



dalspiegel, afname voor toediening

## Interpretatie resultaten

De therapeutische plasmaconcentratie bedraagt 2-4 (evt 5) mg/l. In diverse literatuurbronnen wordt onderscheid gemaakt voor spiegelconcentraties 2.8-3.2 mg/l voor atriumfibrilleren en tot 7.5 mg/L bij ventriculaire aritmieën (3,6). Echter bij hogere spiegels, > 7 mg/l, is de kans op bijwerkingen groter en kan toxiciteit optreden (8).

## Toxiciteit

Toxische concentratie (disopyramide + nordisopyramide): > 7 mg/l.

Symptomen beginnen meestal binnen 1-2 uur na inname en zijn dosisgerelateerd. Anticholinerge effecten, zoals bradycardie, mydriasis en urineretentie. Verder braken, hartfalen, 1e graad AV-block, ritmestoornissen, hypotensie, metabole acidose, apneu, hypoglykemie en coma.

Behandeling: maagspoelen overwegen afhankelijk van tijdstip van inname. Actieve kool toedienen, bij preparaten met vertraagde afgifte herhalen à 6 uur. Cardiale monitoring (ECG), monitoring van serum kalium, glucose, nierfunctie en symptomatisch behandelen.

## Achtergrondinformatie

Disopyramide is een klasse IA-anti-arrhythmicum. Het heeft een matige anticholinerge werking en een negatief-inotroop effect.

Het vermindert de geleidingssnelheid en verlengt de refractaire periode van de atria en de ventrikels, het vermindert de ectopische impulsvorming in de atria en de ventrikels en het vermindert de geleiding door accessoire banen.

Het heeft weinig invloed op de geleidingssnelheid en de refractaire periode van de AV-knoop en het His-Purkinje-systeem.

Bij supraventriculaire aritmieën is het minder effectief dan bij de ventriculaire aritmieën.

Disopyramide versterkt het aritmogene effect van hyperkaliëmie, waardoor een matige hyperkaliëmie levensbedreigend kan worden.

Hypokaliëmie vermindert de werking van disopyramide.

Na orale toediening wordt het voor 80-100% geabsorbeerd, maar vanwege het 'first pass'-effect bedraagt de biologische beschikbaarheid 46-86%.

De plasma-eiwitbinding bedraagt bij therapeutische plasmaconcentraties 50-90%.

Disopyramide volgt, ook in therapeutische concentraties, niet lineaire concentratie afhankelijke kinetiek en eiwitbinding.

De plasma-eiwitbinding is dosisafhankelijk en vermindert bij toenemende plasmaconcentratie. Hierdoor kan een verandering in totale concentratie een grotere verandering in farmacologisch effectieve vrije concentratie veroorzaken.

Dit kan met name optreden bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Disopyramide wordt in de lever gemetaboliseerd door CYP3A4, voornamelijk tot de N-desalkylmetabooliet, mono-N-desisopropylidisopyramide (MND). Deze metabooliet bezit ca 50% van het anti-aritmisch effect van disopyramide maar het heeft een groter anticholinerg effect dan disopyramide zelf, nl een factor 20 hoger. MND vertoont ook niet lineaire concentratie afhankelijke eiwitbinding en het cumuleert bij nierfunctiestoornissen. Door de sterkere anticholinerge effecten van MND wordt geadviseerd naast disopyramide ook altijd MND te meten. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen wordt tevens geadviseerd de vrije fractie te meten van disopyramide en MND. Referentiewaarden voor de vrije fractie zijn echter niet bekend.

Redenen voor TDM van disopyramide zijn:

- smalle therapeutische breedte, bijwerkingen kunnen bij hoog therapeutische spiegels optreden
- bij patiënten met nierfunctiestoornissen, leverfunctiestoornissen en ernstig hartlijden kan cumulatie optreden van disopyramide en MND wat kan leiden tot toxiciteit
- onderscheid gebrek aan effectiviteit en toxiciteit, bij toxische concentraties kunnen ritmestoornissen optreden
- de referentiewaarden voor de dalspiegel zijn afhankelijk van de indicatie (het soort aritmie): 2.8-3.2 mg/l voor atriumfibrilleren en tot 7.5 mg/l bij ventriculaire aritmieën
- interindividuele variatie in kinetiek (zie tabel)

- controle therapietrouw

## Interacties

Afname disopyramide: enzyminductoren (zoals aminoglutethimide, barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, rifabutine en rifampicine) kunnen de werking verminderen.

Toename disopyramide: azitromycine, itraconazol, ketoconazol, erythromycine, ritonavir en voriconazol remmen het metabolisme met als mogelijk gevolg ernstige hartritmestoornissen.

## PK parameters

	F (%)	Cl (l/kg/uur)	Vd (l/kg)	t <sub>1/2, B</sub> (uur)	% eiwit <sup>3</sup>	Tmax (uur)
Disopyramide (3)	95	S(+) 1,2-2 <sup>5</sup>	1,5	7-10	5-65	3 <sup>4</sup>
MND (3)	30 <sup>1</sup>	R(-) 2-3	-	-	-	-
Disopyramide (2,4,5,9)	80	0,03-0,12 <sup>5</sup>	0,7	3-11 <sup>2</sup>	35-80	2 <sup>4</sup>
MND (4,5)				13	30-70	
Disopyramide (12)			0.59	5-7 <sup>2</sup>	28-68	

<sup>1</sup> hoger bij nierinsufficiëntie en comedatie met enzyminducerende middelen

<sup>2</sup> langer bij nierfunctiestoornis en hartfalen

<sup>3</sup> afh. van dosis en is verminderd bij hogere plasmaconcentratie

<sup>4</sup> preparaat met vertraagde afgifte: 5,6 uur

<sup>5</sup> er zijn grote verschillen gemeld in de literatuur over de klaring van disopyramide

## Populatiemodellen

	Vd (l/kg)	Kelm (uur <sup>-1</sup> )	Kelr (uur <sup>-1</sup> /ml/min)	F	Ka (uur <sup>-1</sup> )	Literatuur
algemeen	0,59 ± 0,15	0,055 ± 0,025	0,00075 ± 0,00037	0,83 ± 0,11	1 ± 0,5	3

## Literatuur

1. Anoniem, Informatorium Medicamentorum, 2009 edition, Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie 2009: disopyramide.
2. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 08/08/2008): disopyramide.
3. Touw DJ, et al. Toegepaste Farmacokinetiek, Apotheek Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam, 1997: 46-47.
4. Dollery CT (Ed): Therapeutic drugs, 2nd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, 1999: D169-D173.
5. Clarke's analysis of drugs and poisons, 3rd edition, London, 2004: 943-944.
6. Dart, RC (Ed): Medical toxicology, 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2004: 656-658.
7. Tsuchishita Y, Fukumoto K, Kusumoto M, Ueno K. Effects of serum concentrations of disopyramide and its metabolite mono-N-dealkyldisopyramide on the anticholinergic side effects associated with disopyramide. Biol Pharm Bull. 2008 (31):1368-70.

8. Yukawa E, Orio K, Yukawa M, Terao K, Kinoshita H. Population pharmacokinetic investigation of disopyramide by mixed effect modelling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese patients. *J Clin Pharm Ther.* 2005 (30):401-5.
9. Brogden RN, Todd PA. Disopyramide. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs.* 1987 (34):151-87.
10. Uges DRA. Bloedspiegelbepalingen van cardiaca. *Pharm Weekbl.* 1985 (120):732-41.
11. Kim SY, Benowitz NL. Poisoning due to class IA antiarrhythmic drugs. Quinidine, procainamide and disopyramide. *Drug Saf.* 1990 (5):393-420.
12. Valdes R Jr, Jortani SA, Gheorghide M. Standards of laboratory practice: cardiac drug monitoring. National Academy of Clinical Biochemistry. *Clin Chem.* 1998 (44):1096-109.

## Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn heeft meegewerkt: M.G.G. Sturkenboom, ziekenhuisapotheker en Inge Berlovan Laar, ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, juli 2009.

## Bijlage

## Revisie