

Theofylline

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	1
Toxische dosis	2
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek	2
Klinisch beeld.....	4
Differentiaal diagnose	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	5
Therapie.....	5
Auteurs	6
Literatuur.....	7
Bijlagen	7
Revisie	7

Algemeen

Theofylline (1,3-dimethylxanthine) behoort tot de xanthinederivaten 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. Tevens wordt theofylline ingezet te preventie van nierfalen bij asfyxie bij neonaten.

Preparaten

Theofylline klysma's (10,30 ,50 mg/ml), Theolair tablet met gereguleerde afgifte 175, 250 en 350 mg, theofylline infusievloeistof (diverse sterktes); aminofylline infusievloeistof (diverse sterktes).
Tevens is theofylline beschreven als illegaal bestanddeel in afslankmiddelen¹

Synoniemen

TOXICOLOGIE.ORG

Aminofylline (theofylline + ethyleendiamine)
Aminophyllinum-INN

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.

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

De biologische beschikbaarheid na orale toediening bedraagt 60-100%. T_{max} voor de tablet met gereguleerde afgifte wordt bij enkelvoudige toediening bereikt na 4-12 uur. Secondaire pieken in het kinetische profiel kunnen het gevolg zijn van bezoar vorming (=samenklontering van tabletten in maag-darm kanaal).

De biologische beschikbaarheid na rectale toediening van klysma's bedraagt 80-90%,

V_d

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

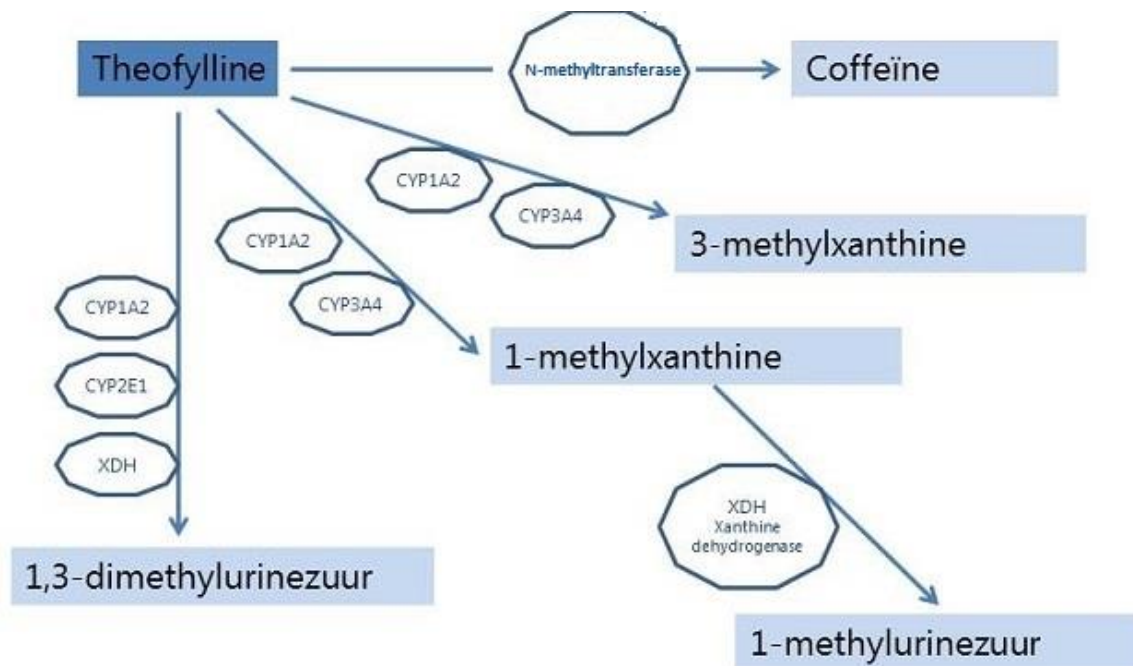
eiwitbinding

De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 60% bij volwassenen, ong. 40% bij levercirrose en ong. 40% bij neonaten

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.

NVIC afbeelding:



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.

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). Het metabolisme via CYP1A2 wordt tevens sterk geremd door bijvoorbeeld ciprofloxacine en fluvoxamine, maar ook door koortsende ziekte.

Leeftijd	T _½ 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.

Pulmonaal

Tachypnoe, bradypnoe, apnoe.

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 hypertensie, later hypotensie.

Gastrointestinaal

Misselijkheid, (bloed)braken (soms persisterend), pijn, diarree, buikpijn.

Hematologisch

Leukocytose

Neurologisch

Hoofdpijn, tremor, agitatie, ataxie, delier, verwardheid, slaperigheid, coma. Insulten soms al vanaf bij spiegels > 30 mg/l. Hyperreflexie.

Endocrien, elektrolyten(meestal secundaire effecten)

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

Overig

Rhabdomyolyse met als gevolg mogelijk acuut nierfalen

Differentiaal diagnose

Sympathicomimetische intoxicaties zoals; coffeïne, cocaïne, amfetaminen, efedrine (tachycardie, agitatie), acute ijzerintoxicatie, salicylaten, beta-2-adrenerge agonisten.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

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

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

TOXICOLOGIE.ORG

toxische spiegel: > 20 mg/l l; levensbedreigend > 100 mg/l

Overige diagnostiek

Bloedgassen, elektrolyten, nierfunctie, eventueel endoscopie om bezoar 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
- Actieve kool in combinatie met laxans: herhaald toedienen vanwege het onderbreken van de entero-hepatische kringloop en passieve terugresorptie vanuit het bloed naar de actieve kool.
- 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.

Hemodialyse is geïndiceerd 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.

Hemodialyse kan overwogen worden bij:

- Theofylline concentraties > 60mg/L
- Patiënten < 6 maanden of ouder dan 60 jaar in combinatie met een spiegel > 50mg/L

Hemodialyse kan gestaakt worden bij klinische verbetering of bij theofylline concentraties < 15mg/L

NB: bij voorkeur middels intermitterende hemodialyse, indien hemodynamisch niet haalbaar kan gekozen worden voor bijvoorbeeld CVVH.

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)

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

TOXICOLOGIE.ORG

Elektrolytstoornissen corrigeren.

4. Overig

Continu ECG monitoring bij verdenking op ernstige intoxicatie.

Doseerschema

Tabel 2. Doseerschema geneesmiddelen

eneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12 < 12 < 4	50 g (1 flacon) 25 g (½ flacon) 12,5 g (¼ flacon)	Evt. om de 6 uur 20 g
Natriumsulfaat	> 12 < 12	30 g 1 g per levensjaar	Concentratie drank 1 g = 10 ml
Diazepam	> 16 5 - 16 < 5	0,15 – 0,25 mg/kg i.v. (max. 20 mg/dag) 0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max. 10 mg/dag) 0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max. 5 mg/dag)	Maximaal 5 mg/min evt. om de 4 uur
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 2 - 12	4-8 mg (zonodig herhalen na 4- 6 uur) 100 µg/kg (zonodig herhalen na 6-8 uur)	
Lidocaine	Volwassenen	1,5mg/kg lichaamsgewicht, gebruikelijke dosering 100mg als bolus gedurende 1-2 minuten. Eventueel bolus herhalen met een interval van 5-10 minuten. Nadien eventueel over op continue i.v. perfussie: 1- 4mg/min (max 200-300mg/u)	

Auteurs

TOXICOLOGIE.ORG

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

Revisie

Drs. T. Ketels, internist i.o., Radboudumc, Nijmegen
Dr. W.D. Müskens, reumatoloog i.o./klinische farmacoloog i.o., Radboudumc, Nijmegen
Prof. Dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen

Literatuur

1. Kraaijenbrink BV et al. Auto-intoxicatie met een illegale afslankpil [Auto-intoxication with an illegal slimming product]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159:A9016. Dutch.
2. Lesko LJ. Dose-dependent elimination kinetics of theophylline. *Clin Pharmacokinetics* 1979;4:449-459.
3. Hendeles L, Weinberger M. Theophylline: a state of the art review. *Pharmacotherapy* 1983; 3:2-44.
4. Mungall DE, et al. Individualizing theophylline therapy: the impact of a clinical pharmacotherapeutics on patient outcome: *Ther Drug Monit* 1983; 5:95-101.
5. Lynn KL, Buttimore AL, Begg EJ, Gordon GS. Treatment of theophylline poisoning with haemoperfusion. *N Z Med J.* 1988; 101:4-5.
6. 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
7. KNMP kennisbank, geraadpleegd juli 2023
8. Vergiftegingen.info geraadpleegd juli 2023
9. Uptodate Theophylline poisoning geraadpleegd juli 2023

Bijlagen

geen

Revisie

Versie 1: 06-03-2010
versie 2: maart 2013: Bloedspiegelbepaling aangepast
Versie 3: oktober 2023: dialyse indicaties aangepast