

# Lichaamstemperatuur stuurt effectiviteit farmacotherapie

Verlaging (hypothermie) of verhoging (hyperthermie) van de lichaamstemperatuur kan effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen beïnvloeden. Zowel farmacokinetische als farmacodynamische processen kunnen temperatuurafhankelijk zijn. Omgekeerd kunnen geneesmiddelen effect hebben op de lichaamstemperatuur.

Auteur **Marcel van den Broek**

Het lichaam houdt de kerntemperatuur constant door middel van thermoregulatie. De normaalwaarde voor de kerntemperatuur (normothermie of euthermie) is 37,0°C, zoals Carl Wunderlich in de negentiende eeuw vaststelde op basis van metingen bij 25.000 vrijwilligers. Bij gezonde personen is de uitslag van de meting afhankelijk van de plek waar de temperatuur wordt gemeten (bijvoorbeeld sublinguaal versus rectaal), het moment van de dag en de mate van lichamelijke inspanning.

De thermoregulatie staat onder invloed van de hypothalamus (preoptische nucleus). Thermoreceptoren in huid en mucosa en hypothalamische thermoreceptoren geven signalen door aan de hypothalamus. Bij blootstelling van het lichaam aan lage temperaturen probeert het lichaam het temperatuurverlies te beperken (bijvoorbeeld door vasoconstrictie in de huid) en warmteproductie te stimuleren. Dit laatste gebeurt door bevordering van spieractiviteit (rillen), pilo-erectie ('kippenvel') en versnelling van het metabolisme via stimulatie van de sympathicus en afgifte van schildklierhormoon.

Bij blootstelling aan warmte wordt de sympathicus juist geïnhibeerd, met vasodilatatie en een verlaagd metabolisme tot gevolg. De afgifte van acetylcholine bevordert via zweten de afkoeling van het lichaam. Verder wordt bij een verhoogde lichaamstemperatuur warmteproductie tegengestaan door lichamelijke inspanning en daarmee spieractiviteit te beperken [1].

---

## THERAPEUTISCHE HYPOTHERMIE WORDT TOEGEPAST OM WEEFSELSCHADE TE BEPERKEN

Koorts komt veelvuldig voor en is het voornaamste klinische voorbeeld van hyperthermie. Ten tijde van een infectie zetten de leukocyten pyrogenen vrij (endogeen cytokines, exogeen bijvoorbeeld lipopolysacchariden) die via prostaglandine E2 de lichaamsthermostaat in de hypothalamus hoger zetten.

Hypothermie komt daarentegen niet vaak voor onder normale klinische omstandigheden. Geïnduceerde (ofwel therapeutische) hypothermie wordt echter wel steeds vaker toegepast om weefsel schade te beperken na of ten tijde van zuurstoftekort (hypoxie) of onvoldoende wefseldoorbloeding (ischemie).

Voorbeelden van de toepassingen van hypothermie zijn hartstilstand buiten het ziekenhuis, neonatale hypoxie tijdens geboorte, en beroerte. Hypothermie kan op verschillende manieren worden geïnduceerd, bijvoorbeeld door infusie van gekoelde infuusvloeistoffen, gebruik van gekoelde matrassen en dekens, een gekoelde muts voor neuroprotectie maar ook door het aantrekken van een vest dat doorleidt wordt met koud water.

### Effect farmaca

De voornaamste neurotransmitters die betrokken zijn bij thermoregulatie zijn serotonine, noradrenaline, acetylcholine en dopamine. Geneesmiddelen die interfereren met deze neurotransmitters, kunnen de thermoregulatie van het lichaam beïnvloeden. De tabel bij dit artikel op [pw.nl](http://pw.nl) geeft hiervan enkele voorbeelden.

Een klinisch effect van geneesmiddelen op de lichaamstemperatuur komt gelukkig niet vaak voor. De temperatuurverlaging na toediening van bepaalde psychofarmaca is een voorbeeld van de invloed van geneesmiddelen op de temperatuurhomeostase.

Afgifte van serotonine in de thermosensitieve zones van de



Foto: Wilhelmina Kinderziekenhuis / UMC Urecht

OM HERSENSCHADE TE  
VOORKOMEN KRIJGT DEZE  
NEONAAT EEN KOELVEST AAN.

hypothalamus resulteert in een verhoging van de lichaamstemperatuur. Hypothermie als bijwerking wordt met name gevonden bij centraal werkende antagonisten met een sterke affiniteit voor de 5-HT<sub>2A</sub>-receptor (zoals atypische antipsychotica, waaronder risperidon). Agonisten van centrale serotoninereceptoren kunnen daarentegen een serotoninesyndroom veroorzaken.

Het serotoninesyndroom en ook het maligne neurolepticyndroom zijn twee syndromen die worden gekenmerkt door onder andere hyperthermie, waarbij in de hypothalamus respectievelijk serotonerge overstimulatie en dopaminerge overblokkade plaatsvindt.

Verlaging van de lichaamstemperatuur bij deze syndromen is mogelijk door farmacologische beïnvloeding van de hypothalamus (bijvoorbeeld met bromocriptine) of door verlaging van de warmteproductie door de spieren (bijvoorbeeld met dantroleen).

### Geneesmiddelwerking

Onderzoeken sinds de jaren zestig laten zien dat lichaamstemperatuur diverse fysiologische en fysisch-chemische processen beïnvloedt, waaronder metabolisme, eiwitbinding en weefselpenetratie van geneesmiddelen. De onderliggende oorzaken hiervan zijn dat fysiologische processen en fysisch-chemische parameters als enzymactiviteit, bindingsconstanten en lipofiliteit afhankelijk zijn van temperatuur. Naarmate de temperatuur wordt verlaagd, gaan enzymen langzamer werken met als gevolg dat omzetting trager plaatsvindt. Omgekeerd kunnen hogere temperaturen zorgen voor een snellere afbraak.

Niet alleen de omzetsnelheid wordt beïnvloed, maar ook de mate waarmee het geneesmiddel wordt aangeboden aan de lever of nier is afhankelijk van de temperatuur.

Verlaging van de lichaamstemperatuur verlaagt het hart-

minuutvolume, waardoor er per tijdseenheid minder geneesmiddel aan de lever en de nier wordt aangeboden, wat leidt tot verminderde renale en hepatische klaring. Daarnaast kan een afwijkende temperatuur de driedimensionale conformatie veranderen van enzymen en receptoren (dit zijn immers veelal eiwitten), waardoor geneesmiddelen minder makkelijk of juist makkelijker op hun aangrijpingspunt passen (affiniteit). Ten slotte kunnen ook veranderingen in bloed-pH en in weefselbinding een rol spelen in veranderde farmacokinetiek tijdens hypo- en hyperthermie. Dezelfde veranderingen die verantwoordelijk zijn voor veranderingen in de farmacokinetiek (bindingsconstanten en enzymactiviteit) zijn verantwoordelijk voor veranderingen in de farmacodynamiek. Over het algemeen geldt dat hoe lager de lichaamstemperatuur is, des te groter de effecten zijn op de farmacologie.

Zowel hyperthermie als hypothermie kan in klinische situaties leiden tot een veranderde geneesmiddelrespons. Hieronder volgen enkele voorbeelden van het effect van hypothermie op de geneesmiddelrespons.

### Casus: fenytoïne en hypothermie

Een patiënt met traumatisch hersenletsel vanwege een ernstig verkeersongeval wordt opgenomen op de Intensive Care. De patiënt ontwikkelt convulsies en wordt hiervoor succesvol behandeld met fenytoïne. Om hersenbeschadiging te beperken wordt zijn lichaamstemperatuur enkele dagen kunstmatig verlaagd naar 33°C. Twee dagen na opname vertoont de patiënt tremoren en nystagmus.

**Hoe is dit te verklaren?** Zie pagina 29.

### • Remming metabolisme of eliminatie

Lidocaïne wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Tijdens hypothermie bij pasgeborenen werd waargenomen dat de klaring van lidocaïne met circa 25% was afgenomen [7]. Lidocaïne wordt bij pasgeborenen intraveneus toegediend om convulsies te bestrijden, waarbij de cardiale effecten onwenselijk zijn. Vanwege het risico op hartritme-stoornissen bij hoge lidocaïne-plasmaconcentraties wordt de dosering tijdens hypothermie verlaagd. Aangezien de klaring van lidocaïne voornamelijk afhankelijk is van de bloedtoevoer door de lever, ligt de verklaring waarschijnlijk in verminderde leverdoorbloeding bij hypothermie [8]. Gentamicine wordt via glomerulaire filtratie uitgescheiden. Bij pasgeborenen tijdens hypothermie (33,5°C) heeft men aangetoond dat de klaring van gentamicine met 25-50% is verlaagd. Om de blootstelling aan gentamicine gelijk te houden dient het doseerinterval te worden verlengd van 24 uur naar 36 uur [9, 10].

Adrenaline wordt op de plaats van werking (postganglionaire adrenerge neuronen) geïnactiverd door onder andere het enzym catechol-O-methyltransferase (COMT). Voor COMT is aangetoond dat de activiteit afneemt bij lagere lichaamstemperatuur; hierdoor wordt adrenaline minder snel geïnactiverd. Perifere vasoconstrictie door adrenaline houdt nu langer aan. Dierstudies laten bij lagere temperatuur een versterkt effect zien van adrenaline op contractiesnelheid en hartritme [11]. Aangezien deze middelen worden getitreerd op effect, zal een dosisaanpassing vooraf meestal niet nodig zijn.

### • Veranderde receptoraffiniteit

In proefdierstudies met cavia's heeft men aangetoond dat de affiniteit van morfine ( $\mu$ -agonist) voor  $\mu$ -receptoren tijdens hypothermie verminderd was met bijna 500%. Stimulatie van  $\mu$ -receptoren leidt tot suprascapulaire anesthesie, ademhalingsdepressie en euforie. De affiniteit van de  $\mu$ -antagonist naloxon was daarentegen onveranderd. Bij mensen is dit verband nog niet onderzocht [12, 13].

## Verklaring van de casus

Fenytoïne is een geneesmiddel met een smalle therapeutische index en niet-lineaire farmacokinetiek. Tijdens hypothermie is de eliminatie aanzienlijk vertraagd, wat kan leiden tot fenytoïnestapeling, met toxiciteit als gevolg. Daarnaast is het mogelijk dat de mate van eiwitbinding nadelig wordt beïnvloed. Nauwlettende monitoring van de therapie is daarom vereist [16-19].

## NAUWLETTENDE GENEESMIDDELMONITORING TIJDENS HYPOTHERMIE IS NOODZAKELIJK

### • Veranderde werkzaamheid

De effectiviteit van therapeutische hypothermie bij het beperken van de neuronale schade na een herseninfarct wordt momenteel onderzocht in diverse centra. Toediening van alteplase staat voorop in de behandeling en heeft tot doel plasminogeen om te zetten naar het actieve plasmine, dat verantwoordelijk is voor het oplossen van stolsels. De activiteit van het enzym alteplase is afhankelijk van de temperatuur. Een verlies in activiteit van 5% per graad Celsius is waargenomen (20% verlies bij 33°C) [14]. Verlies in activiteit kan dus resulteren in een verminderde fibrinolyse, met als gevolg een langer aanhoudende hypoxie/ischemie in het brein.

Schotse onderzoekers onderzochten patiënten met ischemische beroerte en een verlaagde lichaamstemperatuur (tot 35,5°C) die behandeld werden met alteplase. De uitkomst van de studie was dat hypothermie ten tijde van alteplase-toediening het therapeutische effect niet nadelig beïnvloedde [15]. De temperatuur van de koelingsregimes ligt echter lager dan de onderzochte temperaturen in de Schotse populatie, wat zou kunnen verklaren dat in de Schotse studie geen effect werd gezien.

### Voorzichtig succes

Therapeutische hypothermie wordt vanwege successen steeds vaker ingezet. Daarnaast wordt het aantal indicaties waarvoor hypothermie in aanmerking komt uitgebreid. Hierbij moet rekening worden gehouden met de wisselwerking tussen geneesmiddeleffecten en lichaamstemperatuur, aangezien lichaamstemperatuur invloed kan hebben op effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen die door de patiënt worden gebruikt.

Het is daarom aan te raden om per geneesmiddel na te gaan of hypothermie de werking kan beïnvloeden, waarbij er vooral naar de plaats van werking en inactivatie moet worden gekeken. Dit is met name belangrijk voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index. ■

Dr. Marcel van den Broek is ziekenhuisapotheker in het UMC Utrecht. Hij promoveerde op 14 november 2013 te Utrecht op het proefschrift *Thermopharmacology of anticonvulsive treatment after perinatal asphyxia*. Promotor was prof. dr. A.C.G. Egberts; co-promotoren waren dr. F. Groenendaal en dr. C.M.A. Rademaker.

Zie voor de literatuurreferenties en een tabel met voorbeelden van geneesmiddelgeïnduceerde hypothermie of hyperthermie: pw.nl.

### Voorbeelden van geneesmiddelgeïnduceerde hypothermie of hyperthermie

receptor	voorbeeld	mechanisme	voorbeeld geneesmiddel
serotoninereceptor	hypothermie bij (centraal werkende) serotonineantagonisten*	<i>setpoint</i> in hypothalamus	5-HT <sub>2A</sub> -antagonisme van risperidon [2]
alfa-receptor	hypothermie bij antagonisten van perifere alfa-receptoren; alfa-receptoren in hypothalamus mogelijk ook betrokken bij thermoregulatie	perifere respons (vasoconstrictie, rillen) verminderd	alfa-antagonisme van chloorpromazine [2]
acetylcholinereceptor	hyperthermie bij antagonisten van de perifere muscarinereceptor	parasympathicolytisch (verminderd zweten, verhoogde hartslag)	muscarineantagonisme van atropine [3]
dopaminereceptor	hypothermie bij agonisten van D <sub>2</sub> -receptor [4, 5]*	<i>setpoint</i> in hypothalamus	D <sub>2</sub> -agonisme van apomorfine [6]

\* Met name bij centraal werkende antagonisten met een hogere affiniteit voor de 5-HT<sub>2A</sub>- dan voor de D<sub>2</sub>-receptor wordt hypothermie als bijwerking verwacht.

- 1 Guyton AC. Body temperature, temperature regulation and fever. In: Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 9e ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p. 911-22.
- 2 van Marum RJ, Wegewijs MA, Loonen AJ, Beers E. Hypothermia following antipsychotic drug use. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 jun;63(6):627-31.
- 3 Sawka MN, Levine L, Kolka MA, Appleton BS, Joyce BE, Pandolf KB. Effect of atropine on the exercise-heat performance of man. *Fundam Appl Toxicol.* 1984 apr;4(2 Pt 2):S190-4.
- 4 Lee TF, Mora F, Myers RD. Dopamine and thermoregulation: an evaluation with special reference to dopaminergic pathways. *Neurosci Biobehav Rev.* 1985 winter;9(4):589-98.
- 5 Schwartz PJ, Erk SD. Regulation of central dopamine-2 receptor sensitivity by a proportional control thermostat in humans. *Psychiatry Res.* 2004 jun 30;127(1-2):19-26.
- 6 Cutler NR, Post RM, Bunney WE Jr. Apomorphine hypothermia: an index of central dopamine receptor function in man. *Commun Psychopharmacol.* 1979;3(5):375-82.
- 7 van den Broek MP, Rademaker CM, van Straaten HL, et al. Anticonvulsant treatment of asphyxiated newborns under hypothermia with lidocaine: efficacy, safety and dosing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 jul;98(4):F341-5.
- 8 Gebauer CM, Knuepfer M, Robel-Tillig E, Pulzer F, Vogtmann C. Hemodynamics among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy during whole-body hypothermia and passive rewarming. *Pediatrics.* 2006 mrt;117(3):843-50.
- 9 Frymoyer A, Lee S, Bonifacio SL, et al. Every 36-h gentamicin dosing in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *J Perinatol.* 2013 okt;33(10):778-82.
- 10 Mark LF, Solomon A, Northington FJ, Lee CK. Gentamicin pharmacokinetics in neonates undergoing therapeutic hypothermia. *Ther Drug Monit.* 2013 apr;35(2):217-22.
- 11 Riishede L, Nielsen-Kudsk F. Myocardial effects of adrenaline, isoprenaline and dobutamine at hypothermic conditions. *Pharmacol Toxicol.* 1990 mei;66(5):354-60.
- 12 Puig MM, Warner W, Tang CK, Laorden ML, Turndorf H. Effects of temperature on the interaction of morphine with opioid receptors. *Br J Anaesth.* 1987 nov;59(11):1459-64.
- 13 Simantov R, Snowman AM, Snyder SH. Temperature and ionic influences on opiate receptor binding. *Mol Pharmacol.* 1976 nov;12(6):977-86.
- 14 Shaw GJ, Dhamija A, Bavani N, Wagner KR, Holland CK. Arrhenius temperature dependence of in vitro tissue plasminogen activator thrombolysis. *Phys Med Biol.* 2007 jun 7;52(11):2953-67.
- 15 Lees JS, Mishra NK, Saini M, Lyden PD, Shuaib A; Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) Collaborators. Low body temperature does not compromise the treatment effect of alteplase. *Stroke.* 2011 sep;42(9):2618-21.
- 16 Agbeko RS, Forsyth R. High level alert! Modeling temperature and phenytoin: appropriate risk management or virtual reality? *Crit Care Med.* 2013 okt;41(10):2454-5.
- 17 Alhaj E, Alhaj N. Hypothermia and phenytoin toxicity: a case report. *Clin Neuropharmacol.* 2001 jul-aug;24(4):239-41.
- 18 Empey PE, de Mendizabal NV, Bell MJ, et al. Therapeutic hypothermia decreases phenytoin elimination in children with traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2013 okt;41(10):2379-87.
- 19 Iida Y, Nishi S, Asada A. Effect of mild therapeutic hypothermia on phenytoin pharmacokinetics. *Ther Drug Monit.* 2001 jun;23(3):192-7.