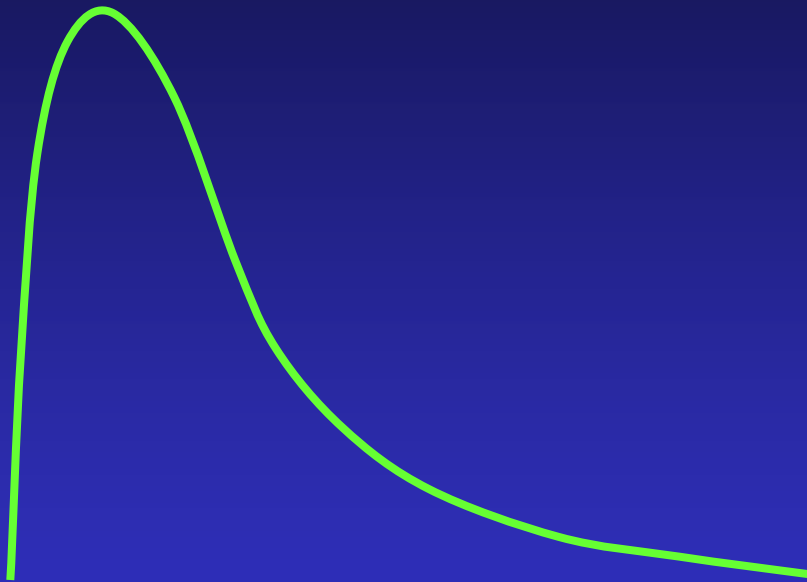


# Algemene kennis over farmacokinetiek (PK)



- $C_{max}$ ,
- klaring,
- $V_d$ ,
- halfwaardetijd,
- AUC,
- biologische beschikbaarheid,
- proteïnebinding

Wat is dit jargon ?

Is dit belangrijk voor mij ?

# Algemene kennis over farmacokinetiek (PK)



- $C_{max}$ ,
- klaring,
- $V_d$ ,
- halfwaardetijd,
- AUC,
- biologische beschikbaarheid,
- proteïnebinding

**Let us travel together !!**

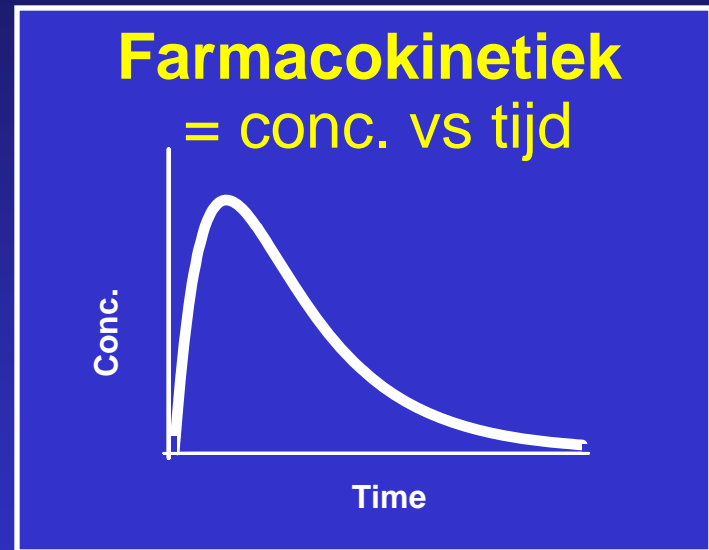
# Wat is farmacokinetiek ?

- " wat het lichaam met het geneesmiddel doet "
- het lot van het geneesmiddel doorheen de verschillende stadia
  - Absorptie
  - Distributie
  - Metabolisme
  - Uitscheiding
- concentratie van het geneesmiddel en zijn metabolieten in het lichaam in de loop van de tijd

# Wat is farmacokinetiek ?

- " wat het lichaam met het geneesmiddel doet "
- het lot van het geneesmiddel doorheen de stadia :

- Absorptie
- Distributie
- Metabolisme
- Uitscheiding



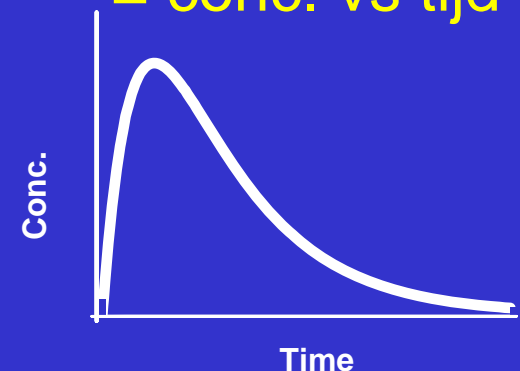
- concentratie van het geneesmiddel en zijn metabolieten in het lichaam : een koers tegen de tijd ...

# Wat is het belang van PK ?

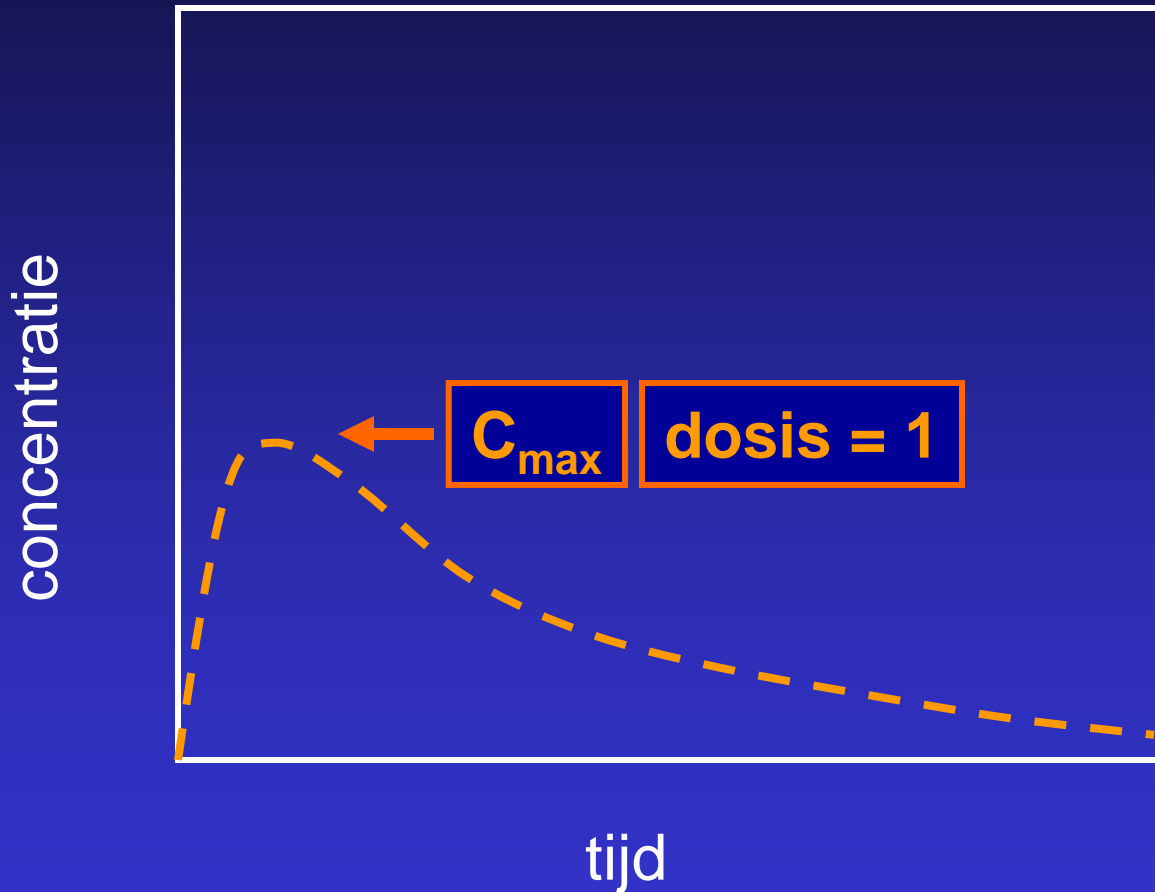
PK helpt om het geneesmiddel zo doeltreffend mogelijk te maken ...

- bereikt het middel zijn **doelwit** en wel in voldoende **hoeveelheden** ?
- en **lang genoeg** ?
- Bereikt het ook **ongewenste doelwitten** ?

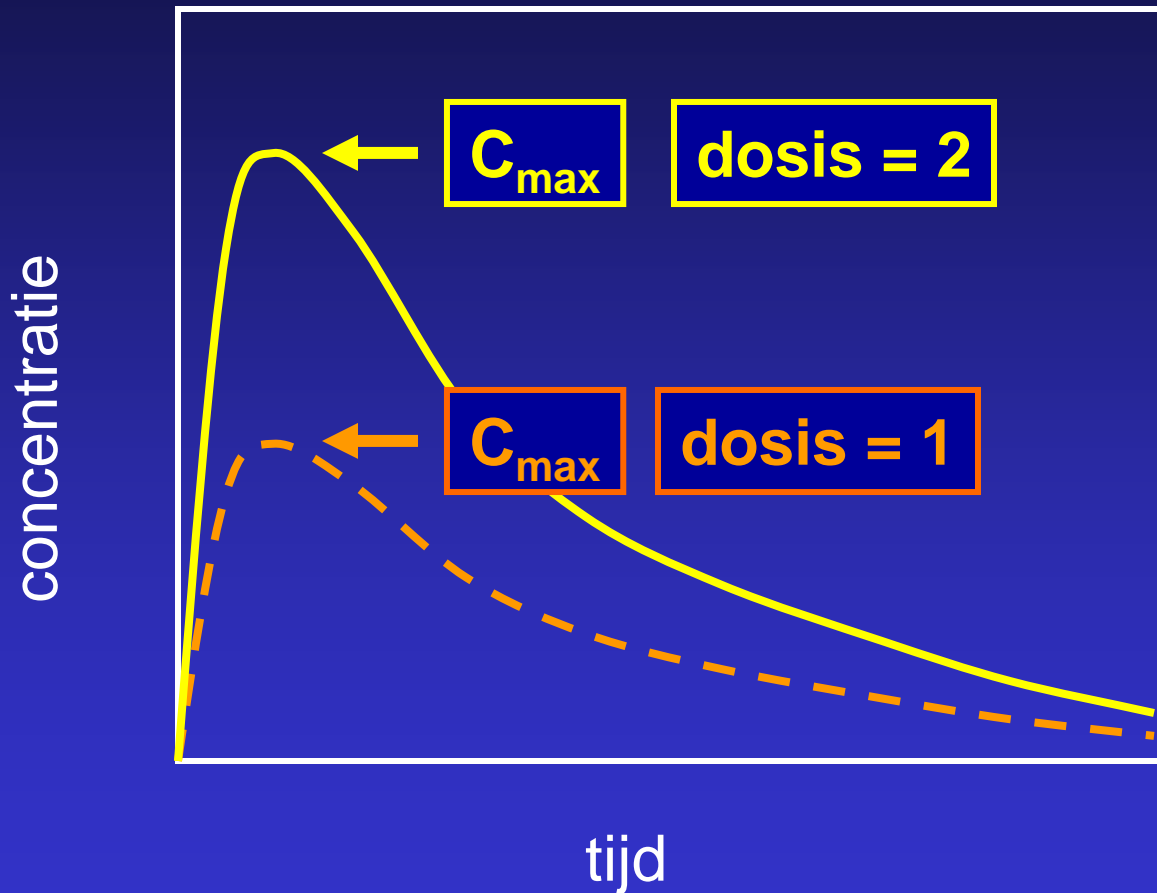
**Farmacokinetiek**  
= conc. vs tijd



De  $C_{\max}$  is de hoogste concentratie in het plasma na toediening van het geneesmiddel...



$C_{max}$  ... is evenredig met de dosis ...





## Wat is het belang van de $C_{\max}$ ?

- Een geneesmiddel met een (te) lage  $C_{\max}$  kan inactief zijn als zijn werking concentratie-afhankelijk is
- Een geneesmiddel met een (te) hoge  $C_{\max}$  kan toxisch worden als zijn toxiciteit afhankelijk is van de  $C_{\max}$  wat NIET altijd het geval is ...!
- Daarom moet u de dosis aanpassen om de meest optimale  $C_{\max}$  te verkrijgen !



# Klaring (Cl)



Geëlimineerde hoeveelheid per tijdseenheid

$\rightarrow C_o < C_i$

De snelheid waarmee het geneesmiddel geëlimineerd wordt is afhankelijk van :

- de bloedcirculatie in het eliminerend orgaan (Q)
- de hoeveelheid geneesmiddel die het orgaan kan extraheren (E)

**→ De klaring is bijgevolg  $Q \times E$  (= L/u of ml/min)**



## Waarom is de klaring zo belangrijk ?

- Een geneesmiddel met een snelle klaring zal niet lang in het lichaam blijven ... en vereist dus één of meerdere toedieningen ...
- Een geneesmiddel kan echter ook een trage klaring vertonen omdat het zich aan proteïnen bindt en bijgevolg minder beschikbaar is (zie verder ...)
- Als de klaring tijdens de behandeling daalt (of abnormaal laag is bij het begin van de behandeling), zal de patiënt een overdosering krijgen !!

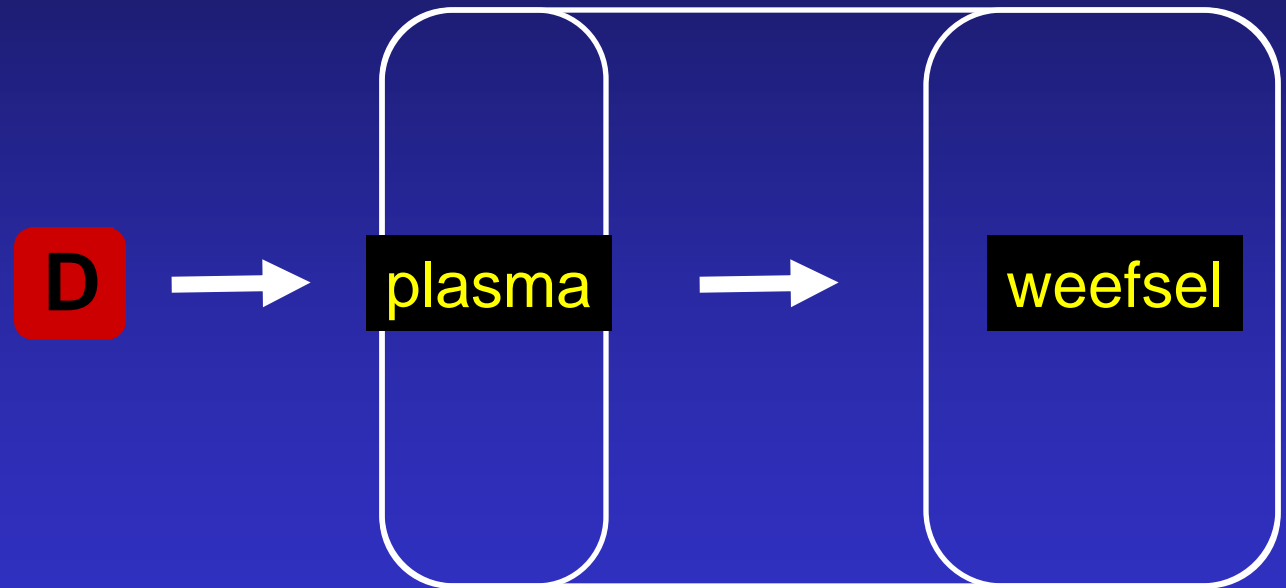
# Verdelingsvolume ( $V_d$ )

- Kwantificeert op welke wijze het geneesmiddel de verschillende delen van het lichaam bereikt
- Geeft het verband weer tussen de geneesmiddelconcentratie in het bloed en de hoeveelheid toegediend geneesmiddel (= dosis)

$$V_d = \text{Dosis} / \text{serumconcentratie}$$

# Wat is $V_d$ ?

U moet het lichaam zien als een "zak" met compartimenten waarin u het geneesmiddel dropt ...

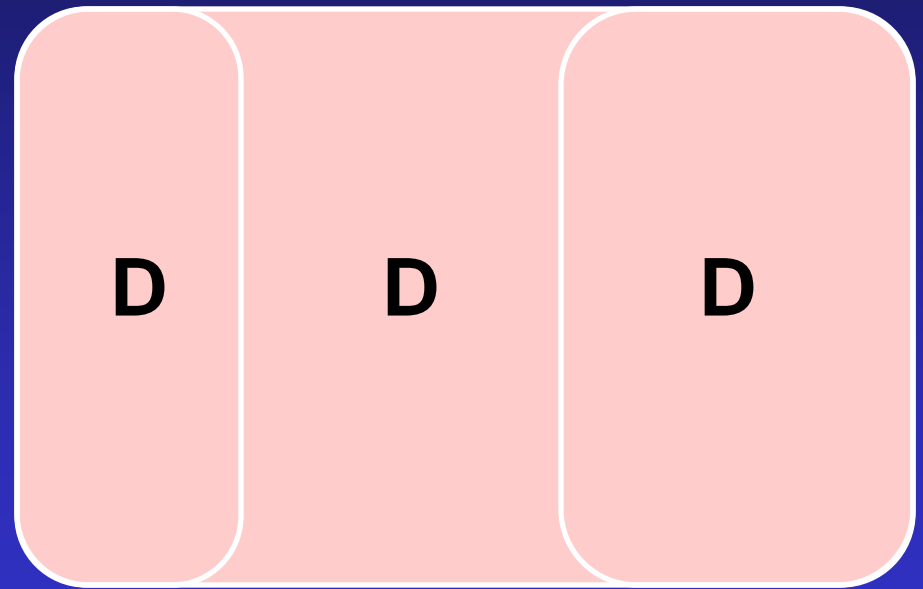


# Wat is $V_d$ ?

Hoe verspreidt het geneesmiddel zich doorheen het lichaam ...

$$V_d = 1 \text{ L/kg}$$

$$C_{\max} = \text{dosis} / \text{gewicht}$$

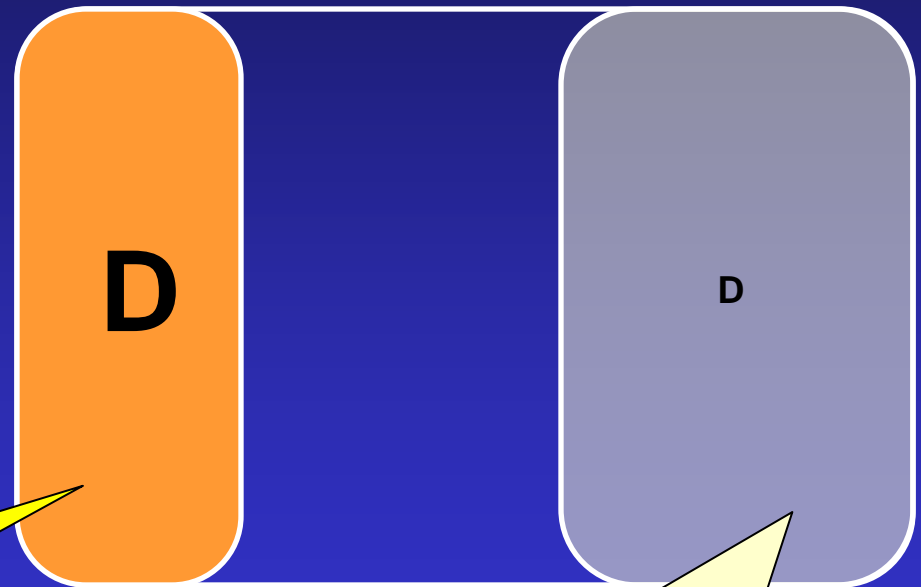


serumconcentratie = weefselconcentratie

# Wat is $V_d$ ?

Als het geneesmiddel enkel het plasma en het extracellulair vocht bereikt ...

$V_d < 1 \text{ L/kg}$   
 $C_{\max} > \text{dosis /gewicht}$

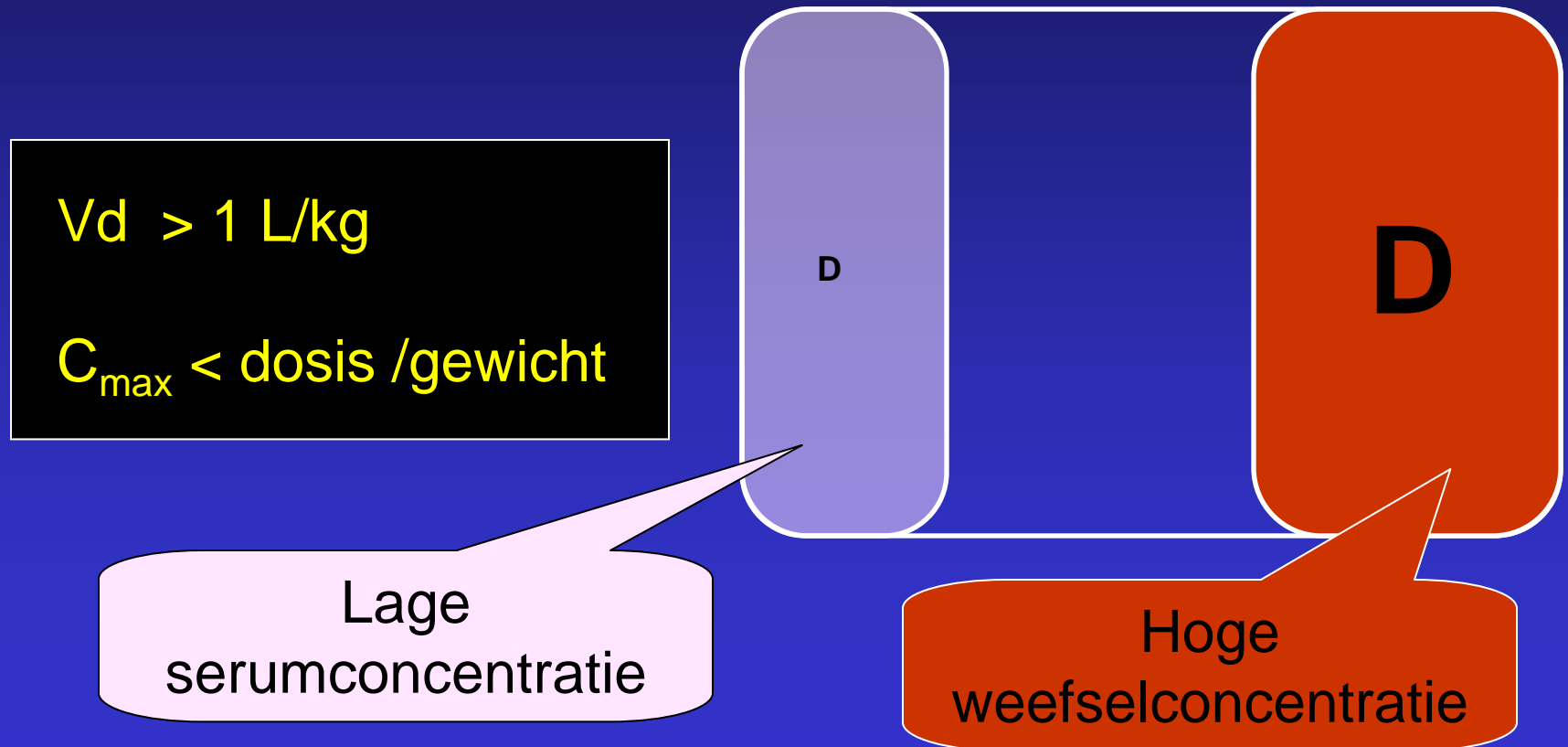


Hoge  
serumconcentratie

Weinig of geen  
weefselconcentratie

# Wat is $V_d$ ?

Als het geneesmiddel zich in de weefsels opstapelt ...



# Enkele typische verdelingsvolumes van antibiotica

	L/kg
• dicloxacillin (enkel serum )	0.1
• gentamicin (serum + extracellulair vocht)	0.25
• ciprofloxacin (lichaamsvocht + matige weefselopstapeling)	1.8
• azithromycine (uitgesproken weefselopstapeling)	31





# Wat is het klinisch belang van het $V_d$ ?

- Een geneesmiddel met een lage  $V_d$  zal hoge initiële serumconcentraties hebben maar zal de weefsels niet bereiken...
- Een geneesmiddel met een hoge  $V_d$  zal lage initiële serumconcentraties veroorzaken ...
  - ligt de oorzaak bij de patiënt, dan zal er een hogere dosis van het geneesmiddel toegediend moeten worden (vb. brandwondenpatiënten)
  - ligt de oorzaak bij het geneesmiddel, dan kunnen de serumspiegels subtherapeutisch worden

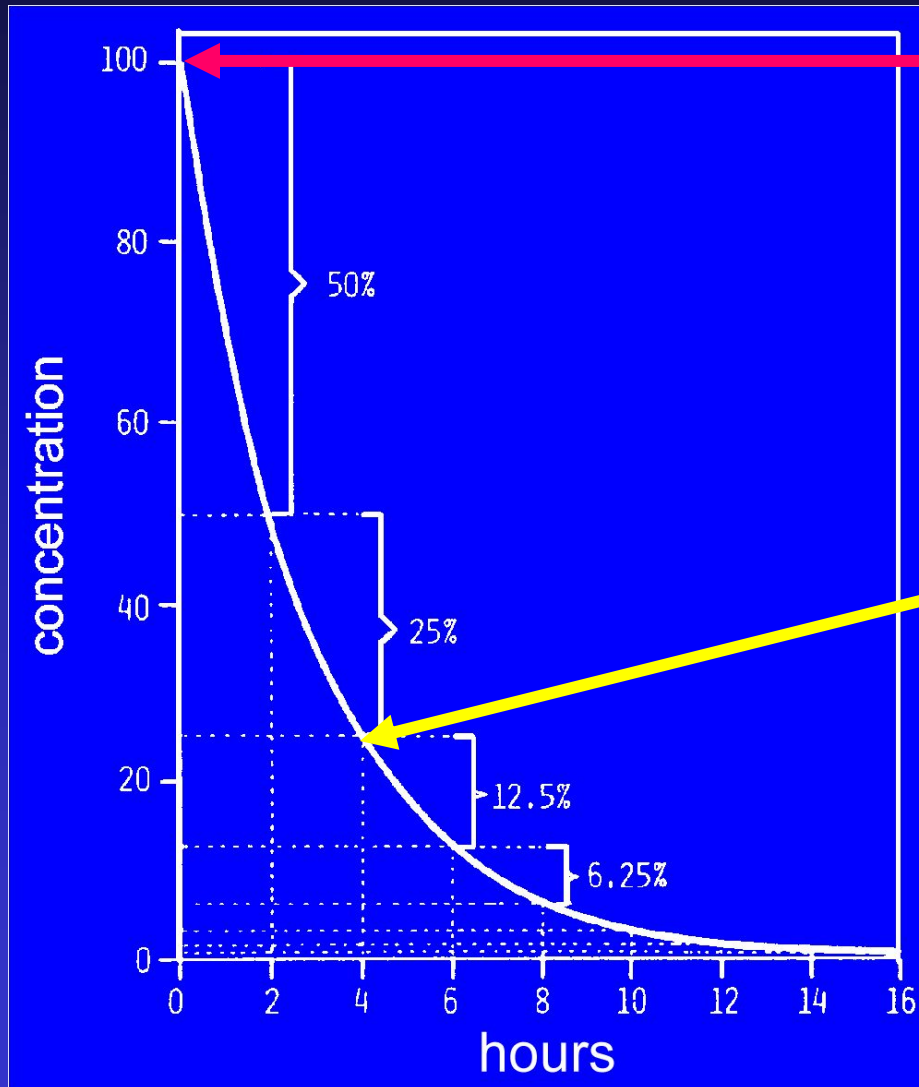
# Halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ )

- Onder halfwaardetijd verstaan we de tijdsduur die nodig is om de concentratie tot de helft van zijn oorspronkelijke waarde te reduceren
- Deze parameter is eenvoudig op te meten (enkele bloedstaaltjes afnemen volstaat...)

MAAR ...

- Het blijft een **secundaire** farmacokinetische parameter omdat deze parameter afhankelijk is van de klaring EN het verdelingsvolume

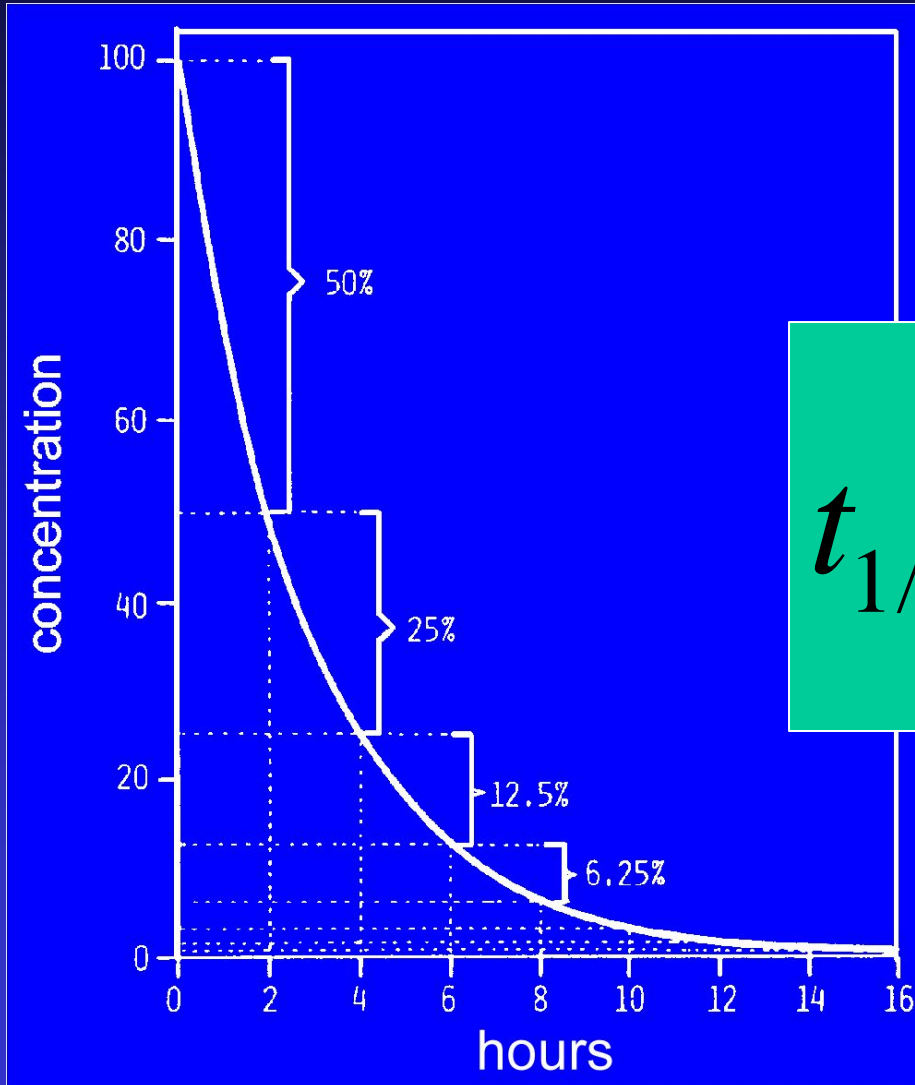
# Waarom is de halfwaardetijd slechts een secundaire parameter ?



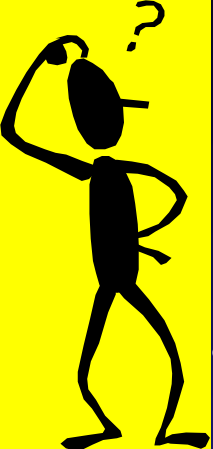
U begint vanaf hier,  
maar ...  
dit is  $C_{\max}$ ,  
d.w.z.  $\text{Dosis} / \text{Vol}_{\text{dis}}$

En u volgt een dalende  
lijn, welke bepaald is  
door de eliminatiegraad  
van het geneesmiddel,  
m.a.w. de totale  
lichaamsklaring

# Waarom is de halfwaardetijd slechts een secundaire parameter ?

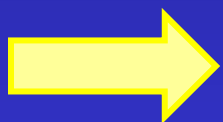


$$t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot Vd}{CL}$$



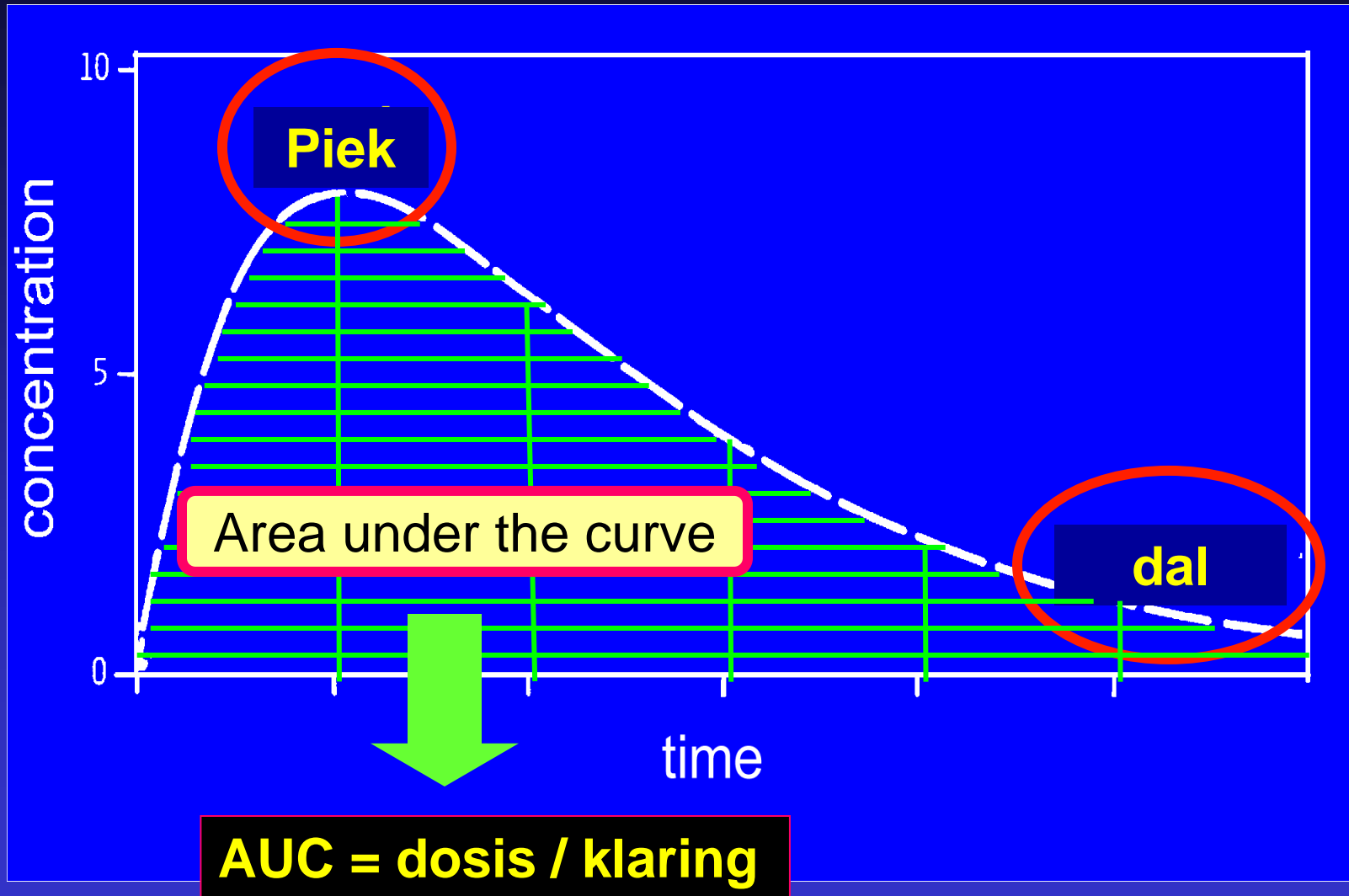
# Wat kan de clinicus uit de halfwaardetijd aflezen?

- U krijgt directe informatie over de manier waarop de serumconcentratie daalt in de loop van de tijd ... en een voorafbepaalde drempel bereikt ... als u de  $C_{max}$  kent (= uw startpunt)
- Snelle, praktische vergelijkingen tussen geneesmiddelen ... als ze hetzelfde  $V_d$  hebben ...



U kan  $\beta$ -lactams onderling vergelijken wat betreft de halfwaardetijd, ...  
MAAR bvb.  $\beta$ -lactams (laag  $V_d$ ) en azithromycine (hoog  $V_d$ ) kunnen NIET met elkaar vergeleken worden !

# Area under the curve (AUC)



# Area under the curve (AUC)

- Wordt bepaald door :
  - een parameter die rechtstreeks gelinkt is aan een medische beslissing: **de dosis van het geneesmiddel**
  - een parameter die gelinkt is aan het geneesmiddel EN de patiënt: **de klaring ...**
- De waarde is afhankelijk van de gekozen toedieningswijze ...
- Nuttig om de totale blootstelling aan het geneesmiddel vast te stellen

# 24u-AUC / MIC van fluoroquinolonen (p.o.)

Geneesmiddel (mg/24h)	Dosering (mg/L x h)	24h-AUC
--------------------------	------------------------	---------

norfloxacin	800	14 <sup>*, #</sup>	laag bij ↑ MIC
ciprofloxacin	500	12 <sup>*</sup>	
ofloxacin	400	31 to 66 <sup>*, +</sup>	
levofloxacin	500	47 <sup>*</sup>	Veel beter!!
moxifloxacin	400	48 <sup>*</sup>	

\* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, and AVELOX®

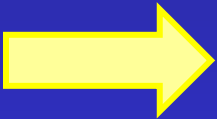
# literature data

+ first dose to equilibrium



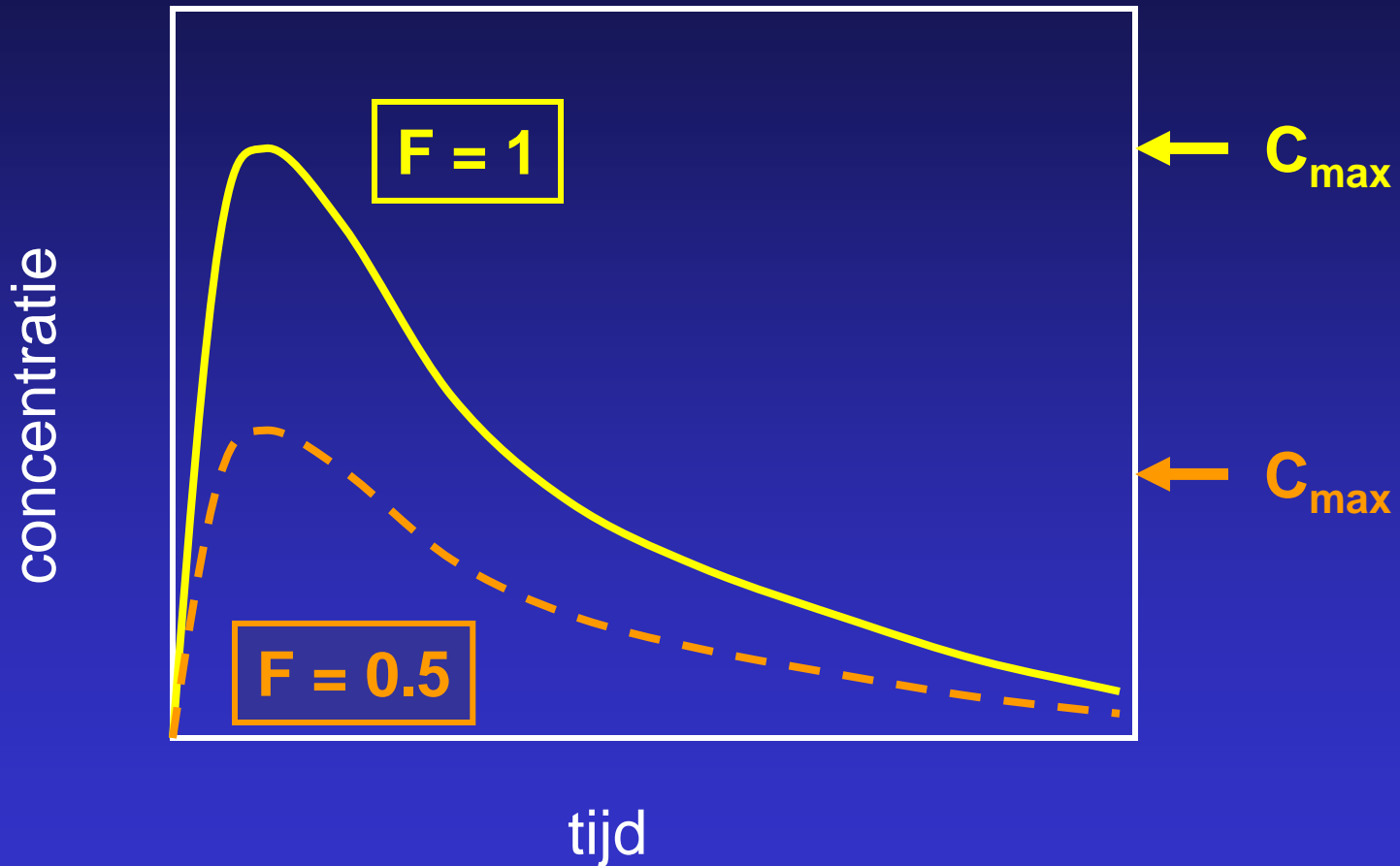
# Biologische beschikbaarheid

- Kwantificeert de **ABSORPTIEGRAAD** vanuit de plaats van toediening **naar het bloed**
- word gemeten door de orale toediening (of een andere toedieningswijze) te vergelijken met intraveneuze toediening



Een gebrekkige biologische beschikbaarheid vermindert zowel de  $C_{\max}$  als de AUC ... waardoor de effectiviteit sterk afneemt !!!

# Een lage biologische beschikbaarheid (F) reduceert de $C_{max}$ en de AUC



# Fluoroquinolonen : biologische beschikbaarheid (p.o.) en $C_{max}$

Geneesmiddel	Dosering (mg/24h)	B.B. (%)	$C_{max}$ (mg/L)
norfloxacin	800	~ 35	2.4 *
ciprofloxacin	500	~ 70	2.4 *
ofloxacin	400	~ 95	3-4.5 *, +
levofloxacin	500	~ 99	5-6 *, +
moxifloxacin	400	~ 90	4.5 *

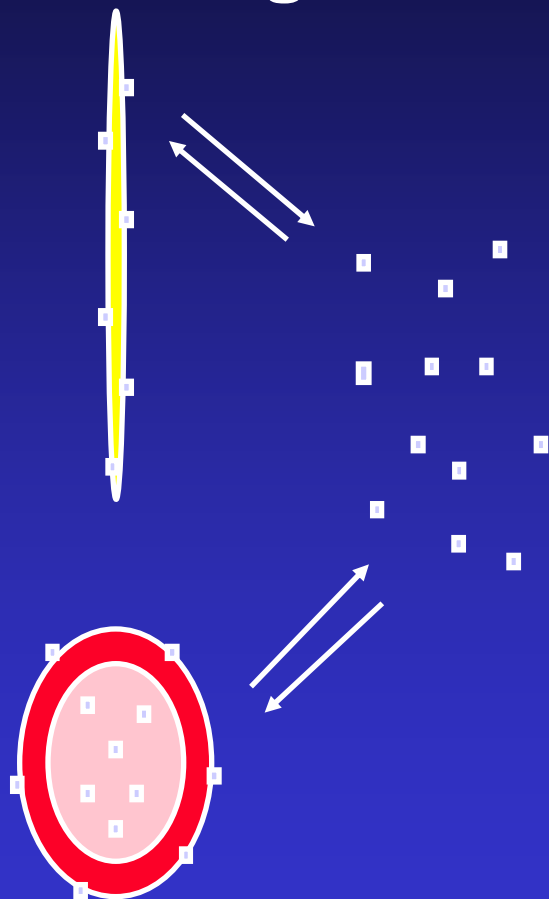
\* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, and AVELOX®

+ first dose to equilibrium

# Proteïnebinding: meestal is het het de vrije fractie van het geneesmiddel die actief is ...

## Intravasculair gebied

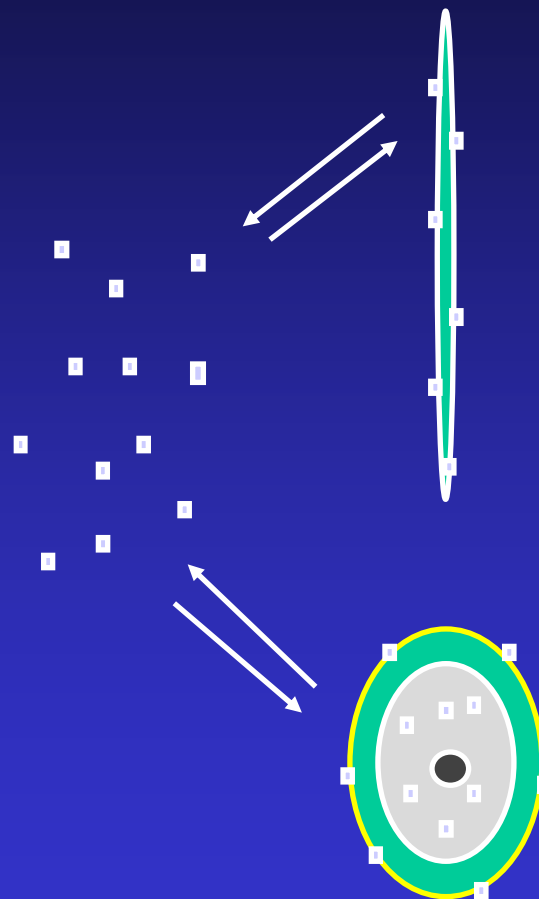
plasma  
proteïne  
binding



Binding met  
bloedcellen,  
diffusie in  
bloedcellen,  
binding met  
intracellulair  
biologisch  
materiaal

## Extravasculair gebied

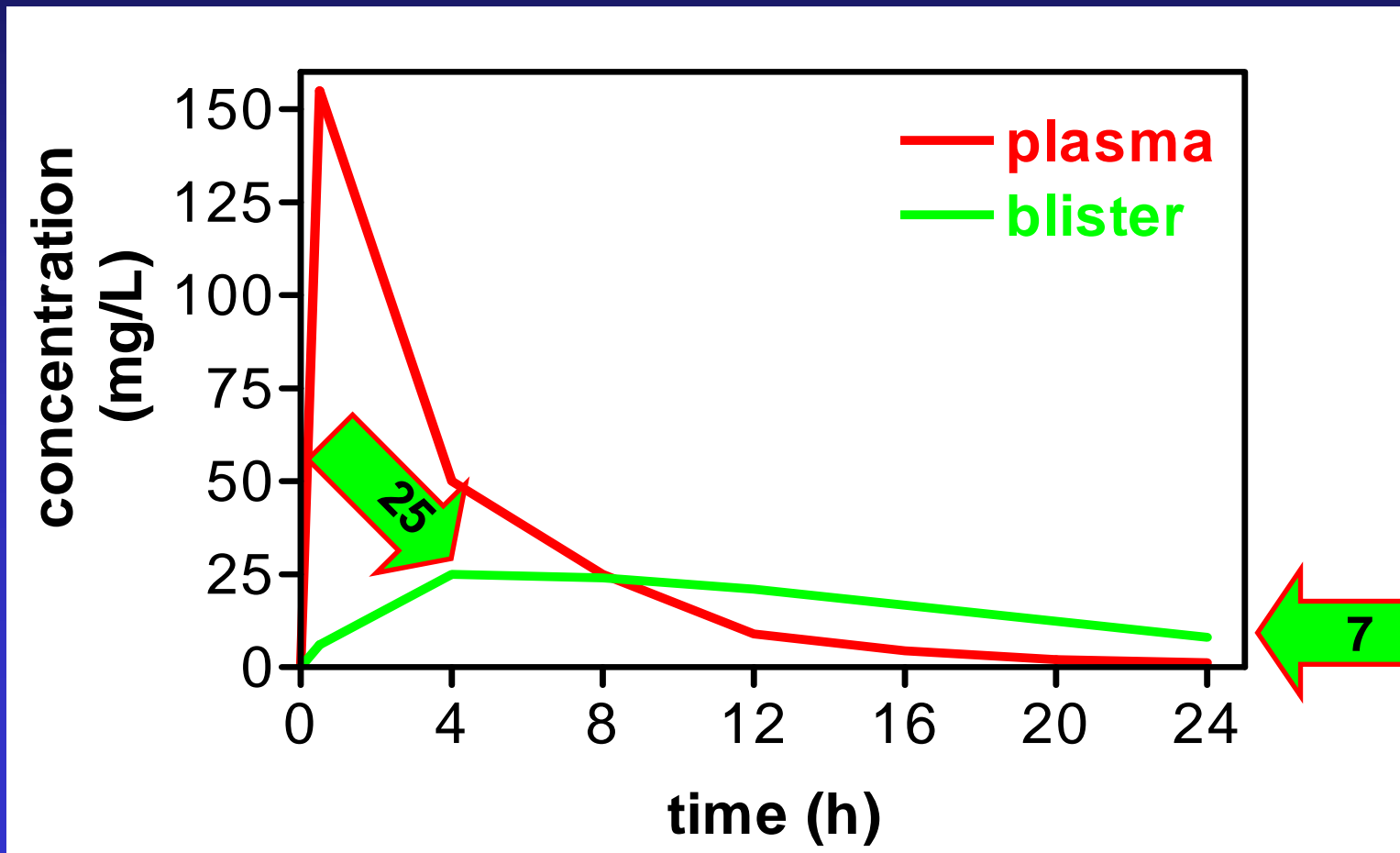
Binding met  
extracellulair  
biologisch  
materiaal



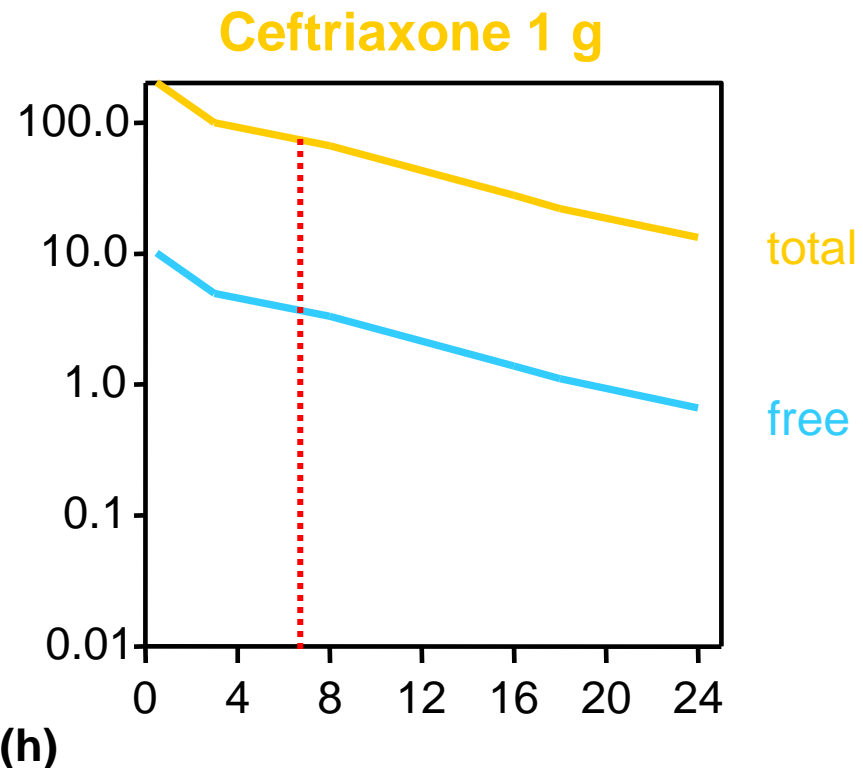
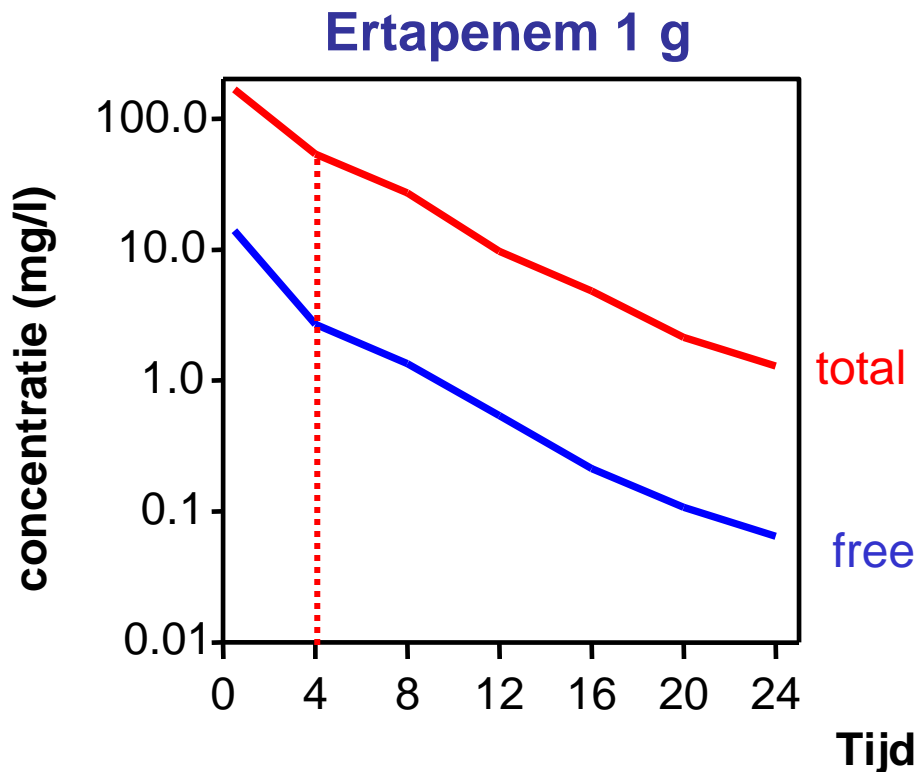
Binding met  
weefselcellen,  
diffusie in  
weefselcellen,  
binding met  
intracellulair  
biologisch  
materiaal

# Proteïnebinding verhindert en vertraagt de diffusie van het geneesmiddel ...

De TOTALE geneesmiddelconcentratie van ertapenem (een  $\beta$ -lactam met hoge proteïnebinding) in het plasma en in vochtblaasjes na 3 dagen behandeling



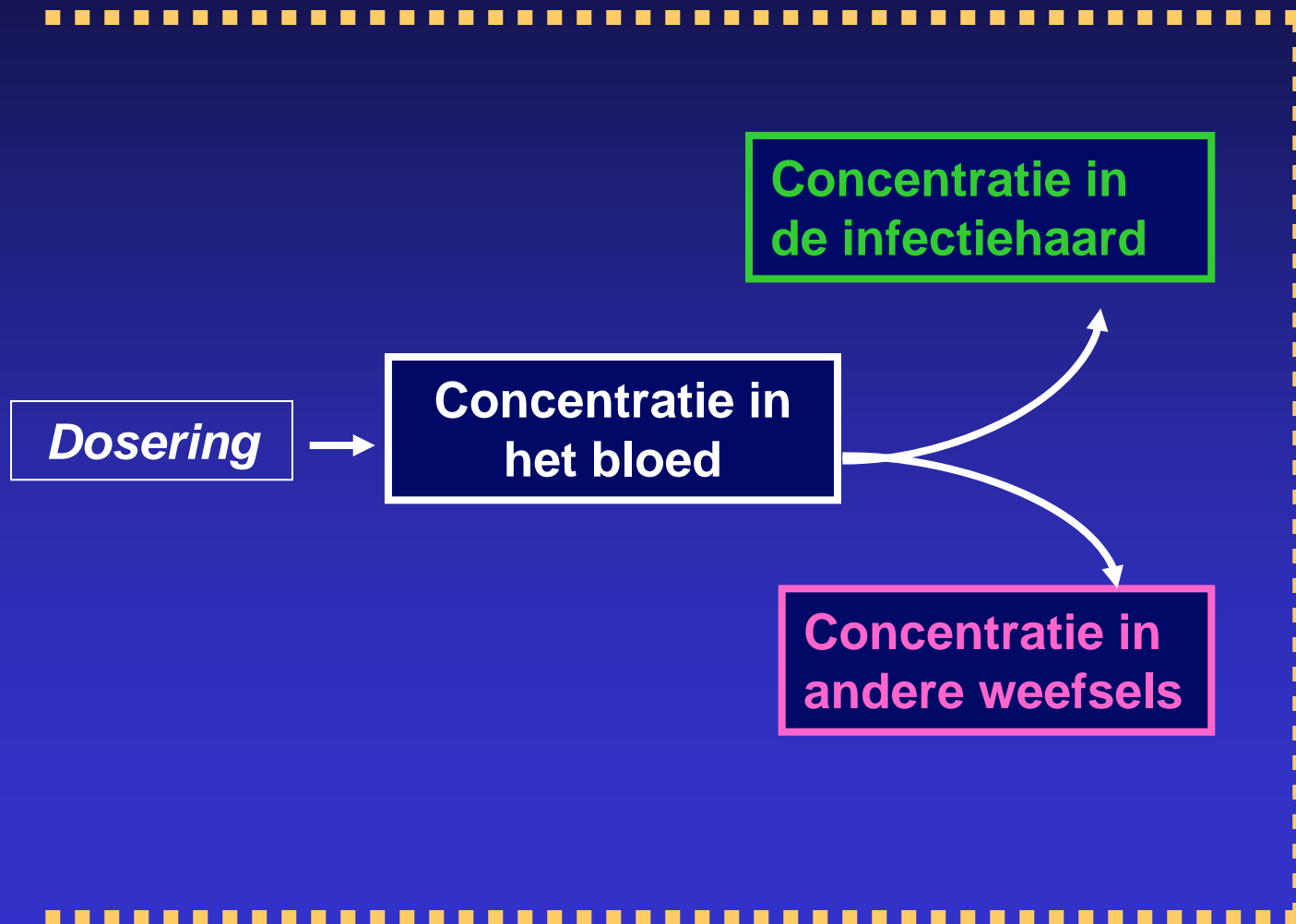
# Maar proteïnebinding verlengt ook de halfwaardetijd ...



ceftriaxone data: Paradis *et al*, AAC 1992, 36: 2085-2092  
Perry & Schentag, Clin Pharmacokinet. 2001, 40: 685-694

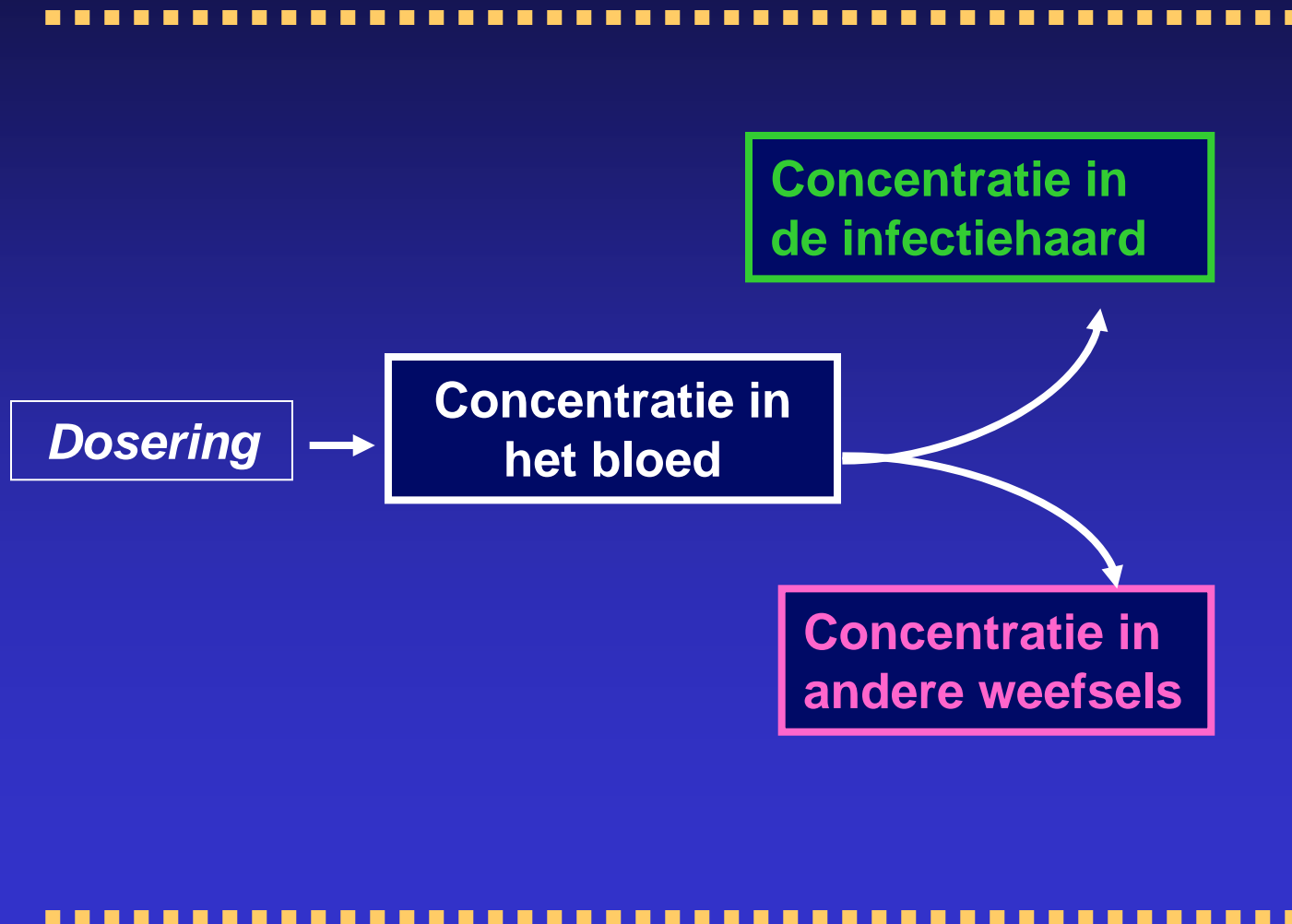
# Zover staan we ...

## Farmacokinetiek



# Zover staan we ...

## Farmacokinetiek



Nog mee ?



Sectie 3A