

Hoorcollegeaantekeningen blok 1.3 Hormonale Stoornissen & Farmacologie

Week 1

Inleiding en patiëntdemonstratie

Endocrinologie gaat over **endocriene klieren**, dus klieren waarvan het product niet wordt afgegeven aan de buitenwereld maar aan lichaamseigen weefsels. Dit gaat bijvoorbeeld via de bloedstroom.

De **hypothalamus** en de **hypofyse** zijn verantwoordelijk voor de aansturing van alle endocriene organen in het lichaam, zoals de testes (gonaden), de (bij)schildklier en de bijniere. Andere weefsels met endocriene productie zijn een deel van de pancreas en het maag-darm kanaal.

Als een hormoon een **endocrien effect** heeft, wordt het verplaatst door de bloedstroom en komt het zo aan bij weefsels waar het effect op uitoefent. Bij een **paracrien** effect heeft het hormoon invloed op het weefsel of het orgaan dat het heeft geproduceerd. Bij een **autocrien** effect heeft het hormoon effect op de cel die het hormoon produceert zelf.

Hormonen werken via receptoren. Deze komen voor op membranen (**membraanreceptoren**) of in het cytoplasma of in de kern (**kernreceptoren**). Endocriene organen worden gereguleerd vanuit de hersenen. Ze hebben effect op bepaalde organen of weefsels. Die organen of weefsels geven dan weer informatie door aan de hersenen via sensoren. Zo ontstaat er een kringloop.

Patiëntcollege; Syndroom van Cushing

Patiënte, 29 jaar

Al langer bekend met een hele **hoge bloeddruk**, en diabetes type II. Voor beide aandoeningen werd zij al behandeld.

Langzaam begon ze steeds minder energie en kracht te krijgen. Activiteiten als fietsen en traplopen werden steeds vermoeiender, terwijl ze voorheen altijd heel actief was. Ook krijg ze steeds meer vet rond haar buik (ook wel **centrale obesitas** genaamd), wat ze niet weg kreeg door minder te eten of meer te sporten. Verder had ze verschillende kleine, ogenschijnlijk onsamenhangende klachten. Zoals het heel snel ontstaan van blauwe plekken. Haar wangen werden beetje bij beetje steeds roder en boller (**vollemaansgezicht**). Ook begon haar hoofdhaar dunner te worden, terwijl ze op de rest van haar lichaam juist meer beharing kreeg.

Via de huisarts, internist en endocrinoloog kwamen ze er uiteindelijk achter dat haar cortisol verhoogd was. Dit heet **hypercortisolisme**. Na verschillende metingen en tests was duidelijk dat het om het Cushing syndroom ging. Dit zijn allemaal symptomen die veroorzaakt kunnen worden door een te hoog cortisol.

Hypertensie is vaak het 'presenting symptom' bij een te hoog cortisolgehalte.

De veranderingen in lichaamsbeharing komen door **virilisatie**. Hierbij is er een teveel aan mannelijk hormoon, waardoor patiënten bijvoorbeeld veel acne kunnen krijgen en meer lichaamsbeharing. Het gebrek aan energie en kracht worden veroorzaakt door **spierafwijkingen**. Ze is nu al enkele maanden onder behandeling met medicijnen, om haar cortisolproductie te remmen.

Daarna zal er hoogst waarschijnlijk een operatie aan haar hypofyse (uitleg zie verderop) plaatsvinden. Postoperatief zal haar cortisolspiegel langzaam steeds verder moeten worden afgebouwd, tot normaal niveau. Als het goed is zal de bloeddruk en het uiterlijk van de patiënte dan binnen een half jaar weer normaal zijn.

Er zijn een aantal typische symptomen voor de ziekte van Cushing, die onze patiënte niet vertoonde. Ze gebruikte de pil en had dus logischerwijs geen abnormale menstruatie. De typische dikke nek, de zogenaamde '**buffalo hump**', was bij haar niet duidelijk aanwezig. Ook van de opvallende paarse **striae**, typisch voor het syndroom van Cushing, had deze patiënte niet echt last. Bij een te hoog cortisol kan ook vetaccumulatie in de oogkas optreden. Hetgeen kan leiden tot **proptosis** (het uitpuilen van de ogen).

Veel patiënten met Cushing hebben ook mentale problemen. Hiertegen helpt bijvoorbeeld psychotherapie vaak niet, omdat de depressie een lichamelijke oorzaak heeft. Uiteindelijk kan er zelfs een psychose optreden.

Mensen met het syndroom van Cushing lijken qua uiterlijk een beetje op mensen met een extreme alcohol-overmaat. Dat wordt dan ook wel **pseudo-cushing** genoemd.

Er zit een dag- en nachtritme in de cortisolconcentratie. Cortisol wordt hoog voor het ontwaken als voorbereiding op de dag. 's Middags en 's avonds daalt de spiegel alweer sterk. Ook gebeurt de cortisol-release in pieken. Het is dus niet handig om cortisol op een bepaald moment te prikken. Een hoog cortisol-niveau wil dan namelijk niet zoveel zeggen. Het kan wijzen op het syndroom van Cushing, maar het kan ook zijn dat je net in de cortisol-piek prikt en dat de waarde dus eigenlijk normaal is voor dat tijdstip. Ook het ACTH schommelt nogal. Een eenmalige bepaling geeft dus niet heel veel informatie.

Een test die veel gebruikt wordt (ook bij deze patiënte) is de volgende. 's Avonds krijgt een patiënt 1 mg **dexamethason** toegediend. De dag erna wordt 's ochtends het serumconcentratie cortisol gemeten. Het cortisol moet dan laag zijn, omdat het geblokkeerd is door het dexamethason. Is dat niet het geval, dan wijst dat op **hypercortisolisme**. Dat is het geval als de concentratie boven de 95 nmol/L zit.

Een andere test die de patiënte heeft ondergaan is in **48-uursurine** de hoeveelheid vrij cortisol bepalen. Als dit meer is dan 180 nmol/24 uur, dan wijst dat op hypercortisolisme.

Als bovenstaande testen beide uitgevoerd worden en positief zijn, dan wijst dat wederom op hypercortisolisme. Wanneer de testen onduidelijk zijn of ééntje positief en de ander negatief is voor hypercortisolisme, dan kan je het **midnight cortisol** meten. Je meet dan het cortisol om 24:00 's nachts, wanneer het cortisolgehalte erg laag zou moeten zijn. Als het cortisol dan verhoogd is, wijst dat ook op hypercortisolisme.

ACTH is een zogenaamd bijnier-voedend hormoon; het stimuleert de cortisol productie in de bijniere. Cortisol is een hormoon dat je nodig hebt tijdens 'stress' (relatieve stress, zoals wakker worden en opstaan). Het brengt je bloedsuiker omhoog, maakt je alerter en energiever.

Het syndroom van Cushing kan **ACTH-afhankelijk** of **ACTH-onafhankelijk** zijn. Bij de ACTH-afhankelijke vorm is er sprake van **neoplasme** in de hypofyse, bijvoorbeeld een ACTH-producerend **hypofyseadenoom**. Dit heeft dan het syndroom van Cushing tot gevolg.

Er is een hoog cortisol doordat er een veel ACTH is. Bij **ectopische ACTH-productie** zit er ergens anders een (maligne) tumor die ACTH produceert.

Bij een adenoom of carcinoom van de bijnier kan het ACTH-onafhankelijke syndroom van Cushing ontstaan. Deze tumor zal dan zelfstandig en ongecontroleerd cortisol produceren, onafhankelijk van het ACTH niveau. Dit kan ook voorkomen als bijwerking van een behandeling met prednison. Heel soms komt **nodulaire bijnierhyperplasie** voor.

Met de 7 mg **dexamethasontest** en de **CRH-test** kan men vaststellen of het syndroom van Cushing bij een patiënt ACTH-afhankelijk of –onafhankelijk is.

De bijnier wordt omgeven door een **bindweefselkapsel**. Daaronder zit eerst de **bijnierschors (cortex)**, welke bestaat uit de **zona glomerulose**, de **zona fasciculata** en de **zona reticularis**. De schors sluit het **bijniermerg** in. De zona glomerulosa van de bijnierschors maakt **aldosteron**. Dat wordt niet gereguleerd door **ACTH**. De zona fasciculata en zona reticularis maken **cortisol** en **androgenen**. Dit wordt wel gereguleerd door ACTH. ACTH wordt afgegeven door de hypofyse. Cortisol remt de ACTH-afgifte. **CRH** uit de hypothalamus stimuleert de ACTH-afgifte. CRH wordt ook geremd door cortisol. De CRH-afgifte wordt gereguleerd door o.a. de hersen-cortex. Dit zorgt ervoor dat er bij stress meer cortisol vrijkomt.

Anatomie en embryologie van de endocriene organen

Besturing van weefsels en organen verloopt via het zenuwstelsel (wat werkt met neurotransmitters), het hormoonsysteem (via de bloedbaan) en medicatie.

Het hormonale systeem is het endocriene systeem. Hierbij worden dus stofjes naar binnen toe uitgescheiden (het lichaam in). Een paar endocriene organen zijn:

- de **hypofyse** (is zowel een endocriene klier als een besturingssysteem voor andere klieren)
- **schildklier** en **bijschildklieren**
- **bijnieren**
- **pancreas**
- **gonaden** (testikels en ovaria)

De hypofyse is een klein bolletje aan de hersenen. Het zit in de **sella tunica** (een kuiltje) van het **os sphenoidale**. Het is verbonden aan het **diencephalon**, ook wel de tussenhersenen, wat bestaat uit de **epithalamus** (boven), **thalamus** (midden) en **hypothalamus** (onder).

De hypofyse bestaat uit een **voorkwab** en een **achterkwab**. Vooral de achterkwab zit verbonden aan het diencephalon. De voor- en achterkwab hebben een andere functie en een andere embryologische oorsprong.

De embryologische aanleg van het centrale zenuwstelsel heet de **neurale buis**, welke tegen het ectoderm aanligt. Het **infundibulum** is een uitstulping van de neurale buis. Het **zakje van Rathke** is een instulping in het ectoderm van de mondholte. Beide zitten bij het hoofd van het embryo. Het zakje van Rathke snoert zich af en wordt samen met het infundibulum de hypofyse. Hierbij is het zakje van Rathke de voorkwab en het infundibulum de achterkwab. Vanuit de hypothalamus gaan zenuwuitlopers naar de achterkwab van de hypofyse.

Tussen de hypothalamus en de voorkwab van de hypofyse gaan bloedvaten groeien in een **portaal systeem**, waardoor de voorkwab van de hypofyse snel producten vanuit de hypothalamus kan ontvangen.

Er zijn hormonen die geproduceerd worden en al opgebruikt worden in de hypofyse. Daardoor was het bestaan van deze hormonen altijd lastig aan te tonen.

De schildklier en bijschildklieren worden embryonaal op een andere wijze gevormd. De schildklier bestaat uit de **isthmus** die de rechter- en linkerlob verbindt. Soms heeft een schildklier een **lobus pyramidalis**, een soort uitloper uit de isthmus naar craniaal. Een embryo heeft vier **kieuwbogen** met groeven ertussen. Aan de binnenkant zijn de groeven te voelen als **kieuwzakken**. De schildklieraanleg begint met een deukje dat uitgroeit naar caudaal en lateraal. Het daalt af, maar kan zich soms niet helemaal goed afsnoeren. Als dat het geval is, blijft er een extra stukje schildklier zitten, de lobus pyramidalis.

Soms zakt een schildklier te ver af en wordt een **thoracale schildklier**. Dit kan voor slikklachten zorgen.

Wanneer de schildklier afdaalt, komt hij langs de 3^e en 4^e kieuwzak. Een deel van de schildklier blijft dan hangen aan de kieuwzak.

Iedereen heeft in principe vier bijschildklieren, **glandula parathyroidea**. Normaal gesproken liggen deze dorsaal en lateraal tegen de schildklier aan. De ligging van deze klieren kan echter afwijken. Als ze zijn gaan 'zwerven', kunnen ze over de hele hals en zelfs in de armen worden teruggevonden.

De nieren zijn ontstaan in het bekken en daarna opgestegen tot net onder het diafragma, waar de bijnieren ontstaan. De bijnieren bestaan uit merg (**medulla**), omringd door schors (**cortex**). Bij de meeste diersoorten zijn deze delen los van elkaar. De bijnieren liggen bovenop de nieren, tegen het diafragma aan.

De cortex van de bijnieren ontstaan uit het embryonale peritoneum, dus mesoderm. De medulla komt uit het centrale zenuwstelsel, een ganglion dat zich vormt uit cellen uit de neurale lijst. Dit komt tegen de bobbel mesoderm uit de buikholte te liggen. Het ganglion (het merg) wordt dan omsloten door het mesoderm, wat de cortex wordt. Bij embryo's zijn de bijnieren heel groot en erg actief.

De testikels en ovaria ontstaan op nierhoogte (volwassen nierhoogte, ze ontstaan dus op een hoger punt dan waar de nieren ontstaan). Daarna gaan ze indalen, waar testikels duidelijk verder mee doorgaan dan ovaria. De testikels zijn eerst heel groot. Rond de geboorte gaan ze door de buikwand naar het scrotum. In de loop van het 1^e levensjaar verdwijnt de verbinding met de buikwand en zijn de testikels niet meer terug de buik in te duwen, iets wat eerst nog wel lukt.

Het is belangrijk dat de testikels in het scrotum terechtkomen wegens de temperatuur welke beter is voor het sperma (28°C) en vanwege het feit dat de kans op een maligniteit bij niet ingedaalde testikels 5x groter is.

De **zaadstreng** bestaat uit de zaadleider (de afvoerbuis van de testikels), bloedvaten, zenuwen en lymfevaten.

Histologie en celbiologie v.d. endocriene organen

Zenuwen kunnen heel snel reacties teweeg brengen, maar dat is vaak maar van korte duur. Endocriene hormonen zijn vaak langdurig, ze kunnen ook kortdurend zijn. Ze werken altijd langzamer dan zenuwen, al kunnen bepaalde hormonen, zoals adrenaline, toch nog heel snelwerkend zijn.

Boodschappen op lange afstand worden doorgegeven door zenuwen (synaptische secretie) of endocriene hormonen (via bloedstroom). Boodschappen op korte afstand door paracriene (productie voor zelfde weefsel) en autocriene (productie voor eigen cel) hormonen.

First messengers zijn hormonen of neurotransmitter die een effect uitoefenen op een weefsel of orgaan. Zij zetten bijvoorbeeld cascades in gang, welke bestaan uit **secundaire messengers**, die reageren op het signaal van de first messengers of op elkaar.

Eiwit- of peptide-hormonen zijn opgebouwd uit aminozuren. Deze staan recht tegenover **steroidhormonen**, welke vetoplosbaar (lipofiel) zijn en zijn opgebouwd uit **cholesterol**. Eiwithormonen zijn wateroplosbaar en komen meestal voor als vrije moleculen. Ze zitten in hun producerende cellen vaak in **secretie-granula**. Daardoor hebben ze een snel effect. Eiwithormonen kunnen, doordat ze hydrofiel zijn, niet door celmembranen heen. Daarom hebben ze receptoren op de buitenkant van de cel. Steroidhormonen kunnen gewoon door membranen heen. Deze hormonen hebben dus intracellulaire receptoren in het cytoplasma van cellen. Buiten de cel binden ze aan eiwitten. Ze komen dus maar heel weinig voor in vrije vorm. Doordat ze door membranen heen kunnen, kunnen steroidhormonen niet in secretie-granules worden bewaard, en zullen dus bij vraag ernaar, direct moeten worden geproduceerd. Daardoor duurt het ietsje langer dan bij eiwithormonen voor ze werkzaam zijn.

Sommige hormonen zijn omgevormde aminozuren. Het schildklierhormoon is hier een voorbeeld van. In dit hormoon zit jodium. Bij een tekort aan jodium treden dus ook problemen op met dit hormoon. Het wordt gemaakt van **thyrosine**, net zoals epinephrine.

Membraanreceptoren kunnen alleen eiwitachtige hormonen binden. Er komt bij binding een cascade met secundaire messengers op gang. Daardoor worden in de kern bepaalde genen afgelezen.

Steroidhormonen kunnen door de lipide dubbellagen heen en maken in de cel een complex met een eiwit. Dit zorgt er ook voor dat bepaalde genen worden afgelezen. Endocriene productie vindt plaats door de hypothalamus, hypofyse, gonaden, placenta, bijnieren, schildklier, alvleesklier en het maag-darmkanaal.

In het epitheel van het maag-darmkanaal zitten hormoonproducerende cellen welke hun hormoon afgeven aan de bloedbaan en dus endocrien werken. Op die manier kan het lichaam de productie van bijvoorbeeld verteringsenzymen en –sappen reguleren op basis van de hoeveelheid voedsel die iemand op een bepaald moment binnenkrijgt. De hypofyse scheidt veel regulerende hormonen uit. De **neurohypofyse**, de achterkwab, bevat veel neuronen uit de hypothalamus en kan zo aangezet worden tot het uitscheiden van hormonen.

Hormonen uit de hypothalamus kunnen via de hypofyse de **bloed-hersenbarrière** passeren, de hypofyse ligt namelijk buiten de bloed-hersenbarrière. Naar de **adenohypofyse** kunnen selectief stoffen worden doorgelaten vanuit de hypothalamus. Het **pars intermedia** ligt tussen de neuro- en adenohypofyse en reguleert melanine-aanmaak.

De adenohypofyse, de voorkwab van de hypofyse, heet ook wel het **pars distales**. De neurohypofyse, de achterkwab, heet ook wel het **pars nervosa**.

De hormonen van de hypofyse zijn eiwithormonen en komen dus in de cel voor in secretieblaasjes. Door een bepaalde prikkeling vindt release plaats.

De neurohypofyse produceert de hormonen **vaso-pressine** en **oxytocine**.

De hypofyse produceert **ACTH**, waarmee het de bijnier kan activeren, **TSH**, wat effect heeft op de schildklier, **FSH** en **LH**, welke effect hebben op de gonaden, groeihormonen (**GH**) en **PRL**, welke invloed heeft op melksecretie en borstontwikkeling. De meeste van deze hormonen worden door specifieke cellen gemaakt. Maar bepaalde cellen, zoals corticotroop cellen, kunnen meerdere verschillende hormonen maken.

Veel genen kunnen coderen voor meerdere stofjes. Zo kunnen er bij de productie van ACTH een aantal bijproducten gemaakt worden.

Het vaatbed tussen de hypothalamus en hypofyse verloopt als volgt: arterie, capillairen, vene, capillairen, vene. Dit is een **portaal vaatbed**. Hierdoor is afgifte en opname van hormonen en stofjes in zowel de hypothalamus als de hypofyse mogelijk. Ook komen producten uit de hypothalamus heel snel in de hypofyse aan. Deze producten zijn met name regulatie-hormonen. Je hebt bijvoorbeeld **GHRH** (groeihormoon releasing hormone) en **GHIH** (groeihormoon inhibiting hormone).

ADH en oxytocine worden geproduceerd door de neurohypofyse. ADH regelt de mate van verdunning van urine. Zonder ADH zou iemand heel erg veel moeten plassen, door de afwezigheid van terugresorptie. Oxytocine zorgt ervoor dat de geboorte kan plaatsvinden en zorgt ervoor dat moedermelk wordt uitgescheiden.

In het bijniermerg worden **adrenaline** en **noradrenaline** geproduceerd. In de schors worden **mineralocorticoïden** en **glucocorticoïden** geproduceerd. De steroïdhormonen uit de schors komen eerst door de medulla voordat ze afgevoerd kunnen worden.

De bijnierschors heeft ook een uitgebreid capillair netwerk en bestaat uit 3 delen. Het buitenste deel is de **zona glomerulosa**. Dit deel produceert mineralocorticoïden. Dan komt de **zona fasciculata**, waar de glucocorticoïden geproduceerd worden. De **zona reticularis**, tenslotte, is verantwoordelijk voor de productie van een aantal geslachtshormonen.

Vooraf cellen in de zona fasciculata bevatten veel vet. Dit is cholesterol, de grondstof voor steroïdhormonen zoals cortisol. Dit wordt door de cellen opgeslagen, wat kan omdat cholesterol tot op zekere hoogte wateroplosbaar is.

Bij de schildklier worden de epitheelcellen die schildklierhormoon aanmaken omringd door capillairen. Schildklier follikels bestaan uit cellen die een 'plasje' colloid omringen. De cellen produceren **thyreoglobuline**, een soort ketting schildklierhormoon, wat wordt opgeslagen in de cel. Als reactie op het hormoon TSH nemen de epitheelcellen colloid op in hun lysosomen, waar het tot thyroxine (T4) wordt geknipt.

Dit wordt afgegeven aan het bloed.

C-cellen liggen buiten de follikels in groepjes en produceren **calcitonine**. Samen met **PTH**, geproduceerd door de bijnierschildklier, reguleert het het calciumniveau door de activiteit van osteoclasten te reguleren. Door calcitonine gaat de calciumspiegel omlaag, door PTH omhoog.

Functies en werking hormonen, endocriene regelsystemen

De productie van **cortisol** wordt gestimuleerd door **ACTH**. De productie van ACTH wordt op zijn beurt geïnhibeerd door cortisol. Een **regelschema** bestaat uit een **regelend proces** en een **geregeld proces**. Het regelend proces moet in ieder geval een plan, een manier om te meten en een mogelijkheid om in te grijpen bevatten.

Bij het reguleren van de cortisolspiegel kan men ingrijpen door de ACTH-spiegel te variëren. Het plan van het proces is dat wanneer de cortisolconcentratie onder een bepaald niveau daalt, de productie van ACTH wordt gestimuleerd.

Bij **stimulatie** door een bepaald hormoon zorgt een verhoogde concentratie van het ene stofje ook voor een hogere concentratie van het andere stofje. Bij **inhibitie** is het juist zo dat een verhoogde concentratie van het ene stofje zorgt voor een vermindering in concentratie van het andere stofje. Er is bijna altijd ook nog (in kleine mate) sprake van autonome (dus onafhankelijke) productie.

Door een **bijnierschorsfunctie-curve** en een **hypofysefunctie-curve** over elkaar heen te projecteren, krijg je een kruising van de curves. Deze kruising heet het **werkpunt** en geeft de concentraties ACTH en cortisol weer waarbij de stoffen in **evenwicht** zijn. Dit evenwicht is overigens wel dynamisch, het staat dus niet stil, er is voortdurend aanmaak en afbraak. De productiesnelheid hangt dus af van de mate van klaring van het hormoon.

Door een veranderde klaring van hormoon, verandert de **steilheid** van de curve. Toch heeft dit meestal niet echt veel invloed op de concentratie cortisol. Zowel de steilheid van de cortisolcurve als van de ACTH-curve maakt niet veel uit. Als echter het setpoint, het regelplan, wordt veranderd, kan het werkpunt wel sterk gaan variëren.

Bij een **lage autonome productie** van ACTH, dus een continue productie, gaat de hypofyse minder ACTH produceren. Een autonome productie van ACTH kan komen door bijvoorbeeld een pancreascarcinoom. Zolang de productie niet al te hoog is, is de cortisolconcentratie normaal en voelt de patiënt zich niet ziek. Als de autonomie productie heel groot wordt, echter, neemt de cortisolconcentratie wel heel sterk toe. De hypofyse gaat dan atrofiëren, omdat hij niks meer hoeft te doen.

Bij een autonome productie van cortisol die hoog genoeg is, nadert ACTH nul. Wanneer iemand een te lage ACTH-concentratie heeft, ligt het probleem waarschijnlijk bij de bijnieren. Bij een te hoge concentratie ligt het eerder aan een ACTH-producerend weefsel.

Het regelplan van het regulerende proces stelt het lichaam zelf in, het is niet te lokaliseren.

Het werkpunt is het punt waarbij alles in evenwicht is. Door functiecurves zichtbaar te maken kan je diagnoses stellen. Deze curves kun je achterhalen door de productie van een bepaald hormoon te blokken of juist te stimuleren.

Men spreekt meestal niet van regelkringen, maar van **assen**. De bijnier-hypofyse-as is dus de regelkring tussen de bijnier en hypofyse.

Cortisol is een activerend hormoon en de concentratie varieert dus gedurende de dag of naar omstandigheden als stress. Dit wordt geregeld door de **hypothalamus**, welke de bijnier-hypofyse-as aanstuurt.

Regelsystemen zijn dynamisch. Hierdoor kost het tijd om te reageren op een storing.

Als een as in evenwicht is, geldt: **aanmaak = afbraak**.

Een sterker regelsysteem is niet noodzakelijk beter. Het kan zelfs voor ernstige fluctuaties zorgen en dus gevaarlijk zijn.

Werking van geneesmiddelen I

Met geneesmiddelen zijn bepaalde ziektes of aandoeningen te voorkomen of te behandelen, maar ook kan men dingen verbeteren met medicijnen.

Door medicijnen zo effectief en veilig mogelijk te maken, kan een optimale **kosten-baten-verhouding** worden gevonden voor elke patiënt. Voor sommige ziektes of aandoeningen zijn bepaalde risico's namelijk wel aanvaardbaar, terwijl die dat voor andere ziektes niet zijn.

Per jaar sterven 3500-4000 mensen in Nederland aan de gevolgen van bijwerkingen van geneesmiddelen. Hiervan is minstens de helft vermijdbaar. De fouten die gemaakt worden in het voorschrijven van geneesmiddelen komen door onvoldoende kennis over en aandacht voor medicijnen. Ook zijn er zoveel geneesmiddelen dat het niet mogelijk is van allemaal voldoende af te weten. Men moet dus altijd research doen voordat men een geneesmiddel voorschrijft waarmee men zelf minder bekend is. Dit is ook om rekening te kunnen houden met interacties met andere medicijnen.

Medicijnen zijn een erg belangrijk onderdeel van de geneeskunde. 80% van alle dokterbezoeken eindigt in het voorschrijven van een geneesmiddel en ook qua kosten maken medicijnen een belangrijk deel uit van de geneeskunde. Naarmate mensen ouder worden, gaan ze meer geneesmiddelen gebruiken.

Farmacodynamiek gaat over wat het geneesmiddel doet met het lichaam. Dit kan zowel positief als negatief zijn, dus de gewenste werking en eventuele bijwerkingen. De **farmacokinetiek** gaat over wat het lichaam doet met het geneesmiddel. Dus bijvoorbeeld de opname en uitscheiding van het geneesmiddel. **Basale farmacologie** en **klinische farmacologie** zijn takken waar vooral onderzoekers mee te maken krijgen. Het gaat over de werking van geneesmiddelen op verschillende niveaus en factoren als veiligheid. **Farmacotherapie** is iets waar vooral ook dokters mee te maken krijgen en gaat over het koppelen van het juiste medicijn aan de juiste patiënt.

Geneesmiddelen kunnen op veel verschillende doelen werken. Dit noem je **moleculaire targets**. Een voorbeeld van zo'n target zijn ionkanalen. Ionkanalen spelen vooral een rol in zenuw-, spier- en kliercellen. Ze hebben een snelle prikkeloverdracht en reageren vaak op veranderingen in de cel. Ze bestaan in gesloten, open en inactieve toestand. Geneesmiddel kunnen zo'n kanaal open zetten of juist dicht houden.

Een ander moleculair target voor geneesmiddelen zijn enzymen. Enzymen kunnen binnen of buiten de cel bestaan of zijn membraangebonden. De activiteit van intracellulaire enzymen wordt geregeld via receptoren op het celmembraan. Maar een geneesmiddel kan ook direct effect hebben op een enzym. Denk bijvoorbeeld aan ibuprofen.

Transporteiwitten zijn het derde mogelijke target van medicijnen. Ze mediëren transmembraanbewegingen van verschillende stoffen. Een voorbeeld van een medicijn dat inwerkt op transporteiwitten is imipramine (antidepressiva). Dit is een heropname-remmer.

De laatste en belangrijke moleculaire target zijn receptoren. Veel geneesmiddelen werken op **receptoren**. Dit kan via **receptor-afhankelijke ionenkanalen**, **G-eiwitgekoppelde receptoren** (hier werkt metoprolol op), **DNA-gekoppelde receptoren** (hier werken dexamethason op) en receptoren met **enzymatische activiteit**.

Geneesmiddelen kunnen ook werken via **ionenkanalen**, **enzymen** en **transporteiwitten**. Het **target** van de medicijnen kan lichaamseigen zijn, maar vooral in het geval van bijvoorbeeld infecties is het niet lichaamseigen. Het zijn dan bijvoorbeeld bacteriën of parasieten. Maagzuurbinders (als rennie's) zijn een andere voorbeeld van medicijnen met een andere target.

Receptor-afhankelijke-ionenkanalen zijn erg snel. Ze komen voor in o.a. zenuw- en spiercellen. Ze werken door verschillen in ion-concentraties. Ionen kunnen alleen door de kanalen van plaats (binnen of buiten de cel) veranderen. Deze receptoren zorgen voor een reactie binnen enkele milliseconden.



Regel alles met JoHo korting!

- Baangarantie programma's
- Au pair
- Work & travel australië
- Werken in horeca spanje
- Cursus werken in horeca Curaçao & bonaire
- Teaching English as a Foreign Language (TEFL)
- Taalkursussen
- Vrijwilligerswerk
- Vliegtickets
- en meer!

Met de verdiensten van WereldActief worden JoHo ontwikkelingsprojecten in het buitenland mogelijk gemaakt



JOHO SPECIAL ISIS

De meest afgesloten verzekering voor lange reizen, wereldreizen, vrijwilligerswerk, tijdelijk werk, stage en studie in het buitenland

- ✓ Dekking bij negatief reisadvies
- ✓ Geen eigen risico voor medische kosten
- ✓ Ingeschreven staan bij bevolkingsregister niet nodig
- ✓ Geen zorgverzekering in Nederland nodig
- ✓ Tot 4 jaar af te sluiten
- ✓ Meermaals verlengen en per verlenging betalen
- ✓ Bij verlengingen geen nieuwe uitsluitingen
- ✓ Avontuurlijke sporten meeverzekerd
- ✓ Rechtsbijstand mee te verzekeren
- ✓ Claims in buitenland direct uitbetaald

Met de verdiensten van deze verzekering worden JoHo ontwikkelingsprojecten in het buitenland mogelijk gemaakt



Global Medicine

Official IFMSA-NL magazine on Global Health

www.globalmedicine.nl



Ben jij geïnteresseerd in:



gezondheidszorg wereldwijd



ontwikkelingssamenwerking



reizen & buitenland?

Neem dan nu een abonnement op Global Medicine.
Voor maar € 10,- per jaar (€ 15 voor niet-studenten) krijg je 3x per jaar Global Medicine thuisgestuurd.

Ga naar www.globalmedicine.nl voor meer informatie of het afsluiten van een abonnement

G-eiwitgekoppelde receptoren zijn opgebouwd uit subunits. Deze receptoren bestaan uit één eiwitketen die zeven keer door het celmembraan heen gaat. Bij binding wordt een G-eiwit geactiveerd. Een GDP wordt dan vervangen door een GTP, waarna een effect plaatsvindt. Deze manier van signaaltransductie werkt binnen seconden tot minuten. Er bestaan verschillende signaaltransductiepaden, zoals met adenylylcyclase en fosfolipase C, welke elkaar kunnen beïnvloeden.

Receptoren met enzymatische eigenschappen bestaan ook uit een eiwitketen, maar deze gaat maar één keer door het celmembraan heen. Een voorbeeld hiervan is de insuline-receptor.

DNA-gekoppelde receptoren binden **liganden**, zoals **cortisol**. Deze zijn afgeleid van cholesterol en zijn lipofiel. Ze binden in de cel aan een eiwit en gaan dan door het kernmembraan, waarna ze werken als **transcriptiefactoren**. Ze hebben vooral langdurige effecten en zijn niet voor reacties in acute situaties.

Je kunt op verschillende niveaus naar de werkingen van stoffen kijken. Zo blokkeert metoprolol op **molecuulniveau** de β -adrenoreceptoren. Op dat niveau is het dus een **remmer**. Op **cellulair niveau** voorkomt het verhoging van het cAMP en op **weefselniveau** verhoogt het cardiale contractiliteit. Op cellulair niveau is het dus een remmer, op weefselniveau een **stimulator**. Op **lichaamsniveau** voorkomt het verhoging van de bloeddruk en op **populativeniveau** verlaagt het de mortaliteit. Bij beide niveaus is het dus een remmer. Of een geneesmiddel een stimulator of remmer is hangt dus af van op welk niveau je het bekijkt.

Werking van geneesmiddelen II

Hetzelfde geneesmiddel kan in dezelfde dosering bij verschillende patiënten verschillende reacties teweeg brengen. Dat kan komen doordat een andere ziekte aan het symptoom ten grondslag ligt en dus een andere aanpak is vereist. Maar ook kunnen factoren als geslacht, gewicht, genetica en leeftijd hier invloed op uitoefenen. Ook kan de gevoeligheid voor het geneesmiddel zijn veranderd door de ziekte of de behandeling.

Soms is het minder belangrijk om de nodige dosis heel precies vast te stellen, maar soms is dat wel noodzakelijk.

Sommige medicijnen hebben een **alles-of-niets-effect**, maar de meesten werken **gradueel**. Zo kan bij ratten vanaf een bepaalde dosis morfine de staart recht omhoog gaan staan. De staart staat recht omhoog of ligt plat, ertussenin is niet mogelijk. Dit is dus het alles-of-niets-effect. Ook anticonceptie is alles-of-niet; de vrouw wordt wel zwanger of niet, ertussenin kan niet.

ED₅₀ is de dosis die in de helft van de gevallen effectief is.

Een voorbeeld van een gradueel effect is de contractie van vaten. De kracht waarmee een vat contraheert kan variëren tussen maximaal en minimaal. **E_{max}** is het maximale effect. **EC₅₀** is de effectieve concentratie waarbij 50% van E_{max} wordt bereikt.

Er zijn verschillende typen geneesmiddelen die op receptoren aangrijpen. Een **agonist** is een receptor stimulator. Het kan een receptor activeren. Een **antagonist** is een receptor remmer. Het kan een receptor niet activeren, het activeren zelfs verhinderen, blokkeren dus. Echter, een antagonist remt een receptor niet direct, het vermindert alleen de werking van een eventueel aanwezige agonist.

Als er dus een antagonist aanwezig is, is er veel meer (een hogere dosis) agonist nodig voor hetzelfde effect.

Bij **partiële agonisme** is de E_{max} nooit 100%. Een volle agonist behaalt wel dit maximale effect op receptoren. Als er een volle agonist aanwezig is, kunnen partiële agonisten, dus agonisten met een minder activerend effect, remmend werken. Zonder aanwezigheid van een volle agonist werkt de partiële agonist wel activerend. Dus hetzelfde middel kan een proces stimuleren of juist remmen.

Verder heb je ook nog relatief sterke en zwakke agonisten. Hiervoor geldt dat de EC_{50} (dus de concentratie waarbij de helft van de E_{max} wordt bereikt) van sterke agonisten lager ligt dan de EC_{50} van zwakke agonisten. De curves van de zwakke agonisten liggen dus meer naar rechts in een grafiek.

Receptoren hebben een specifieke **3D-structuur**. G-eiwitten bijvoorbeeld zitten 7 keer door het celmembraan gevouwen in een soort 'donutvorm' waar de agonist in kan gaan zitten. De receptoren kunnen van confirmatie veranderen. Dat kan spontaan of als reactie op een geneesmiddel. Het gevolg is dat ze dan niet meer actief zijn. Geneesmiddelen kunnen dus spontane activiteit remmen.

Een **partiële agonist** stimuleert een receptor een beetje, een **neutrale antagonist** brengt de situatie weer naar de uitgangstoestand. Een **inverse agonist** is een antagonist die basale receptoractiviteit kan verminderen. Dit kan echter niet elke antagonist. Elke inverse agonist is dus wel een antagonist, maar niet elke antagonist is een inverse agonist.

Neutrale antagonisten remmen (inverse) agonisten.

Sommige antagonisten binden op dezelfde plek als endogene agonisten. Dit zijn **orthosterische** antagonisten. Als ze op een andere plek binden zijn ze **allosterisch** antagonisten.

Competitieve antagonisten competeren (dus reversibel) met endogene agonisten. Bij competitief receptor antagonisme blijft de E_{max} gelijk, maar het punt waarop deze E_{max} bereikt wordt is anders. De EC_{50} verandert dus.

Voor **niet-competitieve** agonisten werkt het juist andersom. De EC_{50} blijft gelijk (want er is geen competitie) maar de E_{max} verandert. Bij niet-competitieve antagonisten maakt het niet uit hoeveel agonisten er aanwezig zijn, de antagonist werkt altijd ongeveer even goed, omdat hij toch op een andere plek bindt.

Reversibele antagonisten zijn niet meer van de receptor te scheiden als ze eenmaal gebonden zijn. **Irreversibele** antagonisten zijn dan nog wel van de receptor te scheiden.

Wanneer een antagonist orthosterisch en reversibel is, is hij altijd competitief. Wanneer hij óf allosterisch óf irreversibel is, is hij zeker niet competitief.

Een voorbeeld van **fysiologisch antagonisme** is het sympathisch en parasympathisch zenuwstelsel. Deze zenuwstelsels werken tegen elkaar, ze veroorzaken tegenovergestelde reacties. De ene stimuleert iets, terwijl het andere zenuwstelsel dit juist remt. Toch zijn voor beide acties (stimuleren of remmen) agonisten nodig.

Bij **chemisch antagonisme** bindt de antagonist niet aan een receptor maar aan de agonist, waardoor deze niet meer werkzaam is.

Ook binnen een individu kan het effect van een geneesmiddel door **sensitatie** of **desensitatie** veranderen. Als een geneesmiddel op meerdere vlakken werkt, kan er op het ene vlak desensitatie optreden, terwijl dat op het andere vlak niet optreedt. Een voorbeeld zijn bepaalde drugs, waarvan men steeds meer nodig heeft om het euforiegevoel te beleven, maar die nog wel steeds in dezelfde mate schadelijke consequenties met zich meebrengen.

De oorzaken van verandering van geneesmiddelenwerking kunnen **homoloog** zijn, alleen de werking van het betreffende middel is veranderd, of **heteroloog**, dan zijn ook middelen met andere aangrijpingspunten betrokken.

Gevoeligheid voor een geneesmiddel kan veranderen door **up- of downregulatie** van receptoren. Ook kan er een probleem/verandering zijn bij de **internalisatie** van de receptor, of in de **signaaltransductie**. Ook kan het zijn dat het lichaam daar aanpassing aan het geneesmiddel voor **fysiologische compensatie** zorgt.

Geneesmiddelenontwikkeling berust op samenwerking tussen veel verschillende disciplines. Het kost zo'n 700 miljoen euro om een geneesmiddel te ontwikkelen. Dit wordt dan ook bijna uitsluitend gedaan door grote bedrijven. Meestal worden er zo'n 10.000 stoffen getest, waarvan van slechts één ook een geneesmiddel wordt gemaakt. Bij het klinisch testen van een geneesmiddel kan men **vier fasen** onderscheiden:

- Fase 1: het testen van het middel op gezonde mensen
- Fase 2: kijken of en bij welke dosis het middel werkzaam is
- Fase 3: de werkzaamheid bij patiënten bewijzen
- Fase 4: **post-marketing-surveillance**

Minisymposium – Farmacogenetica en Cardiologie

Gemiddeld levert hartfalen een kortere overlevingstijd dan de gemiddelde kanker. Klachten bij hartfalen zijn vaak moeheid, dikke voeten, gebrek aan energie en soms benauwdheid.

Maakt men een X-thorax van iemand met hartfalen, dan zit er vaak vocht in de sinus, is het hart te groot en heeft het geen mooie vorm.

Bij hartfalen (**decompensatio cordis** of congestief hartfalen) is er een **systolisch** probleem of een **diastolisch** probleem. Bij een systolisch probleem kan het hart niet goed contraheren. Bij een diastolisch probleem zit het probleem bij het relaxeren, waardoor het hart niet goed gevuld kan worden. Meestal wordt hartfalen veroorzaakt door een combinatie van een systolische en diastolische functiestoornis.

Bij **forward failure** is er sprake van onvoldoende uitpompen. Bij **backward failure** is er sprake van onvoldoende hartvulling.

Chronisch hartfalen kan behandeld worden met **vaatverwijders**, **diuretica**, **betablockers** (niet voor acute maar wel voor chronische behandeling) en **hartglycosiden**.

Hieronder zal de therapie van een man met hartproblemen worden besproken. Let wel, dit is een uitzonderlijk geval. In 2009 kwam de patiënt in het ziekenhuis vanwege pijn op de borst. Er werd een CAG gemaakt waarop te zien was dat de rechter coronairarterie sterk vernauwd was. De patiënt kreeg daarop een dotterbehandeling en er werden in totaal 5 stents geplaatst.

Een jaar later echter, keert de patiënt terug met exact dezelfde klachten als daarvoor. Na onderzoek bleek dat de stents alle 5 grotendeels afgesloten waren. Daarom werden 5 nieuwe stents geplaatst. Dit keer speciale medicinale stents met een extra anti-stollend effect.

Nu keerde de man al na een maand terug in het ziekenhuis met weer die pijn op de borst. Hij vroeg zich af, is dit nou normaal, dat de stents steeds weer dicht slippen. Nee dat is het niet. Het plaatsen van stents is een handeling waarvan de bedoeling is dat het niet vaak herhaald hoeft te worden. Stents gaan normaal gesproken lang mee, echter niet bij deze patiënt.

Men vroeg zich af hoe het kwam dat bij deze patiënt het bloed in de stents toch steeds weer stonde. Terwijl de man toch aspirine en clopidogrel kreeg om de bloedplaatjesaggregatie te remmen. Je kan je dan afvragen hoe het zit met de therapie-trouw. Maar daar was in dit geval niets op aan te merken. De daaruit volgende conclusie is dat de medicatie kennelijk niet voldoende werkt bij deze patiënt.

De vraag hoe dit komt, is te verklaren met de term **polymorfisme**. Dit houdt in de (natuurlijke) genetische variatie tussen mensen. Om hierachter te komen is (farmaco-) genetisch onderzoek nodig. Wat bleek was dat meneer, door zijn genen-samenstelling, slechts weinig van een bepaald leverenzym aanmaakt. Dit leverenzym is nodig om het medicijn clopidogrel, wat in inactieve vorm wordt geslikt, werkzaam te maken. Weinig enzym geeft weinig actief clopidogrel en dus ook weinig remming van de bloedstolling. Dit veroorzaakte de problemen met zijn stents.

Minisymposium – Farmacologie

Bètablokkers verbeteren bij chronische toediening de prognose van hartfalen. Ze reduceren de 5-jaarsmortaliteit met zo'n 30%. Ze werken echter niet bij alle patiënten. De verklaring hiervoor ligt (gedeeltelijk) in de **genetica**. Daarom wordt genetisch onderzoek gedaan naar effectiviteit en bijwerkingen van geneesmiddelen. Genetisch onderzoek speelt voor de meeste ziektes echter nog geen rol of geeft alleen een gedeeltelijke reductie of verhoging van een kans.

Een **polymorfisme** is een genvariatie die, per definitie, bij minstens 1% van de bevolking voorkomt. Polymorfismen in coderende gebieden kunnen zorgen voor verandering van eiwitten. Ze zorgen echter niet altijd voor een aminozuurverandering, vooral sommige puntmutaties doen niks met de aminozuurvolgorde. Dat heet dan een **silent polymorfisme**. Zelfs als er wel een aminozuur wordt veranderd, heeft dat niet altijd invloed op de 3D-structuur van het eiwit. Polymorfismen in niet-coderende gebieden kunnen zorgen voor veranderingen in transcriptie of translatie. Veel van deze polymorfismen hebben echter geen bekend gevolg.

Mogelijke polymorfismen zijn:

- Single Nucleotide Polymorfisme (**SNPs**). Dit is het meest frequente type polymorfisme, een verandering van 1 nucleotide.
- Een andere hoeveelheid **CA-repeats/tandem repeats**
- Verwijdering of toevoeging van nucleotiden (**insertie of deletie**)

Verder is het natuurlijk van groot belang of zo een verandering in het DNA zich in een intron of een exon bevindt.

Voor verschillende gebieden binnen de farmacologie zijn ander polymorfismen belangrijk.

Farmacodynamiek: polymorfismen in bepaalde aangrijpingspunten (receptoren) hebben invloed op elk medicijn met dat aangrijpingspunt, dus die kan binden aan die receptor.

Farmacokinetiek: polymorfismen in geneesmiddel metaboliserende enzymen. Deze polymorfismen hebben invloed op de werking van bepaalde middelen, niet alle middelen van dezelfde groep.

De **β 1-adrenoreceptor** is het aangrijpingspunt van bètablokkers. Er zijn meerdere polymorfismen van deze receptor bekend. Het is een G-eiwitgekoppelde receptor die via adenylylcyclase cAMP kan laten vormen. Polymorfismen op de ene plaats in deze receptor geven een hogere kans op een veranderde werking dan polymorfismen op een andere plaats. Een bekend polymorfisme is **Arg389Gly**. De vorming van cAMP gaat bij de Arg-variant beter dan bij de Gly-variant. Ook reageert de Arg-variant sterker op noradrenaline.

Men zou dus zeggen dat de Arg-variant beter is dan de Gly-variant. Echter, niet alle studies wijzen in dezelfde richting. Dit komt vaak door heterogene/kleine groepen patiënten. Dan zijn ook kleine effecten niet aantoonbaar.

Farmacogenetica is zinvol als er een chronische behandeling op afgesteld kan worden. Ook moet de behandeling eventueel gevaarlijk zijn bij verkeerde concentraties of door bijwerkingen. Het wordt dan alleen gedaan als er een goede voorspellende waarde in de genetica is en als de behandeling duur is.

Minisymposium – Farmacogenetica vanuit klinisch-genetisch aspect

Bij de **farmacogenetica** kijkt men op basis van de genetica welke patiënt op welke manier op een bepaald geneesmiddel reageert. Hierdoor kunnen behandelingen (o.a. het type medicijn en de dosis) aangepast worden op de patiënt.

Bij **butyrylcholinesterase deficiëntie** is iemand overgevoelig voor een narcosemiddel voor spierverslapping. De patiënt blijft dan heel slap, heeft apnoe en gaat niet zelf ademen. Hij is dan wel bij bewustzijn. Het gen voor deze afwijking erft autosomaal recessief over. 1 op de 30 is drager. Onderzoek doen naar dit gen voordat iemand onder narcose gaat zou uiteraard veel vervelende situaties kunnen besparen.

Ototoxiciteit t.g.v. aminoglycosiden komt door mutaties in het mtDNA. Na toediening van antibioticum treedt blijvende slechthorendheid op. Ook zonder toediening van antibiotica treedt vaak slechthorendheid op latere leeftijd op. Wanneer dit bij iemand bekend is, kan familieonderzoek gedaan worden.

De 2 afwijkingen die hierboven beschreven zijn, zijn beide monogene overervende aandoeningen. Bij **monogene overerving** leidt een mutatie in 1 gen tot een ziekte. Bij een polymorfisme wordt de kans op ziekte of een bepaald effect veranderd.

De farmacogenetica wordt meestal bepaald na een ongewenste reactie op een geneesmiddel. Er wordt nog niet veel van tevoren getest, voordat een geneesmiddel wordt voorgeschreven.

Bij een verlengde **QT-tijd** in het ECG-diagram heeft iemand na toediening van bepaalde geneesmiddelen een verhoogde kans op ritmestoornissen.

Dit komt niet veel voor, maar kan wel fataal zijn. **LQTS** is een autosomaal dominante aandoening door een mutatie of polymorfisme.

Bij een mutatie kan men onderzoek doen en daar een behandeling op afstellen. Bij een polymorfisme is het moeilijker te bepalen of je actie moet ondernemen en wat je dan precies moet doen. Je hebt immers slechts een verhoogde kans op een aandoening, geen zekerheid dat die aandoening zich zal ontwikkelen. Andere factoren kunnen ook een rol spelen, waardoor de precieze kans op de ziekte ook niet duidelijk is.

Bij een polymorfisme in het **CYP2D6-gen**, wat codeert voor een leverenzym dat veel geneesmiddelen metaboliseert, kan men rekening houden met het voorschrijven van geneesmiddelen. Deze zullen dan immers slechter afgebroken worden of juist beter bij een verdubbeling van dit gen. De dosissen moeten dan omhoog.

Het onderzoeken van alle polymorfismen bij iedereen is wellicht niet nodig of kosteneffectief. Misschien is het ook wel niet ethisch. Toch zou het therapeutisch gezien veel verbeteringen kunnen opleveren. In de toekomst zal de farmacogenetica hoogst waarschijnlijk veel meer toegepast worden dan nu.

Minisymposium – ethiek in de farmacogenetica

Ethiek speelt altijd een rol in het handelen van een arts. Men let er echter meestal pas op wanneer er 'ethische complicaties' zijn. Bij lastige ethische kwesties moet men prioriteiten stellen qua normen en waarden. Waar je die prioriteiten stelt, zegt iets over jou als dokter. Bij ethische kwesties die simpel lijken moet je toch altijd nadenken over factoren zoals in hoeverre de patiënt vrij kan kiezen, welke baten er zijn voor de patiënt en de samenleving enzovoort.

Farmacogenetica zou behandelingen kunnen verbeteren. Toch zijn er een aantal tegenargumenten tegen genetica in het algemeen. Hierbij kan men denken aan **eugenetica**, waarbij men voor God zou willen gaan spelen. Ook vindt niet iedereen genetisch gemanipuleerde producten wenselijk en zou er misbruik gemaakt kunnen worden van vastgelegde kennis over genen. Hierbij kan je denken aan gevolgen qua werk en verzekeringen. Prenataal onderzoek kent ook voorstanders en tegenstanders. (Denk hierbij aan eventuele designerbabies).

De **geneticalisering** is het proces waarbij men de genetica aan steeds meer verschijnselen in het menselijk bestaan ten grondslag legt. Ook ziet men momenteel een omslag naar nature in het **nature/nurture-debat**.

Argumenten tegen de farmacogenetica zouden kunnen zijn:

- Het schenden van **privacy**. Dit is echter niet een erg groot probleem, omdat er weinig belastende informatie is betrokken bij de farmacogenetica.
- **Onterechte angst** en '**patients-in-waiting**' (ook wel 'unpatients' genoemd). Of juist **onterechte geruststelling**. Als mensen denken dat ze ergens minder kans op lopen, gaan ze misschien slechter voor zichzelf zorgen/geen zelfonderzoek doen.
- **Moeilijke theorie**. Niet iedereen zal goed begrijpen waar het in de farmacogenetica nu eigenlijk om gaat en wat precies de waarde is van de informatie die ermee verkregen kan worden.
- Het vinden van **werk of verzekeringen**. Dit zal bij de farmacogenetica echter heel erg meevallen, al kan het bij andere genetische kwesties wel een rol spelen. Het kan echter wel een soort 'rassenscheiding' geven die in de maatschappij doordringt.
- **Medicalisering**. Dit is echter niet van toepassing bij de farmacogenetica, maar wel bij andere aspecten van genetica. De patiënt wordt bij de farmacogenetica immers pas getest als hij al ziek is en sowieso behandeling nodig heeft.

- **Fatalisme**, waarbij men zegt dat er niks aan te doen is, dat het nu eenmaal in de genen zit, komt voor bij veel aspecten van de genetica. Bij de farmacogenetica is dit juist niet het geval. Men gaat juist handelen naar de kennis die men heeft verkregen en gaat niet bij de pakken neerzitten.

Er zijn dus niet heel veel ethische problemen wat betreft de farmacogenetica. Door de toegenomen mate waarin farmacogenetica wordt toegepast komen mensen echter wel steeds meer met deze tak van de wetenschap in contact, inclusief de ethische aspecten.