



Toxicologie behandelinformatie

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

THEOFYLLINE

Algemeen

Theofylline (1,3-dimethylxanthine) behoort tot de xanthinderivaten en werkt bronchusverwijdend door relaxatie van de gladde spieren in de luchtwegen (mogelijk door remming van het enzym fosfodiësterase). Het heeft daarnaast een stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel (ademhalingscentrum), een positief inotrope, positief chronotrope, zwak diuretische en vaatverwijdende werking. Theofyllinepreparaten zijn bij astma en COPD geen middelen van eerste keus vanwege de geringe therapeutische breedte.

Preparaten:

Theofylline klysma's (10-50 mg/ml), Theolair tablet met gereguleerde afgifte 175, 250 en 350 mg, theofylline infusievloeistof (diverse sterktes); aminofylline infusievloeistof (diverse sterktes).

Synoniemen

Aminofylline (theofylline + ethyleendiamine)

Toxische dosis

De toxische dosis toont grote inter-individuele variatie. Toxische effecten kunnen al optreden bij een dosis van 10-15 mg/kg; inname van 10-voudige dagdosis kan tot levensbedreigende effecten leiden.

Kinetiek

Absorptie

De biologische beschikbaarheid na orale toediening bedraagt 80-100%. T_{max} voor de tablet met gereguleerde afgifte wordt bereikt na 4-6 uur. Secundaire pieken in het kinetische profiel kunnen het gevolg zijn van bezoar vorming (=samenklontering van tabletten in maag-darm kanaal).

V_d

Het verdelingsvolume bedraagt 0,4 - 0,7 l/kg

eiwitbinding

De eiwitbinding bedraagt 53 - 72%.

eliminatie

Theofylline wordt voor 90% in de lever gemetaboliseerd door het CYP1A2. Een klein gedeelte wordt gemetaboliseerd tot coffeïne. Bij neonaten tot 3 maanden cumuleert de metaboliet coffeïne vanwege de verlengde eliminatiehalfwaardetijd van coffeïne bij deze kinderen. Ong. 8-12% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine.

Diverse factoren beïnvloeden de metabole klaring. Door interactie met een groot aantal geneesmiddelen kan het levermetabolisme worden versneld of geremd. Roken versnelt het metabolisme aanzienlijk. Bij leverfunctiestoornissen, hartfalen, ernstige bronchusobstructie en acute virale infecties kan de metabole klaring verlaagd zijn. Ook bij ouderen is de klaring afgenomen. Pasgeborenen hebben een zeer geringe metabole klaring, die in de eerste levensmaanden snel toeneemt met de leverrijping.



Toxicologie behandelinformatie

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
 Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Halfwaardetijd

Er bestaat een grote inter-individuele variatie in de eliminatiehalfwaardetijd. De eliminatie raakt verzadigd bij concentraties boven de 20 mg/l wat resulteert in 0^e orde kinetiek, wat resulteert in een lang aanhoudend effect)

Leeftijd	T _{1/2} theofylline (therap. spiegels)
pasgeborene	17-30 uur
1-12 maanden	7-14 uur
1-9 jaar	3-4 uur
kind > 9 jaar	3-7 uur
volwassene, niet-roker	7-9 uur
volwassene, roker	4-5 uur
oudere	9 uur

Tabel 1: halfwaardetijd theofylline versus leeftijd

Klinisch beeld

Bij een acute intoxicatie pieken de meeste effecten binnen 12 uur waarna ze langzaam wegebben. Bij langer durende (toename van) effecten dient men verdacht te zijn op bezoar vorming van waaruit langdurige afgifte kan plaats vinden.

Cardiovasculair

Sinus tachycardie, supraventriculaire tachycardie kunnen optreden bij spiegel > 30 mg/l, soms echter al bij lagere spiegels), atrium fibrilleren en premature ventriculaire contracties. Ventriculaire tachycardie, fibrilleren en hartstilstand treden meestal pas op bij spiegels > 100 mg/l. Aanvankelijk ~~Tevens~~ hypertensie, later ~~-en bij ernstige aritmien secundair~~ hypotensie.

Gastrointestinaal

Misselijkheid, (bloed)braken (soms persisterend), pijn

Hematologisch

Leukocytose

Neurologisch

Tremor, agitatie. Insulten soms al vanaf bij spiegels > 30 mg/l.

Endocrien, elektrolyten

Hypokaliaemie, hypomagnesiemie, hypo/hypercalciemie, hypofosfatemie, metabole acidose, hyperglykemie.

Overig

Rhabdomyolyse met als gevolg mogelijk acuut nierfalen

Differentiaaldiagnose

Coffeïne, cocaïne, amfetaminen, efedrine (tachycardie, agitatie).

Bloedspiegelbepaling

Bloedspiegelbepalingen zijn geïndiceerd om de ernst van de intoxicatie vast te stellen en serieel om de effectiviteit/duur van eliminatieversnelling te monitoren.



Toxicologie behandelinformatie

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
 Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Kwantitatief

medium: serum (afhankelijk van de methode 0,5 - 2 ml)
 methode: HPLC, immunoassay
 duur: 0,5 - 1 uur
 therapeutische spiegel: 5-15 mg/l
 toxische spiegel: > 20 mg/l l; levensbedreigend > 100 mg/l

Overige diagnostiek

Bloedgasen, elektrolyten, nierfunctie, eventueel endoscopie om bezwaar te detecteren/verwijderen.
 ECG-monitoring (bij ernstige intoxicatie continu)

Therapie

Opname op IC in ieder geval vanaf spiegel van > 30 mg/l, CAVE oplopen spiegel bij retard preparaten

1. Absorptievermindering

- Maagspoelen: alleen indien binnen 1 uur na ingestie of indien preparaten met vertraagde afgifte zijn ingenomen.
- Actieve kool in combinatie met laxans: herhaald toedienen vanwege het onderbreken van de entero-hepatische kringloop en darmdialyse.
- Totale darmlavage: dient altijd overwogen te worden bij inname van hoge dosis van preparaten met vertraagde afgifte, zelfs indien er nog geen symptomen waarneembaar zijn
- Eventueel endoscopisch verwijderen bezoar

2. Eliminatieversnelling

Hemodialyse is behandeling van keuze. Hemoperfusie is iets effectiever maar heeft meer bijwerkingen.

Hemodialyse heeft het als bijkomend voordeel dat hierbij eventueel aanwezige elektrolytstoornissen gecorrigeerd kunnen worden.

Indicaties:

- Bij hemodynamische problemen en insulsten - (niet voldoende reagerend op vloeistof- en vasopressoren therapie) bij een theofylline spiegel > 80 - 100 mg/l,
- stijgende spiegel (> 60-80 mg/l) indien geen klinische effecten ondanks herhaald actieve kool.

NB.: Hemoperfusie (extractie ratio's van 0.6 tot 0.9) is de meest effectieve manier van eliminatieversnelling gevolgd door conventionele hemodialyse (extractie ratio circa 0.5) en CAVH(D)/CVVH(D). Bij hemoperfusie kan het nodig zijn na enkele uren wegens verzadiging de kolom te vervangen (op geleide van seriële spiegelbepalingen; elke 2 uur).

3. Symptoombestrijding

Ernstig braken: serotonine-antagonist i.v. (granisetron, ondansetron, tropisetron).

Insulsten: diazepam (zie tabel 2); indien niet effectief dan algemene anesthesie (bijv.: midazolam, propofol (maar niet bij hypotensie).

Hypotensie: toediening van vocht is eerste keus bij hypotensie, colloïden en/of crystalloïden.

Supraventriculaire tachycardiën: Bèta blokkers; (zoals esmolol) of calcium-antagonist.



Toxicologie behandelinformatie

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Ventriculaire tachycardiën: cardioversie (eventueel bij hemodynamisch stabiele patiënten lidocaïne).

Elektrolytstoornissen corrigeren.

4. Overig

Continu ECG monitoring bij verdenking op ernstige intoxicatie.

Doseerschema

Tabel 2. Doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	Evt. om de 6 uur 20 g
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natriumsulfaat	> 12	30 g	Concentratie drank 1 g = 10 ml
	< 12	1 g per levensjaar	
Diazepam	> 16	0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max. 20 mg/dag)	Maximaal 5 mg/min evt. om de 4 uur
	5 - 16	0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max. 10 mg/dag)	
	< 5	0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max. 5 mg/dag)	
vasopressoren	volwassenen	Bijv. i.v.: dopamine 10 µg/kg/min, (nor-)epinefrine 15 µg/kg/min fenylefrine: 2 µg/kg/min	Op geleide effect
propranolol	volwassenen	i.v.: 1 mg per keer; tot 10 mg	Antagoneert ook door beta-receptor blokkade geïnduceerde hypotensie. Cave: negatief inotrope effect.
esmolol	volwassenen	bolus 500 µg/kg gevolgd door continu infusie 50 µg/kg	Antagoneert ook door beta-receptor blokkade geïnduceerde hypotensie. Cave: negatief inotrope effect.
ondansetron	Volwassenen	4-8 mg (zonodig herhalen na 4- 6 uur)	
	2 - 12	100 µg/kg (zonodig herhalen na 6-8 uur)	

heeft opmaak toegepast: Engels (Verenigde Staten)

heeft opmaak toegepast: Engels (Verenigde Staten)

heeft opmaak toegepast: Engels (Verenigde Staten)

Auteurs



Toxicologie behandelinformatie

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Dr. R.J.E. Grouls, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven

Dr. A.J.G.H. Bindels, internist-intensivist, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven

Dr. A.N. Roos, internist-intensivist, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven

Literatuur

1. Lesko LJ. Dose-dependent elimination kinetics of theophylline. *Clin Pharmacokinetics* 1979;4:449-459.
2. Hendeles L, Weinberger M. Theophylline: a state of the art review. *Pharmacotherapy* 1983; 3:2-44.
3. Mungall DE, et al. Individualizing theophylline therapy: the impact of a clinical pharmacotherapeutics on patient outcome: *Ther Drug Monit* 1983; 5:95-101.
4. Lynn KL, Buttimore AL, Begg EJ, Gordon GS. Treatment of theophylline poisoning with haemoperfusion. *N Z Med J.* 1988; 101:4-5.
5. Amitai Y, Yeung AC, Moye J, Lovejoy FH Jr. Repetitive oral activated charcoal and control of emesis in severe theophylline toxicity. *Ann Intern Med.* 1986; 105:386-7

Bijlagen

geen

Revisie

Versie 1: 06-03-2010

versie 2: maart 2013: Bloedspiegelbepaling aangepast