

# Fenytöine

## Synoniemen

Difantoine en Epanutin

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

**Laatst bijgewerkt:**

donderdag 6 november 2014 20:25:00

Geldt voor	doelgroepen: volwassenen, kinderen, dialysepatiënten, patiënten met lever- en of nierfunctiestoornissen
Indicatiegebied	patiënten met tonisch-clonische epilepsie, complexe partiële epilepsie of status epilepticus
Monstermateriaal	kleine buis stolbloed; bepaling in serum
Afnametijdstip	6-24 uur na inname van fenytöine
Bewaarcondities	2-8°C gedurende 24 uur, bewaring gedurende enkele uren bij kamertemperatuur heeft weinig tot geen invloed op de stabiliteit. Indien het monster niet binnen 24 uur bepaald wordt, is invriezen raadzaam.
Inzending	Klinisch Farmaceutisch laboratorium / Klinisch Chemisch Laboratorium
Interpretatie	therapeutische concentratie: 8-20 mg/l (totaal), 0,5-2 mg/l (vrij) toxiciteit: > 20 mg/l (totaal)(1), > 2 mg/l (vrij) (2,3)

## Inleiding

Fenytöine kan voor meerdere indicaties worden voorgeschreven. De belangrijkste toepassing is als anti-epilepticum. Fenytöine is werkzaam bij gegeneraliseerde tonisch-clonische epilepsie, bij complexe partiële epilepsie en bij status epilepticus. Verder wordt fenytöine toegepast bij ventriculaire hartritmestoornissen met name na overdosering van hartglycosiden (1,4). Fenytöine zou binden aan de natriumkanalen, waardoor de natriumkanalen gesloten worden en er te weinig natrium beschikbaar is om een actie potentiaal op te wekken (5).

## Doseringsrichtlijnen

In verband met niet-lineaire kinetiek wordt aangeraden de onderhoudsdosering met kleine stappen te verhogen. Beoordeling op geleide van effect en serumspiegel na tenminste 4-5 dagen.

### **Oraal:**

oplaaddosering (m.n. bij status epilepticus) wordt meestal intraveneus toegediend.

### **Onderhoudsdosering**

Doelgroep	Dosis
Premature neonaten	N.v.t.: wordt intraveneus gegeven

Kinderen 2 weken-2 jaar N.v.t.: wordt intraveneus gegeven

Kinderen 2-16 jaar 5-10 mg/kg/dag in 2-3 giften(1)

Volwassenen 200-400 mg in 2-3 doses (1)

Ouderen 150-300 mg in 2-3 doses (6)

#### **Intraveneus: oplaaddosering**

Doelgroep Dosis

Premature neonaten 15-20 mg/kg, zonodig tot 35 mg/kg (1,2) \*

Kinderen 2 weken-2 jaar 10 mg/kg (2)

Kinderen 2-16 jaar \*15-20 mg/kg (1)

Volwassenen \*15-20 mg/kg (1)

Ouderen \*\*10 mg/kg (6)

\* iv toediening: maximaal 50 mg/ minuut

\*\*iv toediening: maximaal 30 mg/ minuut

#### **Onderhoudsdosering (in 2-3 doses)**

Doelgroep Dosis

Premature neonaten 4 mg/kg/dag (2)

Kinderen 2 weken-2 jaar 10 mg/kg/dag (2)

Kinderen 2-16 jaar 5 mg/kg/dag (2)

Volwassenen 200-400 mg in 2-3 doses (1)

Ouderen 150-300 mg in 2-3 doses (6)

#### Hypo-albuminemie

Hypo-albuminemie komt onder andere voor bij IC-patiënten, traumapatiënten, ouderen en neonaten. Bij hypo-albuminemie (serumalbuminegehalte lager dan 30 g/l) neemt de vrije concentratie van fenytoïne toe. Hierdoor kunnen bij een normale totale concentratie fenytoïne toch intoxicatieverschijnselen optreden als gevolg van de hoge eiwitvrije fractie. Door het bepalen van de vrije concentratie van fenytoïne kan bepaald worden of de gegeven dosis fenytoïne in het therapeutische gebied ligt (0,5-2 mg/l) (7).

#### Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen kunnen toxische verschijnselen optreden. Dit komt doordat de concentratie aan vrije fenytoïne verhoogd kan zijn door hypo-albuminemie die vaak bij leverfunctiestoornissen gezien wordt (6). Aanpassing van de dosering kan geschieden op geleide van de vrije serumconcentratie.

#### Nierfunctiestoornis

Bij hemodialyse wordt geadviseerd de dosering aan te passen op geleide van de vrije concentratie aan fenytoïne (8). Bij CAV(H)D wordt bij hoge flow snelheid fenytoïne uit het serum verwijderd. Op geleide van serumspiegels van fenytoïne kan de dosering aangepast worden (9). Bij peritoneaal dialyse is geen aanpassing van de dosis nodig (10).

#### Ouderen in combinatie met hypo-albuminemie en/of nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is nodig, aangezien bij ouderen een verhoogde incidentie van neurologische en hematologische toxiciteit voorkomt (7). Door het bepalen van de vrije concentratie van fenytoïne kan bepaald worden of de gegeven dosis fenytoïne in het therapeutische gebied ligt (0,5-2 mg/l).

#### Sondevoeding

Door het gebruik van sondevoeding wordt de absorptie van fenytoïne na orale toediening verminderd. Dit leidt tot verlaging van de serumspiegels. Bij patiënten die sondevoeding krijgen wordt daarom aangeraden om bij oraal gebruik van fenytoïne de sondevoeding 2 uur voor inname tot 1 uur na inname te staken, indien dit mogelijk is bij meerdaagse toediening. Andere mogelijkheden zijn om fenytoïne intraveneus in plaats van oraal te geven of om te kiezen voor een ander anti-epilepticum (11).

## Obesitas

Bij zwaarlijvige patiënten is een hogere dosis fenytoïne nodig om therapeutische serumspiegels te krijgen. De oplaaddosis kan berekend worden door het optellen van het ideale lichaamsgewicht plus het product van 1,33 keer het overgewicht:

Aantal kg voor oplaaddosis = ideale lichaamsgewicht + (1,33 x aantal kilo's overgewicht) (6).

## Referentiewaarden

-

## Spiegelafname

De eerste bepaling van de serumconcentratie is zinvol na 4 halfwaardetijden na start van de therapie (4-5 dagen na start van de therapie) (2).

## Interpretatie resultaten

De therapeutische serumconcentratie van fenytoïne ligt in het algemeen tussen 8-20 mg/l. Er wordt wel vermeld dat er een betere correlatie zou zijn tussen het effect en de vrije concentratie. Voor de vrije concentratie wordt een therapeutische range aangehouden van 0,5- 2 mg/l. Vanwege enzyminductie kan het enkele dagen duren voordat de steady-state bereikt wordt (1). Het bepalen van de serumspiegel is daardoor pas zinvol na 4 halfwaardetijden na start van de therapie (2). Tijdens de onderhoudsfase dient de laagst mogelijke effectieve dosering gegeven te worden.

## Toxiciteit

(zie ook [www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org) (<http://www.toxicologie.org>))

Mogelijke verschijnselen ten gevolge van verhoogde serumconcentraties (2,12):

Bij serumconcentraties van 20-30 mg/l: nystagmus, ataxie en sufheid.

Bij serumconcentraties > 30 mg/l: verticale nystagmus, onduidelijke spraak, sufheid, ataxie, tremoren en ongecontroleerde bewegingen, niet in staat zijn te kunnen lopen of staan.

Bij serumconcentraties > 50 mg/l: extreme sufheid, soms coma. Serumconcentraties > 70 mg/l kunnen overlijden tot gevolg hebben.

## Achtergrondinformatie

Er bestaan twee soorten fenytoïne: gewone fenytoïne en fenytoïenatrium. Na orale toediening van fenytoïne wordt een maximale serumconcentratie bereikt die 15-20% hoger kan zijn dan na toediening van fenytoïenatrium (1).

Fenytoïne vertoont niet-lineaire kinetiek. Dat wil zeggen dat als gevolg van enzymverzadiging de serumconcentratie onevenredig met de dosering toe kan nemen. Fenytoïne wordt hoofdzakelijk (>90%) metabool geklaard via het CYP2C9 en het CYP2C19 systeem, waarbij een inactieve metaboliet ontstaat.

Het metabolisme kan in steady state beschreven worden met behulp van de Michaelis-Menten vergelijking:

$$\text{Dosis} = (\text{Vmax} * \text{serumconcentratie}) / (\text{Km} + \text{serumconcentratie}) \quad (2)$$

Deficiëntie van CYP2C19 leidt tot hogere serumconcentraties. Deficiëntie van CYP2C9 heeft slechts een geringe invloed op de serumconcentratie.

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 90%. Bij lever- of nierfunctiestoornis is de plasma- eiwitbinding aanmerkelijk lager. Bij hypo-albuminemie (serumalbuminegehalte lager dan 30 g/l) neemt de vrije concentratie aan fenytoïne toe. Uit ervaring is gebleken dat bij een patiënt met een albumine van 10-15 g/l een toename van de vrije concentratie is gemeten tot 30-40%. Door dit fenomeen kunnen bij een normale totale concentratie fenytoïne toch intoxicatieverschijnselen optreden als gevolg van de hoge eiwitvrije concentratie. Hypo- albuminemie treedt veelal op bij ouderen, IC-patiënten, traumapatiënten en neonaten. Door het bepalen van de vrije concentratie van fenytoïne kan bepaald worden of de gegeven dosis fenytoïne in het therapeutische gebied ligt (7).

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan kan aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn. Bij ernstige nierinsufficiëntie, waarbij de glomerulaire filtratiesnelheid lager ligt dan 10 ml/minuut is er vaak ook sprake van een lager serumalbuminegehalte. Hierdoor zou meten van de totale concentratie aan fenytoïne een vertekend beeld kunnen geven en zou de vrije concentratie hoger kunnen zijn dan de therapeutische waarden.

De dosering van fenytoïne bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis dient te worden gestuurd op basis van de vrije concentratie fenytoïne (8).

Bij CAV(H)D wordt bij hoge filtratiesnelheid fenytoïne uit het serum verwijderd. Op geleide van serumspiegels van fenytoïne kan de dosering aangepast worden (9). Ook hierbij geldt dat bij hypo-albuminemie bij voorkeur de vrije concentratie dient te worden bepaald.

Bij peritoneaal dialyse is geen aanpassing van de dosis nodig (10), tenzij het albumine verlaagd is.

## Interacties

Verhogen van de fenytoïne concentratie door: isoniazide, chlooramfenicol, coumarinederivaten, cimetidine, disulfiram, fluconazol, miconazol en sulfamethizol  
Verlagen van de fenytoïne concentratie door: rifampicine en vigabatrine  
Verminderen van het effect van coumarinederivaten, orale anticonceptiva en ciclosporine door enzyminductie.

De invloed van valproïnezuur op de fenytoïne concentratie is onvoorspelbaar (2,13,14).

## PK parameters

Doelgroep	F(%)	Cl (l/kg/uur)	Vd (l/kg)	t <sub>1/2,β</sub> (uur)	%eiwit	Tmax (uur)	Literatuur
Kinderen (>1 jaar)	90	0,05	0,5-1,0	5-18*	>90	2	2
volwassenen	90	0,02	0,5-0,8	15-25*	>90	2	2

\*als gevolg van de verzadigingskinetiek zijn de klaring en halfwaardetijd afhankelijk van de serumconcentratie

### Populatiemodellen

	Vd (l/kg)	Km (mg/l)	Vmax (mg/uur)	Kelr (uur <sup>-1</sup> /ml/min)	F	Ka (uur <sup>-1</sup> )	Literatuur
Algemeen	0,64±0,04	5,7±2,9	17,2±3,5	0	1±0,03	2±1	MW\Pharm

### Literatuur

1. Informatorium Medicamentorum 2003.
2. Touw DJ et al. Toegepaste farmacokinetiek 1997.
3. Lijst van klinisch farmaceutische en toxicologische bepalingen 9e druk, augustus 1999.
4. Bijsluiter Epanutin®, Pfizer BV.
5. Neal MJ. Medical Pharmacology at a Glance 2001.
6. Micromedex, geraadpleegd 26 augustus 2003.
7. Bauer LA et al. Age and phenytoin kinetics in adult epileptics. Clin. Pharmacol. 1982; 31: 301-304.
8. Nortier YLM et al. Fenytoïnedosering bij ernstige nierinsufficiëntie. Pharmaceutisch Weekblad 1995; 130(39): 1029-1033.
9. Lau AH et al. Effect of continuous hemofiltration on phenytoin elimination. Ther. Drug. Monit. 1994; 16(1): 53-57.
10. Bennett WM et al. Drug prescribing in renal failure. American college of physicians, Philadelphia, PA, 1994.
11. Brogtrop J et al. Interactie tussen fenytoïne en sondevoeding. Pharmaceutisch Weekblad 2003; 138(29): 1010-1011.
12. Ellenhorn MJ. Ellenhorn's Medical Toxicology. 2nd ed. 1997.
13. Hansten and Horn's Drug interactions. Analysis and management. April 2003.
14. Dukes MNG. Meyler's side effects of drugs. 13th ed. 1996.

### Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: drs. N.G.M. Hunfeld, apotheker en dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, februari 2005.

### Bijlage

### Revisie