
BEPALING VAN SERUMCONCENTRATIES VAN ACTIEVE SUBSTANTIES VAN GENEESMIDDELEN IN DE KLEINE HUISDIERENPRAKTIJK

Inleiding

De toediening van de aanbevolen dosis van een geneesmiddel resulteert dikwijls in een therapeutisch effect maar soms in een subtherapeutisch of toxisch effect.

Theoretisch zijn dit drie goed afgelijnde effecten en kan de clinicus de dosis aanpassen in de twee laatste gevallen. In de praktijk is het echter niet altijd duidelijk of het uitblijven van een effect het gevolg is van een onaangepaste dosis, het refractair zijn van de ziekte aan de behandeling, een verkeerde diagnose, interacties met andere farmaca enz.

Bepaling van de serumconcentratie van de farmacologisch actieve substantie van het geneesmiddel (hierna kortweg geneesmiddel genoemd) kan in sommige gevallen een hulpmiddel zijn om de dosis eventueel aan te passen. Dit wordt in de literatuur dikwijls omschreven als 'drug monitoring'.

In hetgeen volgt wordt getracht een samenvatting te geven over de onderliggende redenering bij de bepaling van serumconcentraties (dosis-serum-effectrelatie), alsook de werkwijze om betrouwbare resultaten te bekomen, voor welke geneesmiddelen serumbepalingen nuttig en gangbaar zijn en tenslotte de interpretatie van de bepalingen.

Dosis-serum-effectrelatie

De toediening van een bepaalde aanbevolen orale dosis van een geneesmiddel resulteert niet altijd in precies hetzelfde effect. Dit is het gevolg van een uitgesproken inter- en intra-individuele variatie in de dosis-effectrelatie.

Vanuit farmacologisch standpunt gezien is dit het gevolg van een grote variatie in de farmacokinetische en de farmacodynamische parameters.

Na orale toediening wordt het geneesmiddel (gedeeltelijk) geresorbeerd door de maag-darmwand, passeert dan via de vena porta door de lever, waar het al dan niet gedeeltelijk geëxtraheerd wordt. Vervolgens komt het in de algemene circulatie terecht waar het (gedeeltelijk) gebonden wordt aan eiwitten. Het niet-gebonden (vrij) geneesmiddel distribueert naar verscheidene organen waar het terechtkomt in de vloeistof waarin de receptoren baden (de biofase).

Al deze (farmacokinetische) stappen kunnen grote intra- en interindividuele verschillen vertonen die bijdragen tot de variatie van de vrije concentratie geneesmiddel dat uiteindelijk in de biofase terechtkomt na een (orale) toediening.

Maar er is ook nog een farmacodynamische bron van variatie. Inderdaad, éénzelfde concentratie vrij geneesmiddel in de biofase geeft niet altijd aanleiding tot éénzelfde graad van effect omdat, onder andere, de gevoeligheid van de receptoren kan variëren. Zo kan men, bijvoorbeeld, gemakkelijker digitalisintoxicatie uitlokken bij patiënten met hypokaliëmie dan bij deze met normokaliëmie.

Niettemin neemt men aan dat farmacokinetische factoren de belangrijkste bron zijn van variatie in de dosis-effectrelatie.

Bepaling van vrij geneesmiddel in de biofase bij de patiënt zou dus bijna ideaal zijn om na te gaan of de toegediende dosis bij die bepaalde patiënt voldoende is om therapeutische concentraties te bekomen ter hoogte van de receptoren. Dit is praktisch niet uitvoerbaar maar het is wel mogelijk de concentratie te meten van vrij (niet-gebonden aan serumeiwitten) geneesmiddel in het serum. Dit kan een goede maat zijn voor de vrije concentratie ter hoogte van de biofase indien men lang genoeg wacht namelijk totdat de 'steady state' bereikt is. In de steady state zijn de maximale serumconcentraties bereikt en is er niet alleen evenwicht tussen de vrije concentratie in het serum en de biofase, maar dan mag aangenomen worden dat de vrije concentraties gelijk zijn.

In de praktijk worden meestal totale serumconcentraties gemeten in plaats van vrije concentraties. Dit is geen bezwaar wanneer het gaat om geneesmiddelen die in allerlei fysiologische en pathologische omstandigheden een stabiele (constante) eiwitbinding hebben.

Werkwijze voor een betrouwbare bepaling

Eerst en vooral dient gewacht te worden voor een bloedstaalname totdat de steady state bereikt is (zie hoger). Als algemene regel mag men aannemen dat deze voor 95 procent bereikt is na 5 halfwaardetijden en voor 99 procent na 7 halfwaardetijden.

Meestal gaat het om langdurig oraal toegediende geneesmiddelen. Dit betekent dat ook in steady state omstandigheden de serumconcentraties niet constant zijn maar schommelen tussen een piek en een dal tijdens ieder oraal dosisinterval (het klassieke absorptie-distributie-eliminatieverloop).

Bij een korte halfwaardetijd en een lang dosisinterval zal de serumconcentratie van de farmacologisch actieve substantie naar nul neigen op het ogenblik dat net aan de volgende toediening van het geneesmiddel voorafgaat. In het andere geval zal de actieve substantie niet totaal verdwenen zijn en zal de hoeveelheid opgeteld worden met de hoeveelheid die bij elke administratie wordt toegediend. Dit fenomeen dat bekend staat als bioaccumulatie, zorgt voor een progressieve accumulatie van de gemiddelde serumconcentratie van het actief bestanddeel vooraleer een evenwicht wordt bereikt. Deze steady state wordt bereikt na 5 eliminatiehalfwaardetijden. Tijdens de behandeling zal elke verandering in de posologie dit evenwicht wijzigen en zal uiteindelijk leiden tot een nieuwe steady state na 5 halfwaardetijden. Naast dit farmacokinetisch evenwicht kan er eveneens een farmacodynamisch evenwicht tot stand komen nadat het organisme zich heeft aangepast aan de effecten van de actieve substantie. In bepaalde gevallen zal de periode na dewelke een steady state wordt bereikt meerdere dagen en zelfs maanden duren.

Meestal worden enkele uren na de toediening de piekconcentraties bereikt. Het is meestal niet de bedoeling dat deze gemeten worden omdat de referentiewaarden slaan op de gemiddelde steady state concentraties (iets lager dan het rekenkundig gemiddelde tussen piek- en dalconcentratie).

Praktisch kan men een staalname doen kort voor de volgende toediening. Dan zijn de dalconcentraties bereikt en deze liggen vrij dicht bij de gemiddelde steady state concentraties vooral wanneer het dosisinterval veel korter is dan de halfwaardetijd. Dit is ook praktisch haalbaar omdat de staalname kan gebeuren tijdens de ochtend- of avondconsultaties.

Men dient ook rekening te houden met de instructies van het laboratorium waar de stalen zullen onderzocht worden: serum of plasma, diepgevroren of niet, hoeveelheid, plastic of glazen buisjes.

Ook moet nagegaan worden of de gebruikte methodes voor de bepalingen uitgetest zijn bij de betreffende species en het laboratorium voldoet aan de kwaliteitsnormen.

Voor welke geneesmiddelen in de kleine huisdierenpraktijk?

Theoretisch kunnen serumconcentraties bepaald worden voor een hele reeks geneesmiddelen zoals aspirine, cyclosporine, gentamycine, lidocaine,...

Praktisch worden vooral digoxine, fenobarbital en thyroïdhormonen bepaald en in mindere mate bromide en theofylline. Deze geneesmiddelen worden meestal langdurig toegediend en serumbepalingen kunnen in deze gevallen nuttig zijn om verscheidene redenen. De toxisch/therapeutische verhouding kan zeer klein zijn zoals dit typisch het geval is voor digoxine. Bij het uitblijven van een anti-epileptisch effect van fenobarbital is het dikwijls niet mogelijk om uit te maken of dit te wijten is aan een te lage dosering of aan het refractair zijn van de epilepsie. In geval van combinatietherapieën is het soms moeilijk om na te gaan aan welk geneesmiddel een optredende bijwerking moet toegewezen worden (bijvoorbeeld braken bij een patiënt die én met een ACE-remmer en met theofylline behandeld wordt).

De (totale) serumconcentraties van deze vijf geneesmiddelen kunnen bepaald worden in een serumstaal dat genomen is op het einde van het dosisinterval (dalconcentratie) op voorwaarde dat de steady state bereikt is.

Voor digoxine wordt de steady state bereikt na ongeveer 7 dagen en voor fenobarbital na 2 tot 3 weken.

Schildklierhormonen worden best bepaald nadat het lichaam de tijd gehad heeft om zich fysiologisch aan te passen aan de therapie, namelijk na 4 tot 6 weken.

Bromide heeft een zeer lange halfwaardetijd zodat de steady state pas na 2 tot 3 maanden bereikt wordt. Wil men eerder een idee hebben of de dosisbehoefte voor bromide correct is ingeschat, dan kan men een pro-actieve bepaling uitvoeren. Een concentratiebepaling wordt dan uitgevoerd na 1 halfwaardetijd (ongeveer 1 tot anderhalve maand voor bromide). De te verwachten steady state concentraties van bromide zullen dan ongeveer het dubbele zijn van deze gemeten na 1 maand.

Voor theofylline is de steady state zeker na twee dagen al bereikt.

Interpretatie

Eens de serumconcentratie gekend is, kan men nagaan of deze gelegen is tussen de therapeutische minimum- en maximumgrenzen zoals aangegeven door het laboratorium waar de bepaling is gebeurd. Inderdaad deze grenzen kunnen verschillen van laboratorium tot laboratorium. Voortgaande op de uitslag kan men de dosis eventueel verhogen of verlagen of behouden. Men moet er wel rekening mee houden dat de therapeutische grenzen populatieparameters zijn. Voor ongeveer 5 % van de patiënten liggen de therapeutische concentraties hoger of lager dan deze grenzen.

Bovendien moet men de uitslag zien in het licht van de klinische bevindingen. Het uitblijven van aanvallen bij een epilepsie-patiënt met subtherapeutische serumconcentraties van fenobarbital is dus geen indicatie om de therapie stop te zetten. Omgekeerd, als een patiënt goed reageert op een therapie en er zijn geen nevenverschijnselen, dan kan de dosis behouden blijven, zelfs al ligt de serumconcentratie wat hoger dan de maximaal therapeutische.

Het bekomen van een therapeutische serumconcentratie is niet noodzakelijk een garantie dat deze zal blijven aanhouden op lange termijn al verandert men de dosis niet. Veranderingen in de kinetiek van het geneesmiddel die kunnen optreden als gevolg van veranderende fysiologische of pathologische omstandigheden kunnen de serumconcentraties en dus de (toxische) effecten beïnvloeden.

Als de patiënt mettertijd nier- en/of leverinsufficiëntie ontwikkelt, dan kan de klaring van het geneesmiddel dalen en de serumconcentratie stijgen. Fenobarbital kan zijn eigen metabolisme induceren waardoor de klaring mettertijd toeneemt. Daardoor nemen de serumconcentraties af en de dosisbehoefte toe.

Men dient rekening te houden met mogelijke interacties met ander geneesmiddelen zo kunnen interacties de therapeutische serumconcentraties van digoxine stijgen onder invloed van furosemide waardoor ze toxisch kunnen worden.

Besluit

Serumbepalingen zijn nuttig en praktisch toepasbaar in de kleine huisdierenpraktijk voor bepaalde geneesmiddelen zoals digoxine, fenobarbital, thyroïdhormonen, bromide en theofylline. Betrouwbare resultaten kunnen bekomen worden als men enkele voorzorgen in acht neemt. Een bloedstaal wordt genomen in de steady state fase vóór een volgende dosistoediening. Er dient rekening gehouden te worden met de aanwijzingen van het laboratorium dat de concentraties meet. Hetzelfde laboratorium, dat uiteraard moet voldoen aan de kwaliteitsnormen (Good Laboratory Practice, GLP), deelt samen met de uitslag, zijn (eigen) referentiewaarden mee. Bij de interpretatie houdt men niet alleen rekening met de bekomen cijfers maar ook met het geheel van de klinische gegevens. Op die manier kunnen serumbepalingen van geneesmiddelen een hulpmiddel zijn om de individuele optimale dosis te vinden en (erger) intoxicaties te vermijden.

Referentie:

Boothe D.M. *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001