

# Theofylline

## Synoniemen

Aminofylline, Theolair

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

**Laatst bijgewerkt:**

zondag 19 oktober 2014 15:01:00

Geldt voor: doelgroepen: volwassenen, kinderen en neonaten  
indicatiegebied: acute bronchospasmen, astma en COPD, neonatale apneu (1,2)

Monstermateriaal: kleine buis stolbloed, bepaling in serum

Afnametijdstip: dalspiegel

Bewaarcondities: koelkast: 2-8°C. Bewaring enkele uren buiten de koelkast heeft verwaarloosbare invloed op de stabiliteit.

Inzending: Klinisch Farmaceutisch Laboratorium / Klinisch Chemisch Laboratorium

Interpretatie: therapeutische concentraties (3,4): 5 – 15 mg/l  
toxische concentraties (1,3,4,5): > 20 mg/l

## Inleiding

Theofylline wordt met name toegepast bij de behandeling van acute bronchospasmen. Bij de onderhoudsbehandeling van astma en COPD heeft theofylline een beperkte plaats. Bij neonatale apneu wordt in het algemeen de voorkeur gegeven aan coffeïne boven theofylline in verband met de grotere therapeutische breedte van coffeïne (2).

Voor theofylline bestaat een duidelijke relatie tussen serumconcentraties en therapeutische en toxische effecten (6). Verder is de farmacokinetiek interindividueel sterk variabel en is theofylline gevoelig voor interacties via het iso-enzym CYP1A2 (comedicatie, roken)(6). Derhalve is het bepalen van serumconcentraties noodzakelijk.

## Doseringsrichtlijnen

### Neonaten

opladen: iv 6 mg/kg in 30 min.  
onderhoud: iv 4 mg/kg/dag in 4 doses, inlopen in 15 min.

## Kinderen

opladen: iv 6 mg/kg in 20 min.

onderhoud continu iv:

< 2 mnd.	0,13 mg/kg/uur
2 – 6 mnd.	0,4 mg/kg/uur
0,5 – 1 jr.	0,7 mg/kg/uur
1 – 6 jr.	0,9 mg/kg/uur
7 – 16 jr.	0,7 mg/kg/uur
> 16 jr.	0,5 mg/kg/uur

## Volwassenen

iv 1 – 3 dd 175 – 350 mg, max. 1050 mg per dag  
(max. infusiesnelheid = 175 mg in 5 – 6 min.)  
bij patiënten die reeds orale theofyllinepreparaten gebruiken dosering verlagen

## Onderhoudsbehandeling po:

kind:	10 – 20 mg/kg/dag
volwassenen:	10 – 15 mg/kg/dag

## Referentiewaarden

-

## Spiegelafname

Spiegels worden afgenomen als dalspiegels.

## Interpretatie resultaten

Therapeutische concentraties: 5 - 15 mg/l.

In sommige gevallen kunnen hogere concentraties van 15 – 20 mg/l nodig zijn.

## Toxiciteit

Toxische concentraties: > 20 mg/l.

Ernstige toxiciteit is te verwachten bij chronische overdosering bij concentraties > 40 – 60 mg/l en bij acute overdosering bij concentraties > 80 – 100 mg/l.

Chronische overdosering: > 40 – 60 mg/l: insulten en dysritmieën.

Acute overdosering: misselijkheid/braken, abdominale pijn, metabole acidose, hypokaliëmie, hypofosfatemie, hypomagnesiëmie, hyperglycemie, leukocytose en tachycardie. Bij concentraties > 80 – 100 mg/l: insulten, dysritmieën en hypotensie.

Behandeling: maagspoelen overwegen afhankelijk van tijdstip van inname. Actieve kool toedienen, bij preparaten met vertraagde afgifte herhalen à 6 uur. Behandeling is verder symptomatisch. Bij ernstige intoxicaties kan hemodialyse worden overwogen.

## Achtergrondinformatie

Theofylline wordt voor ong. 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.

Er bestaat een grote interindividuele variatie in de eliminatiehalfwaardetijd. Bij volwassenen bedraagt de halfwaardetijd gemiddeld 7-9 uur. bij kinderen 1,5 – 9,5 uur en bij prematuren 15 – 58 uur. De halfwaardetijd is verkort bij rokers: 4-5 uur en verlengd bij ouderen, bij ernstige leverfunctiestoornis, hartfalen, ernstige hypoxie, acute virale infecties en andere aandoeningen met koorts. De eliminatie raakt verzadigd bij concentraties boven de 20 mg/l.

## Interacties

Afname theofylline: enzyminductoren (barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, ritonavir, tipranavir, hypericumpreparaat, aminoglutethimide en primidon) kunnen de theofyllineconcentratie verlagen tot subtherapeutische waarden. Zo nodig moet de theofyllinedosis worden verhoogd. Bij gebruik van ritonavir wordt aanbevolen de theofyllinedosis te verdubbelen. Bovendien kan theofylline de carbamazepineconcentratie verlagen (incidenteel gemeld) en mogelijk ook de fenytoïneconcentratie. Zo nodig moet de carbamazepinedosis of fenytoïnedosis worden verhoogd.

Toename theofylline: allopurinol (600 mg per dag), cimetidine, ciprofloxacin, diltiazem, disulfiram, erytromycine, fluvoxamine, isoniazide, norfloxacin, 50-pil en verapamil remmen het levermetabolisme van theofylline. Dit gaat hoofdzakelijk door remming van CYP1A2 (anticonceptiva, cimetidine, chinolonen, fluvoxamine, isoniazide) en verder door remming van niet-gespecificeerde leverenzymen. Bovendien kan theofylline de werking van erytromycine verminderen; deze combinatie wordt bij voorkeur vermeden.

## PK parameters

	F (%)	Cl (l/kg/uur)	Vd (l/kg)	t <sub>1/2,B</sub> (uur)	% eiwit	Tmax (uur)
--	-------	---------------	-----------	--------------------------	---------	------------

Kinderen (> 1 jr.)	0,8 – 1	0,03 – 0,07	0,4 – 0,7	3,5 – 8,5	53 – 72	*
Volwassenen	0,8 - 1	0,007 – 0,07	0,35 – 0,65	3 - 30	53 - 72	*

\* afhankelijk van type preparaat met vertraagde afgifte

## Populatiemodellen

	Vd (l/kg)	Kelm (uur <sup>-1</sup> )	Kelr (uur <sup>-1</sup> /ml/min)	F	Ka (uur <sup>-1</sup> )	Literatuur
algemeen	0,5 ± 0,16	0,064 ± 0,032	0,00016 ± 0,00008	0,96 ± 0,08	0,3*	7

## Literatuur

1. Informatorium Medicamentorum, 2007, KNMP, Den Haag: pg 1119-1121
2. Geneesmiddelen-Formularium voor kinderen, 2007, Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht, pg 277
3. Schumacher, GE. Therapeutic Drug Monitoring, Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, USA, 1995: pg 553-586
4. Hardy CC, Smith J. Adverse reactions profile: theophylline and aminophylline. Prescriber's Journal 1997;37:96-101
5. Drugdex® Evaluations, Micromedex, 2007: theophylline
6. Touw DJ, Neef C, Vinks AA. Betere behandeling voor minder geld. Verantwoording en kosteneffectiviteit van therapeutic drug monitoring (2). Pharm Weekbl 2003;138:1212-1216
7. Touw DJ, et al. Toegepaste Farmacokinetiek, Apotheek Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam, 1997: pg 99-100
8. Poisindex® Managements, Micromedex, 2007: theophylline

## Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: O. Breukels, ziekenhuisapotheker in opleiding en dr. M. Malingré, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, maart 2008.

## Bijlage

## Revisie