazidim 17%
Doxycycline 93%	Moxifloxacine 30-50%	Gentamycine <30%
Ertapenem 85-95%	Penicilline 65%	Meropenem 2%
Flucloxacilline 95%	Vancomycin 30-60%	Tobramycine <30%
Teicoplanine 90-95%		Metronidazol <20%

# Aminoglycosiden

- Eiwitbinding <30%
- C<sub>max</sub>/MIC
- Éénmaal dosering=> minder toxiciteit
- Bij SIRS en hypoalbuminemie=> hoger VD
- Bij sepsis zonder orgaanschade=> hogere klaring
- TDM

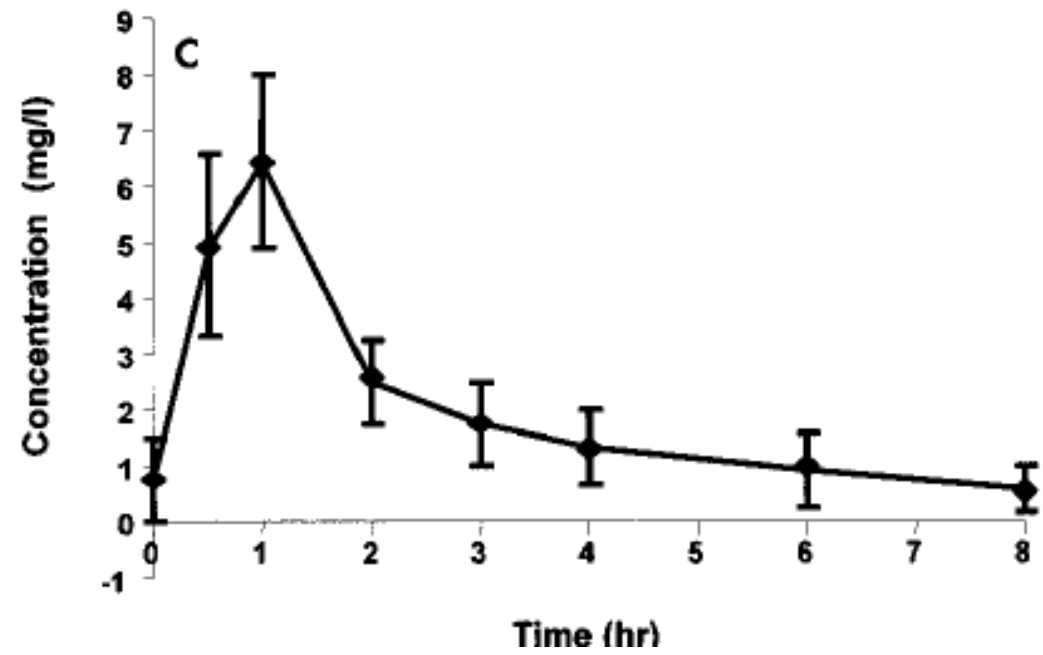
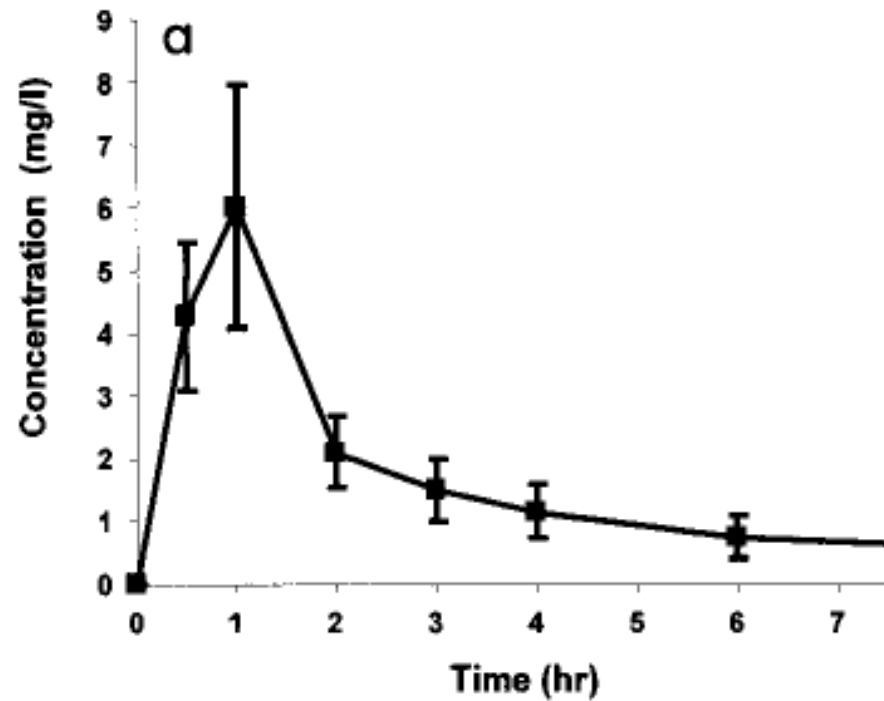


# Quinolonen

- Eiwitbinding 20-50%
- AUC24/MIC of C<sub>max</sub>/MIC
- Weinig effect op V<sub>d</sub>
- Hoeft niet te worden aangepast



- Totale spiegels



# Beta-lactams

- Wisselende eiwitbinding (18%-95%)
- $T > MIC$
- Liefst  $>50\%$  van de tijd boven MIC
- Sepsis en hypoalbuminemie: hoger  $V_d$ , hogere klaring
  
- Mogelijk oplaaddosis

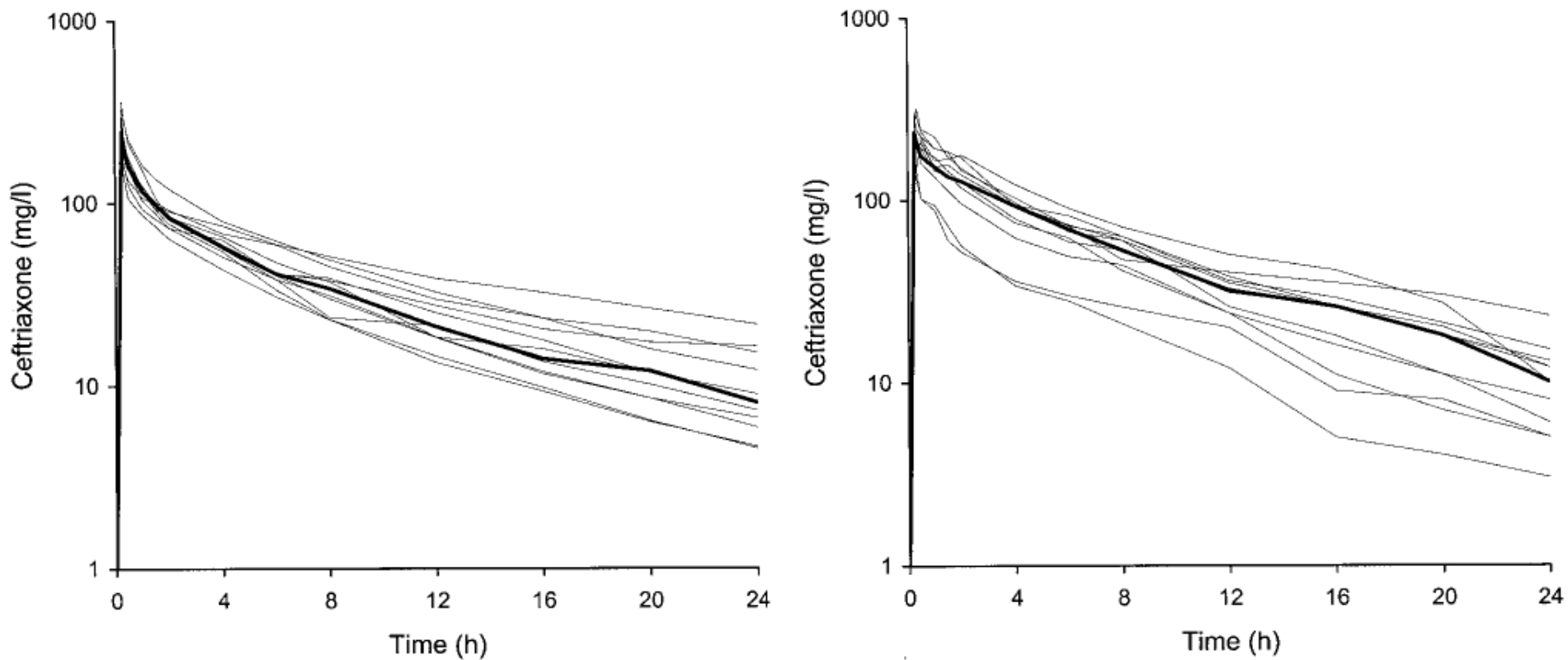


Fig. 1. Total antibiotic concentration–time curves in plasma after the administration of the 15-min intravenous infusion of 2 g ceftriaxone in 11 hypoalbuminemic patients (*left*) and 11 matched healthy volunteers (*right*). The thick line indicates the median values.

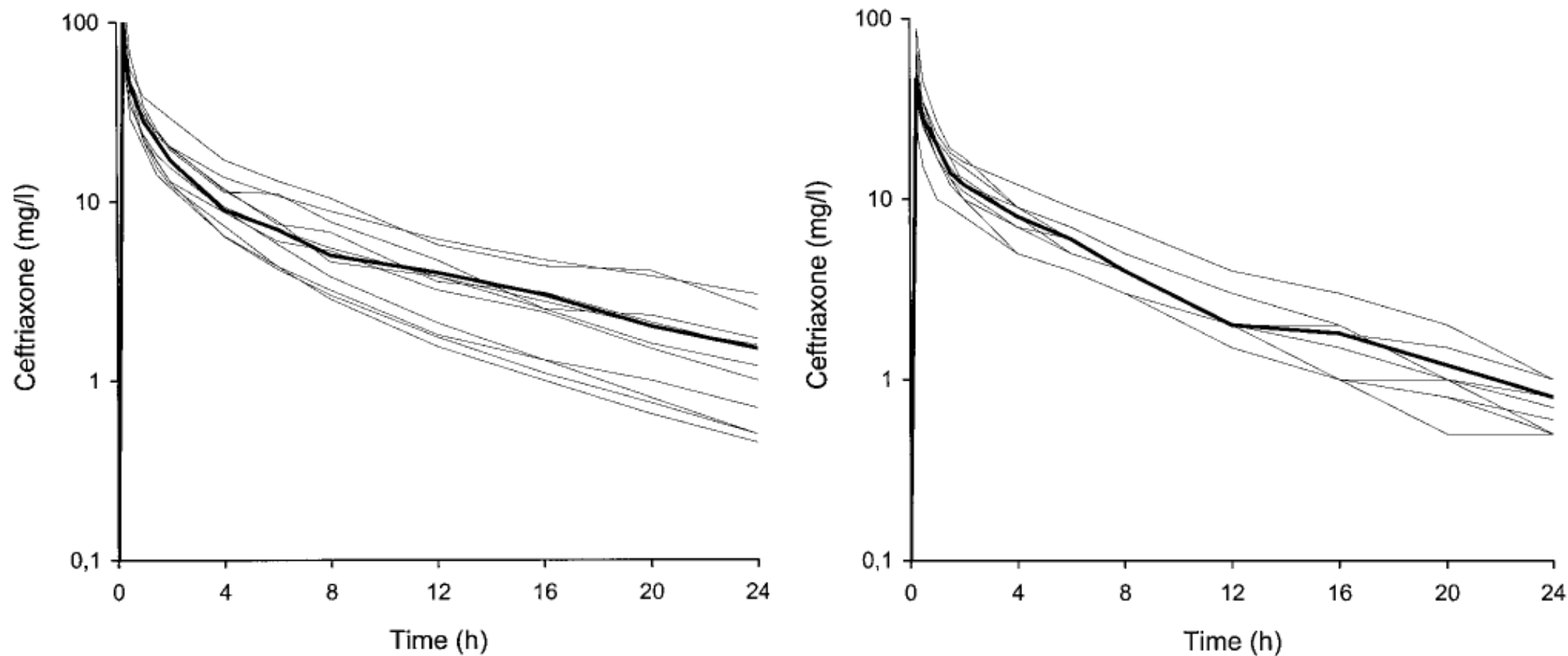


Fig. 2. Free antibiotic concentration–time curves in plasma after the administration the 15-min intravenous infusion of 2 g ceftriaxone in 11 hypoalbuminemic patients (*left*) and 11 matched healthy volunteers (*right*). The thick line indicates the median values.

**Table 1. Median (Range) Kinetic Parameters Derived from Total Concentrations of Ceftriaxone after a 15-min Intravenous Infusion of 2 g into Hypoalbuminemic Patients and Their Matched Healthy Volunteers**

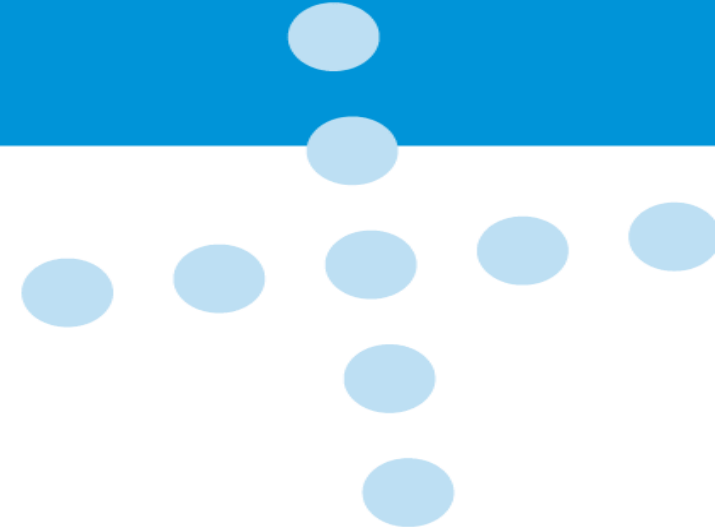
Parameter	Patients	Volunteers
$C_{\max}$ (mg/l)	247 (196–363)	246 (166–323)
Free fraction at $C_{\max}$ (%)	46*	18
$C_{24h}$ (mg/l)	8 (4–21)	10 (4–23)
Free fraction at $C_{24h}$ (%)	14†	10
$Vd_{ss}‡$ (l/kg)	0.18§ (0.11–0.29)	0.15 (0.13–0.22)
Cl (ml/min)	34.8 (22.8–53.7)	25.8 (19.0–59.3)
$t_{1/2\beta}$ (h)	5.9 (4.5–12.9)	6.4 (4.8–8.0)
$AUC_{0-\infty}$ ( $h \cdot mg^{-1} \cdot l^{-1}$ )	950 (621–1,460)	1337 (562–1,757)

**Table 2. Median (Range) Kinetic Parameters Derived from Free Concentrations of Ceftriaxone after a 15-min Intravenous Infusion of 2 g into Hypoalbuminemic Patients and Their Matched Healthy Volunteers**

Parameter	Patients	Volunteers
$C_{\max}$ (mg/l)	107* (74–187)	51 (31–88)
$C_{24h}$ (mg/l)	1.5† (0.7–3.0)	0.8 (0.5–1.6)
$f_u$ (%)	18* (14–25)	10 (6–26)
$Vd_{ssu} \ddagger$ (l/kg)	1.1† (0.7–1.9)	1.5 (1.1–2.4)
$Cl_u$ (ml/min)	175† (111–292)	272 (197–394)
$t_{1/2\beta}$ (h)	4.6 (3.5–6.2)	5.5 (3.5–6.1)
$AUC_{0-\infty}$ ( $h \cdot mg^{-1} \cdot l^{-1}$ )	192† (114–301)	122 (84–169)
Time > 4 mg/l (h)	16.7† (12.6–21.4)	11.1 (6.0–19.0)

# Carbapenemen

- Ertapenem (95% plasmaeiwitbinding)
- $T > MIC$
- Hypoalbuminemie en sepsis: groter VD en klaring





**Table 2.** Comparison of ertapenem pharmacokinetic data obtained in critically ill patients with data of healthy young volunteers previously reported by Pletz *et al.*<sup>13</sup>

Parameter	This study <sup>a</sup> (n = 17)	Pletz <i>et al.</i> , 2004 <sup>b</sup> single dose (n = 10)	Pletz <i>et al.</i> , 2004 <sup>b</sup> multiple dose (n = 10)
$C_{max}$ (mg/L)	90.5 ± 26.1	253 (15)	275 (19)
$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/L)	418.5 ± 171.6	817 (20) <sup>c</sup>	823 (19) <sup>d</sup>
$T_{max}$ (h)	0.5 (0.5–1.0)	0.5 (0)	0.5 (0)
$t_{1/2 \beta}$ (h)	4.15 ± 1.33	4.5 (23)	4.3 (11)
MRT (L)	5.72 ± 1.68	4.7 (13)	4.1 (18)
$V_z$ (L)	17.3 ± 5.93	8.0 (25)	7.5 (20)
$V_{ss}$ (L)	14.8 ± 3.78	5.7 (18)	5.0 (18)
CL <sub>TOT</sub> (mL/min)	43.2 ± 23.7	20.4 (18)	20.2 (16)
CL <sub>R</sub> (mL/min)	31.8 ± 23.3	9.38 (37)	8.62 (46)
$f_u$ (%)	54.8 ± 19.09	45.1 (36)	41.2 (42)

# Glycopeptiden (vanco/teico)

- Eiwitbinding: 90-95 teico
- AUC24/MIC??
- Hoger VD en toename klaring
- Liefst TDM, gezien ontwikkelen nierfunctiestoornissen

# Conclusies

- Ongebonden fractie is farmacokinetisch effectief
- Bij laag albumine meer ongebonden fractie, maar ook mogelijk hoge  $V_d$  en klaring totale concentratie
- MIC en TDM zijn gebaseerd op totale concentratie

# Handleidingen voor praktijk

- Per geneesmiddel afhankelijk wat je moet doen
- Bij lage eiwitbinding geen (weinig) consequenties
- Mogelijk hogere oplaaddosis, gezien hogere VD
- TDM als je TDM kunt toepassen (liefst vrije fractie, in weefsel)
- Maar ja, waar moet het werken, hier TDM, bijvoorbeeld liquorspiegels
- Bij keuzes laag eiwitbinding kiezen
- Grote therapeutische breedte