

Klinisch gebruik van de farmacokinetiek van psychofarmaca

door M. J. A. J. M. Hoes, P. J. M. Guelen en T.B. Vree

Inleiding

Geneesmiddelen worden na toediening door een aantal processen over de weefsels en organen verdeeld en daaruit, meestal onveranderd en soms na metabole veranderingen, weer onttrokken. De snelheden waarmee deze processen zich tegelijkertijd voltrekken, zijn voor ieder geneesmiddel verschillend. Ze bepalen de tijd waarin de stoffen in het lichaam verblijven, en dus ook de tijd dat deze stoffen werkzaam kunnen zijn. Deze snelheidsprocessen kunnen in de praktijk op een systematische wijze beschreven worden en dit noemt men farmacokinetiek (Guelen en Van der Kleyn, 1978).

De farmacokinetiek van een geneesmiddel – en dus de mate van werkzaamheid – is sterk afhankelijk van een aantal variabelen, zoals de absorptie van de stof, de stofwisseling ervan en de uitscheiding. Andere factoren kunnen deze variabelen beïnvloeden, zoals variaties in circadiane ritmiek (Reinberg, 1976) of intercurrente ziektes. Op langere termijn worden leeftijdsfactoren belangrijk (Guelen e.a., 1977). Er kunnen evidente species verschillen bestaan (Forrest en Usdin, 1977; Guelen en Van der Kleyn, 1978); daarom zijn farmacokinetische gegevens, ontleend aan dierproeven, niet direct op de mens van toepassing. Ten gevolge van genetische verschillen kunnen er ten slotte binnen het species homo, nog sterke interindividuele verschillen bestaan (Schless e.a., 1975). Om farmacokinetische parameters klinisch op een relevante wijze¹ te kunnen toepassen, moet aan een drietal voorwaarden worden

De eerste auteur is psychiater aan het Bethesda ziekenhuis te Tiel, tevens stafmedewerker aan de Afd. Psychiatrie van het Radboudziekenhuis, Th. Craanenlaan 4, 6500 HB Nijmegen; de tweede en derde auteur zijn verbonden aan de Afd. Klinische Farmacie van het Radboudziekenhuis te Nijmegen. Dit artikel is een bewerking van de voordracht 'Clinical significance of serum-level determinations of psychotherapeutic drugs', die door Hoes is gehouden op het Microsymposion 'Pharmacokinetics of psychopharma' van het Interdisciplinair Genootschap voor Biologische Psychiatrie, 20th Dutch Federation Meetings, Federation of Medical Scientific Societies, Groningen, 18 april 1979, Abstract 178.

voldaan. (1) De farmacokinetiek van het betreffende middel moet bij patiënten voldoende betrouwbaar onderzocht zijn. (2) De klinicus moet beschikken over eenvoudige en adequate methoden om het klinisch effect, dat met het geneesmiddel beoogd wordt, te meten. (3) Uit het farmacokinetisch onderzoek moet een eenvoudige parameter bekend zijn, die in de klinische praktijk goed toepasbaar is.

Voor een aantal geneesmiddelen, zoals antiepileptica, wordt aan deze voorwaarden voldaan. Zo is de kinetiek van vele antiepileptica bij epileptici bestudeerd. Het uitblijven van insulten bij epileptici die een antiepilepticum gebruiken, is een maat voor het klinisch effect van het middel. En de plasmaspiegel en relatieve klaring van antiepileptica zijn een goede farmacokinetische maatstaf, mits ze onder strikte omstandigheden worden bepaald. Er is een statistische relatie vastgesteld tussen een bereik van plasmaspiegels en het klinisch effect van antiepileptica. Op grond hiervan kan de klinicus met vertrouwen zijn therapie instellen en vervolgen (Guelen en Van der Kleyn, 1978).

Bij psychofarmacotherapie van psychiatrische patiënten wordt men herhaaldelijk geconfronteerd met het probleem dat men bij patiënten met eenzelfde ziektebeeld in dezelfde fase toch sterk uiteenlopende doses van een bepaald psychofarmakon nodig heeft om eenzelfde klinisch effect te bereiken. Het kan inderdaad zijn dat verschillende personen voor eenzelfde psychofarmakon grote farmacokinetische verschillen vertonen (Bickel, 1977; Forrest en Usdin, 1977; Van der Kleyn e.a., 1977). Maar ook niet-farmacokinetische variabelen, zoals onderlinge verschillen in gevoeligheid, zouden het verschil in benodigde dosis kunnen verklaren. De vraag is dan of er voor het farmacotherapeutisch effect van psychofarmaca een farmacokinetische maatstaf bestaat. In ieder geval kent het farmacokinetisch onderzoek van psychofarmaca een aantal speciale problemen.

Problemen voor de farmacokinetiek van psychofarmaca

Het eerste probleem dat men tegenkomt bij de farmacokinetiek van psychofarmaca is van technische aard. Bij een klinisch adequate dosering zijn de plasmaspiegels van psychofarmaca meestal zo laag dat ze onder de bepalingsgrens van de meetapparatuur vallen; dit zijn gaschromatografie, hoge druk vloeistofchromatografie, radioimmunoassay of massafragmentografie (Alfredsson e.a., 1978; Burrows e.a., 1978). Het resultaat van metingen dicht bij de bepalingsgrens van apparatuur is onbetrouwbaar.

Het tweede probleem is biologisch van aard. Psychofarmaca zijn in plasma voor 70-98% aan eiwit gebonden; het overige percentage is vrij in het plasma aanwezig en slechts deze fractie is farmacologisch en dus therapeutisch actief (Bickel, 1977; Forrest en Usdin, 1977; Forsman, 1977). Met de gebruikelijke meettechnieken bepaalt men echter de totale plasmaconcentratie. Het vergt speciale apparatuur om de vrije fractie te isoleren en slechts weinig

laboratoria ter wereld zijn hiertoe in staat. Verder kunnen andere farmaca of lichaamseigen stoffen, zoals het cholesterol, met de eiwitbinding van psychofarmaca interfereren (Guelen en Van der Kleyn, 1978).

Ten derde zijn er farmacologische problemen, vanwege de tijd die psychofarmaca nodig hebben om een optimaal effect te bereiken. Voor antidepressiva en neuroleptica is dit 3 à 4 weken (Van Praag, 1977). Bij constante dosering van een geneesmiddel wordt farmacokinetisch een evenwicht (steady-state) bereikt na 4 tot 5 maal de halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van dat middel. Voor de meeste psychofarmaca is de $t_{1/2}$ van de uitscheidingsfase circa 24-36 uur, zodat één week na de start van psychofarmacotherapie de steady-state toestand wordt bereikt. Dit is beduidend korter dan de farmacologische inwerktijd van 3 à 4 weken.

Het vierde probleem is dat in het lichaam uit psychofarmaca metabolieten gevormd kunnen worden, die psychofarmacologisch actief zijn. Deze kunnen in dezelfde zin werkzaam zijn als de oorspronkelijke stof. Zo is desmethyylimipramine de metaboliet van imipramine en nortriptyline de metaboliet van amitriptyline. Beide metabolieten zijn evenals de moederstoffen antidepressief werkzaam, maar hebben meer activerende eigenschappen (Bickel, 1977; Ziegler e.a., 1976). Voor metabolieten van andere psychofarmaca is het psychofarmacotherapeutisch effect vaak niet bekend, hoewel de stoffen in dierexperimenten wel psychofarmacologisch actief blijken. Zo zijn van het chloorpromazine tientallen metabolieten bekend. Vele zijn psychofarmacologisch actief, met name de 7-hydroxy-metaboliet (Alfredsson e.a., 1976; Forrest en Usdin, 1977). Het haloperidol vormt geen actieve metabolieten (Forsman, 1977); benzodiazepines vormen echter wel metabolieten met overeenkomstige psychofarmacologische activiteit. Zo is het oxazepam een metaboliet van diazepam, chlooroxazepaat, temazepam en chloordiazepoxide (Van der Kleyn, 1977). Voor het desmethyldiazepam, metaboliet van diazepam, temazepam, chloordiazepoxide en chlooroxazepaat is echter een specifiek stemmingsverlagend effect aangetoond, waardoor het zich van een moederstof als diazepam onderscheid (Dasberg, 1975; Dasberg e.a., 1973). De metabolieten kunnen dus een verschillende bijdrage aan het totale therapeutische effect leveren vergeleken met de oorspronkelijke stof. Het vijfde probleem betreft de sterke onderlinge verschillen in metabolisme, die voor neuroleptica (Davis e.a., 1978) en tricyclische antidepressiva (Bickel, 1977) gevonden zijn.

Het is op grond van het vierde en vijfde probleem dat men in moeilijkheden komt als men een plasmaspiegel van een psychofarmakon wil laten correleren met een klinische maatstaf. Dit kan bijv. verklaren waarom er nooit enige correlatie tussen de plasmaspiegel en het antipsychotisch effect van chloorpromazine is vastgesteld (Davis e.a., 1978).

Het zesde probleem is dat factoren zoals geslacht, ras, leeftijd, stofwisseling, rook- en levensgewoontes de kinetiek van psychofarmaca kunnen beïnvloeden (Nies e.a., 1977; Ziegler en Biggs,

1977). Hierop is nog onvoldoende onderzoek verricht. Men zal de uitkomsten van farmacokinetisch onderzoek van psychofarmaca dus niet mogen generaliseren, en dit farmacokinetisch onderzoek zal bij zeer homogene groepen patiënten verricht dienen te worden.

Het zevende en laatste probleem dat besproken wordt betreft de klinisch-psychiatrische maatstaf waarmee bijv. een plasmaspiegel zou moeten correleren. Bij antiepileptica is dit duidelijk, wanneer men het uitblijven van insulten als maatstaf neemt. Het optreden van een insult is een paroxysmaal gebeuren; de psychopathologie van psychiatrische aandoeningen, zoals depressie of psychose, is echter een rijk geschakeerd geheel. Men kan het effect van psychofarmaca op de psychopathologie kwalitatief benaderen door doel-symptomen (target symptoms) te kiezen en het effect van psychofarmaca daarop na te gaan. Kwantificering van het effect van psychofarmaca wordt verricht door het gebruik van systematische scoring van een aantal klinische parameters van een psychiatrische aandoening, en door het gebruik van zogenaamde rating scales; deze moeten dan wel een goed gewogen gemiddelde van de diverse aspecten van het klinische beeld bevatten (Berger, 1978). Zelfs wanneer deze moeilijkheid is opgelost, blijft nog het probleem van het verloop van een depressie of psychose. De plasmaspiegel van een farmacon wordt gehanteerd als afspiegeling van de concentratie van de stof aan een biologische receptor. Zeker de antipsychotica en antidepressiva zijn via specifieke receptoren werkzaam (Van Praag, 1977). Er zijn echter aanwijzingen dat de gevoeligheid van deze receptoren in het verloop van een depressie of psychose verandert (Bunney e.a., 1977). Klinisch betekent dit dat men de dosis van het psychofarmacon in het verloop van een depressie of psychose zou moeten wijzigen, en dat er in zo'n geval geen uniforme farmacokinetische maat voor het antidepressief of antipsychotisch effect van een middel gegeven kan worden. Met andere woorden: bij farmacokinetisch onderzoek van psychofarmaca dient men steeds de fase van de aandoeningen mede in de overwegingen te betrekken.

Op grond van de bovenstaande problemen is het vooralsnog twijfelachtig of men er ooit in zal slagen eenzelfde simpele correlatie tussen klinisch effect en plasmaspiegel van een psychofarmacon te vinden, zoals dat voor sommige andere geneesmiddelen wel gelukt is.

Mogelijkheden voor de farmacokinetiek van psychofarmaca

Voor psychofarma gelden dezelfde farmacokinetische principes als voor andere farmaca, maar de klinische toepassing ervan is in de regel beperkt, en kan dit ook blijven. Er zijn echter enkele uitzonderingen.

De eerste uitzondering betreft het lithium ion. Er is een farmacokinetische relatie tussen plasmaspiegel en antimaniacisch of profylactisch effect bij maniën of recidiverende depressies. Men heeft een

goede bepalingsmethode voor lithium, de plasmaspiegel van het ion is voldoende hoog, als ion is het lithium volledig wateroplosbaar en niet eiwitgebonden, en het klinisch effect is makkelijk waarneembaar en kwantificeerbaar.

Een tweede uitzondering betreft het gamma-hydroxyboterzuur. Ook hiervoor is de bepalingsmethodiek gevoelig genoeg, de plasmaspiegels ervan zijn voldoende hoog en het hypnotisch effect is goed kwantificeerbaar. Aldus kan men bij circumscripte groepen patiënten een precieze dosis voor het slaapeffect aangeven (Hoes e.a., 1978, 1980). Het gamma-hydroxyboterzuur vormt geen actieve metabolieten, maar wordt direct in water en koolzuur omgezet.

Voor sommige andere psychofarmaca kan men slechts een zeker bereik van werkzame plasmaspiegels aangeven. Voor sommige fenothiazines heeft men aldus enige correlatie gevonden tussen een ondergrens van de plasmaspiegel en het optreden van het anti-psychotisch effect, en wordt vanaf een bovengrens van plasma- of liquor-spiegels een toeneming van bijwerkingingen aangegeven, zonder toeneming van het therapeutisch effect (Davis e.a., 1978; Wode-Helgodt e.a., 1978). Dit therapeutisch bereik van plasmaspiegels is echter zeer wijd. Voor de antidepressiva amitriptyline en nortriptyline geeft men een plasmaspiegel-bereik van 80-200 $\mu\text{g/L}$ aan als noodzakelijk voor het optreden van antidepressief effect (Montgomery e.a., 1979; Ziegler e.a., 1976). Onder de ondergrens wordt geen antidepressief effect beschreven, en boven de bovengrens nemen de bijwerkingingen toe en neemt het antidepressief effect af.

De invloed van de leeftijdsfactor is bij haloperidol vastgesteld. De klinisch effectieve plasmaspiegels lopen bij toenemende leeftijd terug van 10 naar 4 $\mu\text{g/L}$ (Forsman en Öhman, 1979).

Bij de huidige stand van farmacokinetisch onderzoek, kan men op vragen naar dosis, dosisinterval en individuele therapiecontrole een klinisch relevant antwoord geven voor een aantal psychofarmaca.

Vraag 1: Welke dosis moet worden gekozen om een therapeutisch effect te kunnen verwachten zonder dat er intoxicatieverschijnselen optreden? – Deze vraag kan voor het hypnotisch effect van gamma-hydroxyboterzuur beantwoord worden met 75-100 mg/kg. Boven de 100 mg/kg treden er intoxicatieverschijnselen op bij toediening van dit middel aan gezonde personen. Bij lithium is het al veel moeilijker om op voorhand een therapeutische dosering aan te geven. Wel kan men hier op geleide van de plasmaspiegel-bepaling een correctie op de dosis aanbrengen zodat deze op circa 10 uur na de laatste inname tussen de 0,8-1,2 mmol/L komt te liggen. Bij neuroleptica is het niet mogelijk op voorhand een werkzame dosering te voorspellen op grond van farmacokinetische gegevens, en gezien de wijdte van het plasmaspiegel-bereik, dat als effectief wordt opgegeven, is correctie achteraf op grond van plasmaspie-

gels niet zinvol. Bij antidepressiva kan men ook op voorhand geen preciese dosering aangeven, waarbij een antidepressief effect verwacht mag worden. Wel is daar na het bereiken van de farmacokinetische evenwichtstoestand (één week) en nog voor de ont-plooiing van het antidepressieve effect al een correctie op de dosering mogelijk, aan de hand van plasmaspiegel-bepalingen. Bij middelen als anxiolytica en de meeste hypnotica is de predictie van een precieze dosis niet mogelijk; effectieve plasmaspiegels zijn niet bekend en de wenselijkheid van een acuut effect noodzaakt tot het varen op uitsluitend klinische ervaringen.

Intoxicatieverschijnselen kunnen op grond van de dosis niet direct voorspeld worden. Zij treden op bij doseringen van gamma-hydroxyboterzuur boven de 100 mg/kg, bij nuchtere plasmaspiegels van lithium boven de 1,2 mmol/L en bij plasmaspiegels van triptylines boven de 200 μ g/L. Voor de overige psychofarmaca zijn geen precieze farmacokinetische gegevens bekend, die zulk een correctie achteraf zelfs maar mogelijk zouden maken.

Vraag 2: Met welk dosisinterval dient een middel te worden gebruikt om een zo gelijkmatig effect te verkrijgen? – In farmacokinetische termen betekent dit: hoe houdt men fluctuaties in de steady-state toestand zo gelijkmatig mogelijk. Het tijdstip van de volgende gift is afhankelijk van de eliminate-snelheid van het betreffende middel. Deze tijdscurve is voor de meeste psychofarmaca goed onderzocht en deze farmacokinetische gegevens worden toegepast bij de aanbevelingen over doseringsfrequentie. Aldus behoudt men een therapeutisch werkzame plasmaspiegel zonder dat er intoxicatieverschijnselen optreden wanneer men lithium drie-maal daags doseert (Guelen e.a., 1978). Voor de fenothiazine- en thioxantheen-neuroleptica varieert deze frequentie tussen 2-4 maal daags, voor haloperidol volstaat twee maal daags toedienen en voor pimozide éénmaal daags (Muller, 1978; Hoes, 1980). Voor antidepressiva gelden overeenkomstige overwegingen (Muller, 1978). Men kan op grond van farmacokinetische overwegingen bezwaar maken tegen de gepropageerde éénmaal daagse dosering van antidepressiva. Bijwerkingen zijn farmacologische effecten of intoxicatie-fenomenen. Deze nemen toe met stijgende plasmaspiegels. Een éénmaal daagse dosering zal tot de hoogste pieken in plasmaspiegels leiden, en dus de grootste kans op bijwerkingen geven (Mielke, 1976).

Vraag 3: Hoe controleert men de onderhoudstherapie met psychofarmaca? – In het algemeen kan men zeggen dat slechts bij lithium en sommige antidepressiva op grond van plasmaspiegel-bepaling een controle mogelijk is voor de patiënten als groep. Voor de andere psychofarmaca zijn geen werkzame plasmaspiegel-bereiken bekend. Wel zou men bij een individuele patiënt de plasmaspiegel van een psychofarmakon, tijdens een klinisch goede periode bepaald, als maat voor verdere farmacokinetische controle kunnen nemen. Verandert de klinische toestand, dan kan een herhaling

van de bepaling inzicht verschaffen of farmacokinetische veranderingen aan de nieuwe klinische toestand ten grondslag kunnen liggen. Deze vorm van farmacokinetische therapiecontrole is voor een aantal psychofarmaca denkbaar, al zullen de meeste laboratoria op de bepalingmethode niet ingesteld zijn.

Conclusie

In het algemeen heeft de farmacokinetiek van psychofarmaca nog niet het stadium bereikt dat er een voorspellende of controlerende functie op het therapeutisch effect van psychofarmaca mee kan worden uitgeoefend. De invloed van vele factoren op deze kinetiek behoeft nog verdere studie. Wel zijn er reeds enkele klinische toepassingen van farmacokinetiek van psychofarmaca.

Literatuur

- Alfredsson, G., B. Wode-Helgodt en G. Sedvall (1976), A mass fragmentographic method for the determination of chlorpromazine and two of its active metabolites in human plasma and CSF. *Psychopharmacology*, 48, 123-131.
- Berger, F. M. (1978), Introduction: the aims and achievements of psychopharmacology. In: W. G. Clark en J. Del Giudice (Eds.), *Principles of psychopharmacology*. London, Acad. Press, 1-9.
- Bickel, M. H. (1977), Imipramine series. In: E. Usdin en I. S. Forrest (Eds.), *Psychotherapeutic drugs*. New York, Marcel Dekker, 1131-1172.
- Bunney, W. E., R. M. Post, A. E. Andersen, e.a. (1977), A neuronal receptor sensitivity mechanism in affective illness (a review of evidence). *Commun. Psychopharmacol.*, 1, 393-405.
- Burrows, G. D., B. Davies, K. P. Maguire, e.a. (1978), Interlaboratory comparison of nortriptyline levels. *Biochem. Med.*, 20, 125-127.
- Dasberg, H. H., E. van der Kleyn, P. J. M. Guelen, e.a. (1973), Plasma concentrations of diazepam and of its metabolite N-desmethyldiazepam in relation to anxiolytic effect. *Clin. Pharmacol. & Ther.*, 15, 473-483.
- Dasberg, H. H. (1975), Effects and plasma levels of N-desmethyldiazepam after oral administration in normal volunteers. *Psychopharmacologia*, 43, 191-198.
- Davis, J. M., S. Erickson en H. Dekirmenjian (1978), Plasma levels of antipsychotic drugs and clinical response. In: M. A. Lipton, A. DiMascio en K. F. Killam (Eds.), *Psychopharmacology, a generation of progress*. New York, Raven Press, 905-915.
- Forest, I. S. en E. Usdin (1977), Phenothiazines with aliphatic side chain. In: *ibidem als Bickel*, 699-753.
- Forsman, A. (1977), *Individual differences in clinical response to an antipsychotic drug*. Göteborg, Thesis.
- Forsman, A. en R. Öhman (1979), Interindividual variation of clinical response to haloperidol. In: J. Obiols, C. Ballus, E. Gonzales Monclus e.a. (Eds.), *Biological Psychiatry today*. Amsterdam, Elsevier, 945-953.
- Guelen, P. J. M., M. J. A. J. M. Hoes, E. van der Kleyn, e.a. (1977), Optimum dosis calculation of antiepileptic drugs in children. An assessment of the standard rules In: J. Gardner (Ed.), *Antiepileptic drug monitoring*. Kent, Towerbridge, Pittman, 274-281.
- Guelen, P. J. M., G. F. Blom en M. J. A. J. M. Hoes (1978), Bepaling van

- geneesmiddelen in speeksel. *Bull. coördin. comm. bioch. onderz. psychiat. zkh. NZR*, 78-2, 29-37.
- Guelen, P. J. M. en E. van der Kleyn (1978), *Rational antiepileptic drug therapy*. Amsterdam, North Holland.
- Hoes, M. J. A. J. M., T. B. Vree en P. J. M. Guelen (1978), Enhanced plasma concentrations of gamma-hydroxybutyric acid in alcoholics. *Brit. J. Addict*, 73, 423-424.
- Hoes, M. J. A. J. M., T. B. Vree en P. J. M. Guelen (1980), Gamma-hydroxybutyric acid as hypnotic. A clinical and pharmacokinetic study. *Encéphale*, in druk.
- Hoes, M. J. A. J. M. (1980), Neuroleptica: hun indicaties, beperkingen en gevaren. *Ned. T. Geneesk.*, in druk.
- Mielke, D. H. (1976), Adverse reactions of thymoleptics. In: D. M. Gallant en G. M. Simpson (Eds.), *Depression: behavioral, biochemical, diagnostic and treatment concepts*. London, Spectrum, 273-309.
- Montgomery, S. A., R. McAuley, S. J. Rani, e.a. (1979), High levels of amitriptyline and clinical response. In: *Ibidem als Forsman en Öhman*, 980-990.
- Muller, B. (1978), *Psychofarmacaklapper*. Den Haag.
- Nies, A., D. S. Robinson, M. Friedman, e.a. (1977), Relationship between age and tricyclic antidepressant plasma levels. *Am. J. Psychiat.*, 134, 790-793.
- Reinberg, A. (1976), Advances in human chronopharmacology. *Chronobiologia*, 3, 151-167.
- Schless, A. P., A. Frazer, J. Mendels, e.a. (1975), Genetic determinations of lithium ion metabolism. *Arch. Gen. Psychiat.*, 32, 337-340.
- Kleyn, E. van der, T. B. Vree en P. J. M. Guelen (1977), 7-chloro-1, 4-benzodiazepines: diazepam, desmethyldiazepam, oxydiazepam, oxazepam and chloordiazepoxide. In: *ibidem als Bickel*, 997-1037.
- Praag, H. M. van (1977), *Psychofarmaca*. Assen, Van Gorcum.
- Wode-Helgodt, B., S. Borg, B. Fyrö, e.a. (1978), Clinical effects and drug concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in psychotic patients treated with fixed doses of chlorpromazine. *Acta psychiat. scand.*, 58, 149-173.
- Ziegler, V. E., P. J. Clayton, J. R. Taylor, e.a. (1976), Nortriptyline plasma levels and therapeutic response. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 20, 458-463.
- Ziegler, V. E. en J. T. Biggs (1977), Tricyclic plasma levels. Effect of age, race, sex and smoking. *JAMA*, 238, 2167-2169.