**Verdeling over het lichaam**

Na de resorptie komt het geneesmiddel in de circulatie. Over bloedbaan en weefsel vindt verdeling plaats (distributie), waarna het middel wordt verwerkt in de lever (metabolisering) en weer wordt uitgescheiden via de lever in de gal en via de nieren in de urine (eliminatie). Normaliter zal het in de circulatie opgenomen middel zich homogeen over het lichaam verspreiden. Een hoge centrale concentratie (in de circulatie) betekent ook een hoge perifere concentratie (in het weefsel en de cellen). Tussen circulatie en weefsel vindt meestal een gelijkmatige verdeling van het middel plaats, maar dat is lang niet altijd het geval. Sommige stoffen binden zich heel sterk (dus in hoge concentratie) aan het eiwit albumine, bijvoorbeeld tolbutamide. Andere stoffen binden zich sterk aan weefsel, zoals digoxine aan spierweefsel.

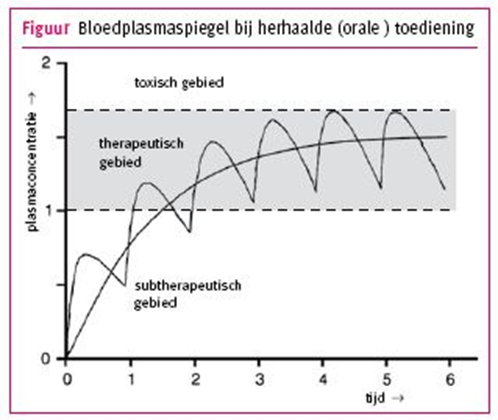
**Afname van de concentratie**

Tijdens de distributie neemt de concentratie van het middel af door eliminatie – ook wel klaring genoemd– via nieren en lever. De concentratie van de stof in het plasma kan dus dalen door diffusie naar de weefsels, maar ook via nieren, lever/gal, huid, longen en speeksel. De omvang van deze klaring is uit te drukken in milliliter plasma die per tijdseenheid wordt ‘afgenomen’ van het geneesmiddel. In de lever ondergaan stoffen een zodanige chemische verandering dat ze onwerkzaam worden, of een andere werking of bijwerking krijgen. De nieren scheiden alleen stoffen uit die goed wateroplosbaar zijn. Soms helpt de lever een handje door via metabolisering stoffen wateroplosbaar te maken. Ook kan een door de lever via de galwegen uitgescheiden middel weer via het maagdarmkanaal worden geresorbeerd en via de zogenaamde enterohepatische kringloop opnieuw actief worden. Geneesmiddelen waarbij dat speelt zijn langer werkzaam. De mate van klaring wordt ook wel uitgedrukt met de eenheid T½ el , ofwel de tijd die het lichaam nodig heeft om de plasmaspiegel te halveren via eliminatie, uitgaande van een resorptie die op nul wordt gesteld.

**Informatie via plasmaspiegel**

Het is heel goed mogelijk de plasmaspiegel van een geneesmiddel te meten en zo krijgen we informatie over een groot aantal kenmerken van het middel. Die staan in het Farmacotherapeutisch Kompas (www. fk.cvz.nl) vermeld bij elk middel. Daarmee kan de voorschrijvend arts rekening houden bij zijn farmacotherapie. Onderstaand worden enkele van deze begrippen uitgelegd aan de hand van de dagelijkse gang van zaken bij de prescriptie.

* A. Snelheid van opname: de tijd die nodig is om een maximale concentratie (Tmax) te bereiken.
* B. Onderhoudsdosering:
  + - Hoeveel doses en welke intervalgegevens zijn nodig om een constant werkzame concentratie te bereiken (a steady state)?
    - Wat is de therapeutische breedte van het middel? Het gaat hier om het verschil in de hoeveelheid geneesmiddel benodigd voor een therapeutisch en een toxisch effect (zie figuur).
* C. Staken van middel: hoe lang duurt het na het staken van een middel tot de concentratie met 50% is gedaald (T½ el)?

****

**Wat moet wanneer?**

Bij de start van een middel is het van belang dat het middel een plasmaconcentratie bereikt die in elk geval de ondergrens van de therapeutische breedte overstijgt. Soms is een hoge dosering vereist bij een lange halfwaardetijd of bij een ziekte die een snelle behandeling vereist. Bijvoorbeeld een stootkuur prednison bij astma of digoxine bij een hartritmestoornis. Soms is juist voorzichtig insluipen gewenst om bijwerkingen te vermijden bij een smalle therapeutische breedte.Bij de onderhoudsdosering streef je naar een constante concentratie en actieradius binnen de therapeutische breedte. Dat bereik je door een aantal doses met een gelijk interval te geven zodat de steady state (zie figuur) wordt bereikt. Daarbij moeten de toppen en dalen wel steeds binnen de therapeutische breedte liggen. Het kan noodzakelijk zijn om zo nu en dan de plasmaspiegel te bepalen als de therapeutische breedte erg smal is en de bijwerkingen ernstig (bijvoorbeeld bij digoxine). Soms ook kan door interactie met andere geneesmiddelen een probleem ontstaan. Denk bijvoorbeeld aan het verhogen van insuline bij een patiënt met diabetes mellitus die wegens COPD tijdelijk corticosteroïden krijgt voorgeschreven.Bij het stoppen van een geneesmiddel is het belangrijk te weten hoe lang het duurt voordat 50% van het middel is geklaard (T½ el) . Dat is vooral van belang bij intoxicaties, maar ook om te berekenen wanneer onthoudingsverschijnselen kunnen optreden. Denk bijvoorbeeld aan cold turkey na het staken van opiaten.

**Contextuele factoren**

Tot dusver gingen we uit van gezonde volwassen personen die geen geneesmiddelen gebruiken en die een normale lever- en nierfunctie hebben. Maar juist bij patiënten met chronische ziekten en bij risicopatiënten moet rekening worden gehouden met complicerende factoren:

* hoge leeftijd;
* comorbiditeit;
* gebruik van andere geneesmiddelen;
* gestoorde nier- en/of leverfunctie.

Het is dus van groot belang het Farmacotherapeutisch Kompas zeer frequent te raadplegen, niet alleen met het oog op de boven besproken farmacokinetiek, maar ook bij nieuwe klachten. Vraag je bij klachten altijd eerst af of deze een bijwerking kunnen zijn van een geneesmiddel en zoek dat op in het Farmacotherapeutisch Kompas. Je zult soms onvermoede bijwerkingen vinden! Verlaging van de dosering zou kunnen betekenen dat de plasmaconcentratie weer beneden de bovengrens van de therapeutische breedte komt te liggen. Daardoor kunnen de klachten van de bijwerkingen afnemen of zelfs verdwijnen. Ook interacties met bestaande middelen en contraindicaties vanwege comorbiditeit staan in het Farmacotherapeutisch Kompas vermeld.

Bron: tijdschrift voor praktijkondersteuners