

## Hoorcollegeaantekeningen blok 1.3 Hormonale Stoornissen & Farmacologie

### Week 2

#### Patiëntdemonstratie: Nierfalen

Patiënt: vrouw, 82 jaar

Heeft vroeger een tumor in 1 nier gehad, waarvoor deze nier is verwijderd. Een tijdje ging het prima met 1 nier, totdat de andere nier ook een afwijking ging vertonen. Namelijk het **nefrotisch syndroom**. Sindsdien ondergaat zij 3 keer per week, 4 uur lang hemodialyse. Ze heeft hier, afgezien van de tijd die het kost, weinig last van. Ze is alleen vaak wat moe na de dialyse en heeft soms last van jeuk. Op het moment gaat het redelijk goed met haar. Vroeger heeft ze wel veel last gehad van complicaties van de hemodialyse. Vooral doordat ze nog een andere ziekte heeft, waardoor ze een verminderde bloedplaatjes-aggregatie. Mede hierdoor had ze vaak last van nabloedingen.

Tegenwoordig is haar nierfunctie zo slecht, dat ze helemaal niet meer plast. Al het vocht wat ze binnenkrijgt, verlaat haar lichaam weer door de dialyse. Daarom houdt ze zich aan een vochtbeperkt dieet. De richtlijn is ongeveer een halve liter per dag. Vaak zit ze daar iets boven.

De nieren verwijderen vocht en afvalstoffen. Ze filteren zo'n 180 liter per dag. Hiervan wordt meer dan 99% teruggeresorbeerd. Stoffen zoals sommige medicijnen worden uitgescheiden via **tubulaire secretie**. Ook stimuleren de nieren de bloedaanmaak. Een slechte nierfunctie zorgt dus voor bloedarmoede. (Hier heeft onze patiënte ook last van). Ook activeert de nier vitamine D en vasoactieve hormonen.

Bij **chronische nierinsufficiëntie** is er sprake van langzaam maar progressief verlies van nierfunctie. Urineproductie is één van de laatste functies die uitvalt. Er zijn bij nierfunctieverlies weinig specifieke klachten. Nierfunctieverlies is irreversibel. Klachten zijn vaak moeheid, verlaagde inspanningstolerantie, jeuk, droge huid en mond misselijkheid en braken. Omdat dit heel aspecifieke klachten zijn is altijd labonderzoek nodig. Chronische nierinsufficiëntie leidt tot hypertensie.

Afwijkingen in het calcium/fosfaat metabolisme kunnen leiden tot botafwijkingen (osteoporose) en juist verkalkingen elders in het lichaam. Ook treden vaak **uremie** (uremisch syndroom), anemie, metabole acidose, hypertensie, hyperkaliemie, neurologische stoornissen en coma op (de laatste twee indien geen behandeling wordt ingesteld). Bij nierinsufficiëntie worden medicijnen minder goed verwijderd waardoor complicaties kunnen optreden. Hierbij moet men dus altijd rekening houden met het doseren van medicijnen.

Er is een **conservatieve behandeling**, welke bestaat uit dieet en medicamenten. De **niervervangende behandeling** wordt ingesteld bij een sterke daling van de nierfunctie (van minder dan 10-15% van de oorspronkelijke nierfunctie).

Oorzaken van de **anemie** zijn een geringe EPO-productie, beenmergremming door uremische toxine, een verkorte levensduur van de erythrocyten en bepaalde deficiënties.

Bij de behandeling geeft men de patiënt EPO en ijzer (dit zit in hemoglobine en is nodig als bouwstof).

Oorzaken van **renale osteodystrofie** kunnen zijn daling van het GFR, waardoor uiteindelijk mobilisatie van calcium uit het bot plaatsvindt, waardoor fosfaatexcretie toeneemt. Ook daalt het calcium door verminderde activering van **vitamine D** en kunnen **metastatische calcificaties** ontstaan door **hyperparathyreoidie**. De behandeling die men dan kan instellen bestaat uit **fosfaatbindende stoffen** (dit is ook de hoeksteen van de preventie), vitamine D-preparaten en eventueel calciumsuppletie. **Tertiaire hyperparathyreoidie** behandeling bestaan uit **calcimimetica** om het PTH te remmen en als het nodig is verwijdering van de parathyroid.

Niervervangende therapie kan door dialyse (peritoneale of hemodialyse) of door niertransplantatie. Er zijn meer dan 5000 dialysepatiënten en zo'n 700 transplantaties per jaar.

Bij de hemodialyse met een kunstnier moet men altijd antistolling geven. De kunstnier bestaat uit allemaal **capillairen**, omringd door **dialysevloeistof**. Meestal wordt er een anastomose (shunt) gemaakt tussen de ader en slagader in de onderarm.

Bij peritoneale dialyse zit er een catheter in de buik. Er vindt uitwisseling plaats tussen de capillairen en spoelvloeistof in de buikholte.

Bij een donornier is een **negatieve kruisproef** nodig. Het lichaam reageert dan niet op de nier alsof het lichaams-eigen is. De nier wordt dan geplaatst in de **fossa iliaca** in het bekken. Hier is makkelijk een vaatanastomose te maken en is de urether makkelijk aan te sluiten.

Bij **crossover** zijn er verschillende koppels van donor en acceptor van wie de nieren niet matchen, de kruisproef is niet negatief. Deze koppels kunnen dan soms gemixt worden, zodat de acceptoren wel allebei een donornier kunnen krijgen.

**Afstotingsreacties** kunnen **acuut** optreden in het 1<sup>e</sup> jaar. Dit is te behandelen.

**Chronische** afstotingsreacties zijn niet te behandelen. **Hyperacute** reacties komen bijna niet voor. Ook chirurgische complicaties, infecties of maligniteiten kunnen optreden.

Door de jaren heen is de overlevingskans van patiënten steeds beter geworden.

### **Calciumhuishouding I**

Een gestoorde nierfunctie leidt tot storingen in de calciumhuishouding, acidose en afname van de vitamine D aanmaak. En (soms als gevolg daarvan) storingen in andere organen en weefsels. **Renale osteodystrofie** kan veroorzaakt worden door een gestoorde calciumhuishouding (hypocalcemie). In het skelet zit veel calcium. De calciumhuishouding is dus belangrijk voor de skelet- en bloedaanmaak.

Baby's hebben ongeveer 300 botten, waarvan er een aantal samengroeien. Een volwassen persoon heeft uiteindelijk nog 206 botten.

Een belangrijk verschil tussen platte beenderen en pijpbeenderen is dat platte beenderen, met rood beenmerg, vooral belangrijk zijn voor de bloedvorming. Pijpbeenderen, met geel beenmerg, hebben veel meer een mechanische functie. De matrix van platte beenderen groeit van binnenuit. Dit heet **endesmale ossificatie**. Bij botontkalking wordt de matrix poreus, de botten worden dus 'leger'. De groei van pijpbeenderen gaat vanuit de **epifysairschijven**. Deze schijven zijn dicht als de botten volgroeid zijn.

Er zit ongeveer 1,4 kilo calcium in onze botten. De rest is fosfaat en collageen en, voor slechts 2%, cellen. Het opbouwen/afbreken van calcium in botten wordt gereguleerd door PTH en de actieve vorm van vitamine D. Met deze stoffen wordt calciumhomeostase bereikt. Calcitonine heeft een regulerende rol in de botregulatie.

Botten bestaan uit **osteoclasten**, **osteoblasten** en **osteocyten**. De osteoclasten ontstaan vanuit stamcellen uit het bloed (hemopoetische cellen). De osteoblasten ontstaan uit mesenchymale cellen (uit collageen). De cellen hebben dus een verschillende origine. De osteocyten zijn botcellen die niet meer delen, ze zijn vooral belangrijk voor onderhoud en herstel. Osteoclasten zorgen voor **osteolyse** (botafbraak) door de zuurgraad plaatselijk te verhogen. Osteoblasten vormen bot door **calciumfosfaat** neer te laten slaan. De osteoblasten reguleren zowel de botaanmaak als -afbraak, zij kunnen de osteoclasten aansturen. De afbraak van bot zorgt voor een hoger gehalte van  $\text{Ca}^{2+}$  in het bloed.

De osteoclast lost dus botkalk op. Daarvoor is een zure omgeving nodig. De cel heeft een **proton-uitwisselaar** aan de botkant en aan de andere kant een **cytokine receptor**, welke reageert op **RANK** en **IL-6**. De osteoblast is de controle van de activiteit van de osteoclast. Hij kan een RANK-ligand maken die osteoclasten kan aanzetten tot het oplossen van bot. Nieuwvorming van bot regelt de osteoblast zelf. De osteoblast zelf wordt gestimuleerd door vitamine D en PTH. **Glucocorticoïden** verhogen IL-6 en RANK en stimuleren dus botontkalking.

Homeostase wordt behouden door regelmechanismen die waarden binnen grenzen houden. Bij calcium is er uiteraard ook homeostase.  **$\text{Ca}^{2+}$**  is de actieve vorm van calcium.  $[\text{Ca}^{2+}]$  bepaalt dus de activiteit qua botafbraak en nieuwvorming. Bloedonderzoek geeft meestal het totale calciumgehalte weer en niet het actieve calciumgehalte. Van het calcium in het plasma is ongeveer de helft geïoniseerd (vrij) en de andere helft gebonden aan serumeiwitten of organische anionen. De totale hoeveelheid calcium kan binnen de grenzen liggen, dat wil nog niet zeggen dat de concentratie van de actieve vorm goed is. Vrij geïoniseerd calcium moet heel precies gereguleerd worden. Het wordt beïnvloed door albumine, pH van het bloed, verschillende exogene factoren en serumgehalten van verschillende stoffen, waaronder fosfaat.

Een **hypocalciëmie** is heel gevaarlijk. Het zorgt onder andere voor neuromusculaire activatie, ECG-verandering, epileptische aanvallen en spierspasmen. Een bekend voorbeeld hiervan is het **Chvostek sign**. Hierbij krijgt iemand een gezichtstrekje als je hem tegen zijn wang tikt terwijl hij zijn gezicht volledig ontspannen heeft. Een ander bekend fenomeen is:

In een gemiddeld dieet zit 1000 mg calcium per dag. 500 mg daarvan wordt opgenomen, de rest wordt, samen met ander calcium uit het lichaam, via de feces uitgescheiden. De nieren filteren zo'n 10.000 mg calcium per dag, waar 175 mg van in de urine terecht komt. Het calcium wat de botten nodig hebben voor aanmaak en wat er weer wordt afgebroken, is aan elkaar gelijk (280 mg/dag) In de nieren wordt calcium en fosfaat gereabsorbeerd. Ook kan vitamine D hier worden geactiveerd.

Bij een laag calcium gaan de parathyroid cellen **PTH** afgeven. Dit zorgt voor reabsorptie van calcium van het bot, waardoor het plasma calcium stijgt.

PTH geeft dus een signaal door aan de osteoblast, welke het weer doorspeelt naar de osteoclast.

Er zijn heel veel feedbackmechanismen om het calciumgehalte te reguleren. PTH heeft indirect invloed op de darmabsorptie van calcium door vitamine D en werkt direct op bot en nier. PTH zorgt voor **fosfaat-reabsorptie** en **Ca<sup>2+</sup>-reabsorptie**. Door een stijging van het calciumgehalte wordt er daarna minder PTH geproduceerd.

De bijnier heeft receptoren om het calciumgehalte te meten. Deze receptoren kunnen bij binding een cascade in gang zetten, welke zorgt voor remming van secretie van PTH.

Vitamine D speelt een actieve rol op het genoom van darm-cellen. Het calcium gaat door de cellen van de darmwand van het lumen van de darm naar de bloedbaan. Er is ook een **paracellulaire** weg, waarbij vitamine D geen rol speelt. Dus zelfs bij weinig vitamine D is er nog calciumopname mogelijk, hoewel dit nooit genoeg is.

Apicaal (aan de kant van het lumen) van de darmcel zitten **calciumkanalen**. Basolateraal zitten **calciumpompen** en **NaCa-uitwisselaars**. Paracellulair kunnen calciumionen door **tight junctions**. Dit werkt via de concentratiegradiënt. Verplaatsing van calcium op deze manier kan niet in bijvoorbeeld de nieren.

Vitamine D speelt ook een rol bij fosfaat absorptie vanuit de darm. Apicaal heeft de darmcel een **NaPi-cotransporter**. De fosfaatabsorptie wordt upgereguleerd door vitamine D.

In de nieren wordt het grootste deel van het calcium al gereabsorbeerd in het eerste deel van de **nier tubuli**. PTH en vitamine D werken regulatorisch bij vooral het eerste deel van de nierbuisjes. Hier kunnen ze transporters activeren, waardoor er een opname verhoging is van calcium en fosfaat. PTH is hierbij een sterkere regulator dan vitamine D.

### Farmacokinetiek I

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen moet je rekening houden met de dosering in combinatie met de toedieningsvormen. Hierbij moet je ook rekening houden met de **variabiliteit** tussen mensen en bepaalde kenmerken van geneesmiddelen, zoals **halfwaardetijd**, **absorptie** en **verdeling**.

Bij de **farmacodynamiek** (effect van geneesmiddel op lichaam) bepaal je het juiste geneesmiddel, bij de **farmacokinetiek** (effect van lichaam op geneesmiddel) de juiste dosering.

Eerst wordt het geneesmiddel **vrijgezet**, dan **geabsorbeerd**, **gedistribueerd**, **gemetaboliseerd** en **uitgescheiden (excretie)**. Echter, de nieren **reabsorberen** ook een deel van het middel, waardoor het weer terug de circulatie in gaat.

Geneesmiddelen zijn vaak relatief klein, zodat ze makkelijk membranen kunnen passeren. Vaak worden ze als **zoutvorm** beter opgenomen dan als ion-vorm. Van veel geneesmiddelen zijn **stereo-isomeren**. Soms is het handig om deze te scheiden. Vaak is maar één van de isovormen werkzaam, de andere vorm ook toevoegen kan juist bijwerkingen geven.

**Hormonen** kunnen ook als medicijn worden toegediend, net zoals **antilichamen**. Deze moleculen zijn over het algemeen veel groter dan het gemiddelde medicijn.

Er zijn verschillende toedieningswegen en -vormen. Zo heb je o.a. **parenteraal** (niet via de darm, bijv. intraveneus of intramusculair), **enteraal** (oraal en rectaal), **transdermaal**, **inhalatie** en **lokaal/topicaal**. Lokaal kan bijvoorbeeld door een zalf of lotion. De apotheek maakt medicijnen vaak in verschillende toedieningsvormen, als dokter moet je de juiste vorm kiezen voor een patiënt. De orale toedieningsweg is meestal gewenst bij de patiënt. Dit is echter niet altijd de optimale weg.

Geneesmiddelen bewegen bijna altijd over membranen door concentratiegradiënten, bijna nooit door actief transport. Het speelt hierbij een rol of een geneesmiddel **zuur** of **basisch**, **polair** of **lipofiel** is. Veel gassen kunnen moeiteloos door lipide biomembranen heen diffunderen net zoals veel hydrofobe moleculen (al blijven deze ook niet zelden in het membraan hangen). Kleine, geladen moleculen kunnen vaak ook nog wel door celmembranen heen diffunderen. Diffusie (van geneesmiddelen) kan alleen in niet-geïoniseerde en niet-gebonden vorm.

Een **pH-verschil** kan zorgen voor een verschillende **concentratiegradiënt**. Het geneesmiddel is dan binnen de cel in een andere mate geïoniseerd dan buiten de cel. pH-verschillen kunnen dus **ionisatie** veroorzaken en daardoor concentratieverschillen. Eenmaal geïoniseerd kunnen de moleculen immers niet meer de cel in of uit. Het meeste geneesmiddel zit altijd in het meest geïoniseerde compartiment.

**pKa** is de ionisatieconstante. Hierbij zijn de fracties wel en niet geïoniseerde stof (oftewel resp. gebonden en vrije stof) in evenwicht.

Hoe lager de pKa van een zuur hoe sterker de neiging tot ionisatie bij een fysiologische pH. Dit geldt omgekeerd voor bases, dus hoe hoger de pKa van een base, hoe sterker de neiging tot ionisatie. Geneesmiddelen zijn bijna altijd ofwel zuur ofwel basisch. Aspirine is een zuur. In de maag begeeft hij zich in een oplossing met een pH gelijk aan zijn pKa, namelijk 3,5. In plasma en urine is het pH veel hoger. Aspirine is dan dus sterker geïoniseerd. Wanneer iemand een overdosis aspirine heeft genomen, probeert men het pH van zijn urine te verhogen, zodat de aspirine daar meer ioniseert en klaring van het medicijn sneller zal verlopen.

In het bloed is een evenwicht tussen gebonden (aan bindingseiwitten) en ongebonden geneesmiddel. Alleen de ongebonden fractie is actief en kan een reactie opwekken, opgeslagen worden, gemetaboliseerd worden of uitgescheiden worden. De concentratie van een geneesmiddel wordt altijd bepaald als de totale concentratie van het middel, dus de gebonden fractie + de ongebonden fractie.

Het **verdelingsvolume** en de **plasmaconcentratie** zijn belangrijke parameters. Bij het gebruik van deze parameters kijk je meestal naar het lichaam als een **1-compartimentmodel** (reken je de bloed-hersenbarriere mee, dan heb je al twee compartimenten).

Het  $V_d$  (verdelingsvolume) reken je als volgt uit:  **$V_d = \text{totale dosis/plasmaconcentratie}$**

Dit reken je uit op  $T_0$ .

Je meet echter alleen de concentratie in het bloed (plasmaconcentratie). Bij een groot verdelingsvolume zit er minder stof in het bloed, dus meer in de weefsels. Bij een verdelingsvolume van ongeveer 5 zit het geneesmiddel voornamelijk in het bloed, wel of niet gebonden. Het verdelingsvolume is dus een **virtueel volume**. Het wordt meestal gegeven in **liter/kg** en is een eigenschap van een geneesmiddel.

Je kan berekenen bij welke dosis je de gewenste concentratie in het bloed bereikt door gebruik te maken van **verdelingsvolume** en **lichaamsgewicht**.

De **halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ )** is de tijd waarin de plasmaconcentratie halveert. Als je de concentratie semilogaritmisch uitzet tegen de tijd, krijg je een rechte lijn, waar je heel makkelijk de halfwaardetijd kan uithalen.

De fractie (van een medicijn) die uitgescheiden wordt is per tijdseenheid constant, niet de hoeveelheid per tijdseenheid. Dit komt omdat de kans om uitgescheiden te worden constant is, ongeacht de dosis. Dit geldt voor de meeste geneesmiddelen, en heet de 1<sup>e</sup>-orde kinetiek.

De nierperfusie is 1200 mL/min. **Klaring** is de hoeveelheid bloedplasma die per tijdseenheid volledig gezuiverd wordt. Dit kan je berekenen door het berekenen van de fractie die wordt uitgescheiden. Dat percentage neem je dan van het gefilterde volume. Dit is de klaring. Deze blijft **constant** en wordt gegeven in **ml/min**.

$t_{1/2} \approx V_d / \text{klaring}$  (om precies te zijn  $t_{1/2} = \ln 2 \times V_d / \text{klaring}$ )

$t_{1/2} = 0,7 \times V_d / \text{klaring}$

Als het  $V_d$  (het verdelingsvolume) heel hoog is, is de halfwaardetijd ook hoog, want bij een hoog  $V_d$  is er minder stof beschikbaar voor klaring, waardoor  $t_{1/2}$  langer wordt.

## Farmacokinetiek II

Bij **orale** toediening van een stof komt niet alle stof in het bloed terecht. Ook laat de **piekconcentratie** in het bloed even op zich wachten. Bij **intraveneuze** toediening komt alle stof in het bloed. De piekconcentratie ligt dan helemaal aan het begin. Bij **subcutane** toediening duurt het relatief lang voordat een piekconcentratie wordt bereikt.

De **AUC** (area under curve) bij een curve waarin de plasmaconcentratie van een medicijn is uitgezet tegen de tijd, is de maat voor de blootstelling van de patiënt aan het medicijn.

Het percentage van de toegediende stof die ook echt in het lichaam/de bloedbaan komt heet de **biologische beschikbaarheid (F)**. De biologische beschikbaarheid na orale toediening is minder dan 100%. Een deel van het medicijn passeert de darmwand niet en een deel wordt gemetaboliseerd door enzymen in de darmwand, lever, of een ander orgaan of weefsel. Een biologische beschikbaarheid van hoger dan 50% is hoog voor orale middelen. Hier zit echter ook een variabiliteit tussen mensen, niet iedereen neemt een oraal toegediende stof even goed op.

Bij intraveneuze injecties is de biologische beschikbaarheid 100%. De biologische beschikbaarheid is bepalend voor de dosering. F kun je berekenen met de volgende formule:  $F = \text{AUC oraal} / \text{AUC i.v.}$

Bij eenmalige toediening heb je te maken met de factoren **F**,  **$V_d$** ,  **$t_{1/2}$**  en **Cl** (klaring). De eerste twee bepalen de dosis en concentratie, de laatste twee bepalen de tijd die het medicijn in je lichaam doorbrengt.

Bij vaker doseren geef je vaak al een nieuwe dosis als de vorige nog niet helemaal geëlimineerd is. Bij een hogere concentratie wordt er ook meer uitgescheiden. Uiteindelijk kun je een **steady-state** (evenwicht) bereiken. Dat is een bandbreedte in een grafiek waarin de concentratie werkzame stof is uitgezet tegen de tijd. Alleen als je iets continu toedient, krijg je geen bandbreedte maar een rechte lijn.



Bij een steady state wordt steeds evenveel uitgescheiden als toegediend. In een steady-state is sprake van **lineaire kinetiek** of **1<sup>e</sup> orde kinetiek** (lineair omdat het lineair is op logaritmische schaal).

De verhouding tussen het **dosis-interval ( $\Delta t$ )** en  $t_{1/2}$  bepaalt de hoogte van de steady state.  $C_{ss}$  (concentratie steady state) bereik je meestal na zo'n 4 tot 5 halfwaardetijden. Dit is ook de tijd om (bij benadering) alle werkzame stof weer uit het lichaam te krijgen.  $C_{ss}$  wordt bepaald door F, D,  $t_{1/2}$  Vd en  $\Delta t$  volgens

$$C_{ss} = (F \times D) / (CL \times \Delta t)$$

Als een geneesmiddel een  $t_{1/2}$  heeft, wordt meer van het geneesmiddel uitgescheiden naarmate de concentratie ervan hoger is. Er kan echter ook een **verzadigbaar eliminatiesysteem** zijn. Er zijn dan bijvoorbeeld enzymen bij betrokken die per tijdseenheid maar een maximale hoeveelheid stof kunnen verwerken. Als zo'n mechanisme aanwezig is en te hoge dosissen worden toegediend, zijn alle enzymen 'vol'. Dan wordt er geen steady state bereikt. Dit heet ook wel de **0<sup>e</sup>-ordekinetiek** en komt onder andere voor bij **fenytoïne** (een anti-epilepticum) en **alcohol**. Bij 0<sup>e</sup>-ordekinetiek wordt er een vast (maximale) hoeveelheid medicijn per tijdseenheid afgebroken, ongeacht de dosis. (en dus niet een percentage van de totale dosis zoals bij 1<sup>e</sup>-ordekinetiek.)

De doseringen bij behandeling geef je op die manier dat er een steady state wordt bereikt waarbij het effect gewenst is.

Om bij medicatie met een lange  $t_{1/2}$  toch snel een steady state te bereiken, kun je eenmalig een hoge dosis (**oplaaddosis**) toedienen. Hierdoor kom je gelijk op het steady-stateniveau. Hierna geef je repeterend de normale dosis.

Bij meervoudige toediening moet je dus rekening houden met **F, D,  $t_{1/2}$  Vd,  $\Delta t$ , steady state** en eventueel de **oplaaddosis**.

Bij daling van de nierfunctie daalt de klaring van medicijnen. Hiermee moet je rekening houden met doseren van medicatie.

Voorspellen hoe plasmaconcentraties van een geneesmiddel beïnvloed worden door factoren als **nierfunctieverlies** maakt ook deel uit van de farmacokinetiek.

## Calciumhuishouding II

99% van het calcium in ons lichaam ligt opgeslagen in de botten. Ongeveer 1.0% bevindt zich intracellulair. Slechts 0,1% van het **calcium** in ons lichaam zit in het bloed. Dit calcium meet je als je de calcium concentratie meet. 45% hiervan is geïoniseerd en dus actief. De plasmaconcentratie calcium ligt tussen 2,2 en 2,6 mmol/L. Bij een verlaagd albumine is ook het totaal calcium verlaagd. De hoeveelheid geïoniseerd calcium kan dan nog goed zijn. De hoeveelheid geïoniseerd calcium wordt gereguleerd door PTH en vitamine D.

Calcium heeft verschillende functies. Het zit opgeslagen in het bot en zorgt voor sterke botten. Ook is het belangrijk bij spiercontractie, verschillende celprocessen en signalen van andere hormonen.

85% van het **fosfaat** zit in het bot, 0,03% zit in het plasma. De rest zit intracellulair.

Ook fosfaat is belangrijk. Het fungeert als second messenger, is nodig voor de synthese van ATP, zit in DNA en fosfolipiden en is nodig voor phosphorylering. Een goede regulatie van zowel calcium als fosfaat is noodzakelijk. PTH, vitamine D, de nieren, de lever, bot en de darm zijn belangrijk bij de calcium homeostase. Bot is zowel een calcium- als een fosfaatbron.

Calcium kan vrijgemaakt worden uit bot. Dit wordt gereguleerd door **PTH**. Bij een lage calciumconcentratie in het bloedplasma, gemeten door de bijnierschors, wordt PTH geproduceerd. PTH heeft invloed op verschillende organen. In de nieren zorgt het voor meer **calcium terugresorptie** en meer **fosfaatexcretie**. Ook stimuleert het de vorming van de actieve vorm van **vitamine D**. In het bot stimuleert PTH de **botresorptie**. In de darm zorgt het voor **resorptie van calcium en fosfaat**.

Vitamine D kan het lichaam maken onder de invloed van **UV-licht**. Het zit ook in bepaalde voedingsproducten, zoals vette zeevis. Vitamine D is nog in de inactieve vorm als het in het lichaam komt. Dan gaat het naar de lever en dan naar de nier. Bij beide organen wordt vitamine D omgezet, waardoor het uiteindelijk in de actieve vorm is. Het gevolg van meer vitamine D is een stijging van het serumcalcium.

**Calcitriol** stimuleert de botresorptie, de calcium- en fosfaatresorptie in de darm en de calciumresorptie in de nier. Het remt de PTH secretie en wordt geremd door fosfaat.

Bij een **hypocalciëmie** is het  $Ca^{2+}$  verlaagd. Dit zorgt voor meer PTH, waardoor het  $Ca^{2+}$  weer upgereguleerd wordt. Het fosfaat wordt ook upgereguleerd, maar dit wordt gecompenseerd door de verhoogde excretie van fosfaat via de nieren.

Bij een **hypofosfatemie** is het fosfaat verlaagd. Het calcitriol verhoogd dan. Dit verlaagd het PTH. Waardoor fosfaat en calciumopname wel toenemen, maar er is dan echter minder fosfaatexcretie, waardoor het fosfaat wel toeneemt.

Een **hypercalciëmie** kan **PTH-gerelateerd** zijn. Als de schildklier te hard werkt stijgt het PTH. Ook kan een hypercalciëmie veroorzaakt worden door **osteolytische haarden**, bijvoorbeeld bij botmetastasen. De osteoclasten zijn dan te actief. Het PTH is in zo'n geval laag. Ook een probleem met het vitamine D kan een hypercalciëmie veroorzaken.

Als een hypercalciëmie PTH-gerelateerd is, kan het door **hyperparathyreoïdie** komen. Ook kan het een **PTH gerelateerde peptide** zijn in plaats van PTH. Dit komt veel minder voor. Deze peptides kunnen gemaakt worden door bepaalde tumoren en spelen ook een rol bij vrouwen die borstvoeding geven en genoeg calcium in hun melk moeten hebben. Ook een probleem met **calcium sensing receptoren** kan zorgen voor een overproductie voor PTH. Dit is echter zeer zeldzaam.

Bij een **vitamine D-intoxicatie** is er een teveel aan vitamine D. Dit komt (vrijwel) alleen voor bij bepaalde **granulomateuze ziektes**. De ontstekingscellen zorgen dan voor actief vitamine D. Ook overproductie van calcitriol, botmetastasen en de **ziekte van Kahler** (een soort ontstekingsreactie in het bot) kunnen een hypercalciëmie veroorzaken. Verder kan dit nog veroorzaakt worden door o.a. medicatie, acromegalie en bijnierschorsinsufficiëntie.

**Botmetastasen** en **hyperparathyreoïdie** zijn echter de belangrijkste oorzaken voor hypercalciëmie.

Bij lab-onderzoek naar aanleiding van hypercalciëmie is het belangrijk het PTH en eventueel het fosfaat te meten. Bij een primaire hyperparathyreoïdie is zowel het calcium als het PTH verhoogd. Bij een hypoparathyreoïdie is zowel het calcium als het PTH laag. Bij botmetastasen of de ziekte van Kahler is het calcium hoog maar het PTH laag.



Bij een **primaire hyperparathyreoïdie** is meestal maar 1 klier aangedaan. Slechts af en toe zijn meerdere bijnieren aangedaan.

Veel patiënten hebben een relatief milde hypercalciëmie en hebben geen symptomen. Pas als er complicaties optreden is het noodzakelijk te behandelen. Ook jonge patiënten krijgen vaak al wel een behandeling, om complicaties te voorkomen. Behandeling bestaat meestal uit resectie van de malfunctionerende klier. Welke klier niet goed functioneert kan men bepalen door het toedienen van jodium en technetium. Men maakt dan afbeeldingen, welke men over elkaar legt. De aangedane klier is dan te zien.

Er is nu ook **turbo PTH-meting**. Hiermee kan het PTH al op de OK gemeten worden, waardoor men gelijk na verwijdering van de klier al kan zien of men wel de goede klier heeft verwijderd.

Bij behandeling met **NaCl intraveneus** komt er meer calcium in de urine en wordt de calciumexcretie dus bevorderd. Dit zorgt voor een daling van de calciumspiegel. Behandelingen met **cinecalcat** zijn ook mogelijk, maar chirurgie is nog altijd de gouden standaard.

Hypercalciëmieën met andere oorzaken zijn te behandelen met **hyperhydratie** (toedienen van NaCl) en **bisfosfaten** (dit kan bij botmetastasen) en **prednison** (bij een teveel aan calcitriol). Als de hypercalciëmie wordt veroorzaakt door een bepaalde behandeling met een medicijn, moet deze therapie uiteraard worden stopgezet of aangepast.

### **Eliminatieprocessen en variabiliteit**

Wanneer een geneesmiddel oraal wordt ingenomen, komt het langs de enterocyten. Het passeert deze wel of niet (een deel verlaat het lichaam met de feces. Latijn: faeces). Een deel wordt al bij de darm afgebroken. Het gaat verder via de vena porta naar de lever. In de lever wordt een ander deel gemetaboliseerd. De metabolieten gaan via de gal naar de feces of via het bloed naar de nieren. Per geneesmiddel zijn de hoeveelheden die overal gemetaboliseerd worden verschillend.

Bij de meeste geneesmiddelen werkt de lever **detoxificerend**. Ook stoffen als **PAKs** en **nicotine** worden in de lever onschadelijk gemaakt.

**Eliminatie** is metabolisme en excretie. Het is de verwijdering van de actieve stof uit het lichaam.

**Metabolisme** vindt plaats om van het geneesmiddel af te komen. Daarvoor wordt het eerst polairder (hydrofiel) gemaakt, waarna het makkelijker uitgescheiden kan worden. Metabolisme vindt o.a. plaats in de darmwand, lever en placenta. Metabolisme in de darmwand brengt de biologische beschikbaarheid snel omlaag. De placenta kan metaboliseren om het ongeboren kind te beschermen.

**Excretie** vindt plaats via gal, wat afgevoerd wordt naar de darm, of via de nieren, longen, huid enz. Excretie via de feces en urine zijn de belangrijkste vormen. Er zijn heel veel enzymen die bij metabolisme een rol spelen. De belangrijkste zijn: cytochromen, esterasen, N-acetyltransferasen, tiopurinmethyltransferase (TPMT), lucuronyltransferasen (UGT).

De essentie van metabolisme in de lever is dat de lever stoffen ook geschikt maar voor uitscheiding. Dit doet hij in twee fasen. De eerste fase is een soort voorbereiding. De tweede fase is **conjugering**. De stof wordt dan zo gevormd dat hij makkelijk uit te scheiden is.

**Fase-I-reacties** vinden plaats in het ER van de levercel. Het product kan minder actief, anders actief of inactief gemaakt worden. Dit is niet het doel op zich, maar is het gevolg van de omzetting van het middel. Een **prodrug** kan in de lever ook juist omgezet worden naar zijn actieve vorm. Dat gebeurt bijvoorbeeld met prednison. Dit is makkelijk voor geneesmiddelen die eigenlijk niet makkelijk door de darm worden opgenomen. Soms zijn ze makkelijker op te nemen in een inactieve vorm, waarna ze in de lever actief worden gemaakt.

Bij de **fase II-reacties** is het product altijd minder actief of inactief. Bij fase-I-reacties zijn vooral **oxidatiereacties** erg belangrijk. Door een groep (zoals suiker, sulfaat, alcohol) aan het geneesmiddel te binden, wordt het polairder, waarna het makkelijker uit te scheiden is.

**Cytochroom P450-eiwitten** zijn erg belangrijk voor de fase-I-reacties. Deze eiwitten zijn onderverdeeld in families en subfamilies. De verschillende isoenzymen metaboliseren verschillende medicijnen. De meest belangrijke zijn **CYP3A4** (hiervan is **carbamazepine** een substraat), **CYP2C9** (hiervan is **fenytoïne** een substraat), **CYP2C19** en **CYP2D6** (hiervan is **metoprolol** een substraat). Van de laatste drie zijn ook polymorfismen bekend.

Variabiliteit tussen personen in de reactie op geneesmiddelen kan komen door een verschillend verdelingsvolume, verschillende nierfunctie, verschillende activiteit in metaboliserende enzymen (door polymorfismen of geneesmiddeleninteracties) enz. **Erythromycine** is een antibioticum dat het enzym CYP2C9 remt. Daardoor zou afbraak van een geneesmiddel als fenytoïne geremd worden. Sommige stoffen zorgen juist voor afname van de plasmaspiegel van een medicijn door de aanmaak van nieuwe enzymen.

**Polymorfismen** zorgen voor onderscheid tussen 'poor metabolisers' en 'rapid metabolisers'. Poor metabolisers metaboliseren een stof erg langzaam. Vaak wordt dit veroorzaakt door een polymorfisme. Rapid metabolisers breken een geneesmiddel juist snel af. Een persoon die 'ultrarapid' metaboliseert, heeft vaak genduplicaties voor een bepaald enzym. De grootste groep is de groep van de **extensive metabolisers**, deze metaboliseren met 'gemiddelde snelheid'. Bij poor metabolisers kan een normale dosis al snel tot bijwerkingen leiden.

Sommige metabolieten kunnen, nadat ze via de gal zijn uitgescheiden in de darm, weer actief worden gemaakt door bacteriën in de darmflora. Ze kunnen dan weer in het lichaam opgenomen worden. Dit heet de **enterohepatische kringloop**. De  $t_{1/2}$  van de stof wordt dan langer. Dit is vooral belangrijk bij oraal toegediende oestrogenen (de anticonceptiepil). Als de bacteriën in de darmflora minder actief zijn, kan deze pil niet meer goed werkzaam zijn.

De nier heeft twee eliminatieprocessen: **glomerulaire filtratie** (gaatjesmodel, is passief) en **tubulaire secretie** (met specifieke transporter, actief). **Tubulaire reabsorptie** zit hier tussenin en is tegengesteld aan eliminatie.

De **glomeruli** zijn goed doorbloed. Hier vindt de filtratie plaats. Om hier gefiltreerd te worden moet een stof klein, lipofiel en ongebonden zijn. Voor de terugresorptie moet een stof vetoplosbaar zijn.

Bij mindere doorbloeding van de nier is de tijd voor terugresorptie langer door de verminderde stroomsnelheid. De uitscheiding van sommige middelen kan daardoor verminderen.

**Interindividuele variatie** van de nierfunctie kan gemeten worden met de formule van **Cockcroft en Gault**. Hiermee wordt de **creatinineklaring** gemeten. De formule is als volgt:

$$\text{Clcreat} = ((140\text{-leeftijd}) \times \text{gewicht}) / (0,815 \times \text{serumcreatinine})$$

Dit is dus een maat voor de glomerulaire filtratie.

Deze formule klopt in grote lijnen, maar kan soms afwijken, bijvoorbeeld bij oudere patiënten. Doseringen moeten aangepast worden naar de renale klaring of de klaring door de darm. Een verminderde leverfunctie heeft niet vaak invloed op de dosering, maar genetische aanleg is wel van belang voor de benodigde dosering.

#### **Farmacokinetiek: veranderingen met leeftijd**

Sommige geneesmiddelen moet je lager doseren bij kinderen (in mg/kg), andere juist hoger. Leeftijd kan invloed hebben op zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek. De veranderingen bij de farmacodynamiek zijn (nog) niet altijd te begrijpen, die van de farmacokinetiek in principe wel.

Bij absorptie is het oppervlakte waarover het midden kan worden opgenomen, de pH van de omgeving en de snelheid van maag- en darmlediging van invloed. Deze factoren kunnen tussen mensen verschillen.

Zuigelingen hebben een **tragere maaglediging**, waardoor de absorptie langzamer of verminderd is. Aan de andere kant hebben kinderen tot 2 jaar een **hoger pH** in de maag. Hierdoor worden zuurgevoelige middelen als penicilline minder goed afgebroken. Dus dan geldt, hoe jonger het kind, hoe groter de biologische beschikbaarheid van penicilline.

Bij kinderen vindt meer **absorptie vanuit de huid** plaats. De **oppervlakte/inhoud fractie** is groter, waardoor sneller hogere concentraties in het lichaam bereikt kunnen worden. Bij baby's is de huid ook dunner/doorgankelijker, waardoor er makkelijker stoffen doorheen gaan. **Occlusie** van de huid (bijvoorbeeld door een pleister) verhoogt de absorptie op die plek. Een luier zorgt ook voor occlusie, net zoals lichaamspleisters. Daar moet men rekening mee houden als men zalfjes toedient aan een baby, die zullen daardoor al veel beter opgenomen worden.

Verdeling van het geneesmiddel (de **distributie**) hangt af van de **lipo-** of **hydrofiele** eigenschappen van dat middel, zijn **ionisatiegraad** en zijn **eiwitbinding**. Ook de **vet/water-verhouding** van het lichaam van de patiënt speelt een rol (deze schommelt door het leven heen), evenals de doorgankelijkheid van de **bloed-hersen-barrière**. Is de bloed-hersen-barrière nog niet helemaal goed (zoals bij jonge kinderen), dan kunnen medicijnen in de hersenen gaan stapelen. Ook is het verdelingsvolume dan groter. Neonaten hebben vaak ook nog minder vet en eiwitten voor binding. Kinderen hebben in verhouding meer lichaamswater dan oudere mensen. Het % lichaamswater neemt af met de leeftijd.

Hydrofiele geneesmiddelen kun je doseren op basis van het lichaamsoppervlak op het moment dat je de dosis aan moet passen voor kinderen . De schaal van Denekamp kan gebruikt worden voor het bepalen van de dosis voor een kind.

Tot 4 jaar oud kunnen **nier- en leverfunctie** van kinderen anders zijn. Eerst zijn deze organen nog onrijp. Dan is  $t_{1/2}$  voor veel medicijnen langer. Samenhangend hiermee is het verdelingsvolume bij kinderen ook vaak hoger.

Na vier jaar is de lever ongeveer volgroeid. Dan is  $t_{1/2}$  voor sommige middelen zelfs korter dan voor volwassenen, waardoor je deze hoger mag doseren. Dit komt doordat de lever dan relatief groot is in vergelijking met de rest van het lichaam.

Farmacodynamisch gezien blijken kinderen minder gevoelig voor **parasymphaticolytica**. Dit zijn middelen die het parasymphatische zenuwstelsel onderdrukken. Aan de andere kant zijn kinderen gevoeliger voor **antihistaminica**, een stof die bij hen makkelijk de bloed-hersen-barrière passeert.

Bij veel geneesmiddelen is het Farmacotherapeutisch Kompas de belangrijkste infobron voor het toedienen aan kinderen. Soms is echter daarin ook geen info beschikbaar. Dan moet je op zoek gaan naar een ander geneesmiddel of in overleg met de apotheek een geschikte dosis bepalen. Als het even kan, is het beter niet off-label voor te gaan schrijven.

6% van de recepten die op jaarbasis worden uitgeschreven zijn voor kinderen. 77% van de kinderen onder 1 jaar heeft al wel eens geneesmiddelen gebruikt. Mensen van boven de 65 gebruiken veel geneesmiddelen. Vaak ook veel verschillende, welke ze meerdere keren per dag of week moeten innemen. Helaas zijn ouderen ook vaak veel gevoeliger voor bijwerkingen.

De absorptie van middelen lijkt bij ouderen niet significant te veranderen. De lichaamssamenstelling verandert wel: het vetpercentage wordt groter, het waterpercentage neemt af. Lipofiele geneesmiddelen hebben dus een groter verdelingsvolume, hydrofiele een kleinere.

Qua metabolisme is voor sommige middelen een verminderde leverklaring. Het serumcreatinine neemt misschien een klein beetje toe met de leeftijd, maar niet significant. De klaring van creatinine neemt echter sterk af. De **creatinineklaring** is dus voor ouderen geen goede maat om de nierfunctie te meten. Ouderen moet je altijd zo min mogelijk medicatie geven en de doseringen moeten zo laag mogelijk gehouden worden.

Farmacodynamisch gezien hebben ouderen minder goede **cardiovasculaire reflexen**. Ze vallen makkelijker flauw. Ook is hun **thermoregulatie** verminderd, waardoor het niet altijd wat wil zeggen als ze wel of juist geen koorts hebben. Ook is hun **aanpassingsvermogen** verminderd.

Ouderen zijn gevoeliger voor sommige stoffen, zoals bijvoorbeeld **anticholinerge effecten**.

Voor sommige middelen, zoals **bètablokkers**, zijn ze juist minder gevoelig. **Diuretica** zijn dan ook meer gewenst bij de oudere patiënt dan bètablokkers.



### 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](http://www.globalmedicine.nl) voor meer informatie of het afsluiten van een abonnement



**Risicogeneesmiddelen** hebben een geringe therapeutische breedte. Dit wil zeggen dat de grens van het gewenste effect en die van bijwerkingen dicht bij elkaar liggen. Fenytoïne is zo'n risicogeneesmiddel.

Alarmsignalen bij verkeerd reageren op een geneesmiddel kunnen bij ouderen erg diffuus zijn. Ze vallen vaker, zijn meer verward en de behandeling, die vroeger adequaat was, lijkt nu minder effect te hebben. Bij ouderen treedt ook vaak **co-morbiditeit** op, waardoor **co-medicatie** vaak nodig is.

#### **Minisymposium: Geneesmiddelenonderzoek bij kinderen**

Meer dan de helft van de geneesmiddelen die wordt toegediend aan kinderen is niet geregistreerd voor deze leeftijdsgroep, of wordt **off-label** voorgeschreven (het is wel voor die groep geregistreerd, maar voor een andere aandoening).

Doseringen voor kinderen worden vaak niet goed vastgelegd. Er zijn veel verschillende bronnen om informatie vandaan te halen, en informatie uit deze bronnen komt niet altijd met elkaar overeen. Nu is er het kinderformularium, nkfk.nl. Hier staat voor de meest in kinderen toegepaste geneesmiddelen achtergrondinformatie.

Geneesmiddelen reageren anders in een kind door andere ontwikkeling van het lichaam.

De pH in de maag van zuigelingen is hoger tot ongeveer 2 jaar. Geneesmiddelen die in een zure omgeving afgebroken worden, worden dus beter opgenomen door zuigelingen.

De afbraak van **fenytoïne** gaat sneller in kinderen door een verhoogde afbraak in de lever.

Chlooramfenicol werd vroeger toegediend aan kinderen, welke daardoor grijs werden. Softenon werd vroeger, rond 1961, toegediend aan zwangere vrouwen, wat resulteerde in kinderen met afwijkingen. Men moet dus heel voorzichtig zijn als het aankomt op het toedienen van geneesmiddelen aan kinderen of zwangere vrouwen.

Off-label voorschrijven is onveilig om te doen bij kinderen. Gemiddeld zorgt dit voor 1,5-5 keer zoveel bijwerkingen.

Er zijn veel problemen bij geneesmiddelenonderzoek voor kinderen, waardoor veel geneesmiddelen niet voor kinderen geregistreerd zijn. Het is vaak **financieel** moeilijker, er zijn minder bedrijven die de onderzoeken willen financieren. Ook **ethische** bezwaren en de **formulering** spelen een rol.

Klinische studies in kinderen zijn meer uitdagend dan studies in volwassenen. Bij **informed consent** vraagt men toestemming voor het onderzoek. Bij studies in kinderen moeten beide ouders erin toestemmen dat hun kind meedoet aan het onderzoek. Ook moet rekening worden gehouden met de wens en/of mening van het kind. Ook onderzoek in noodsituaties is erg lastig.

De **formuleringsproblematiek** houdt in dat het lastig is goede toedieningsvormen te vinden voor kinderen. Zuigelingen kunnen geen grote tabletten doorslikken en ook kinderen vinden het niet fijn om medicijnen te slikken. Een oplossing is het toedienen van medicijnen in de vorm van lollies. Ook moet men oppassen met het gebruik van hulpstoffen.

Onderzoek in kinderen naar de werking van medicijnen is heel erg belangrijk. Dit verhoogt de veiligheid van het toedienen van medicatie aan kinderen.



Wanneer bedrijven een middel ook voor kinderen willen laten testen moeten ze een **PIP** opstellen, een paediatric investigation plan.

Ze kunnen 6 maanden uitbreiding van het patent krijgen, dus dat is vaak wel een goede (financiële) stimulans voor bedrijven om middelen voor kinderen te laten testen. MCRN is een netwerk dat onderzoek bij kinderen ondersteund. Zo helpen ze onder andere bij multicenter-onderzoek en datamanagement.

### **Minisymposium: De oude dag komt met gebreken**

De gemiddelde leeftijd stijgt en steeds meer mensen worden oud. Dat betekent dat we in de kliniek ook steeds meer te maken krijgen met oudere patiënten.

De **internist-geriater** houdt zich bezig met meervoudige problemen bij oudere mensen en streeft hierbij naar herstel en behoud van functie. De kwaliteit van leven wordt dus zo hoog mogelijk gehouden. Oudere mensen kunnen dezelfde kalenderleeftijd hebben, maar een andere biologische leeftijd.

Als geriater moet je zeldzame ziektes kunnen onderscheiden van alledaagse problemen, wat vaak nog best lastig is, zeker bij aspecifieke klachten. Niet iedere oudere patiënt is een geriatrische patiënt. De geriatrische patiënt is meer afhankelijk, heeft meerdere ziektes (comorbiditeit) en moet daardoor vaak ook meerdere medicijnen gebruiken.

Bij oudere mensen met hetzelfde probleem kan er toch een heel andere coördinatie en herstel zijn. De geriatrische patiënt is veel kwetsbaarder, veel meer zorgbehoevend. Bij de geriatrische patiënt zijn **ziektediagnostiek** en **zorgdiagnostiek** onlosmakelijk met elkaar verbonden.

Er zijn verschillende ouderdomsziekten, waaronder vooral storingen in vitale organen onder vallen. In het hart heb je bijvoorbeeld **hartinfarcten**, **decompensatie cordis** en **ritmestoornissen**. In de longen komen **COPD**, **ontstekingen**, **embolieën** en **carcinomen** of uitzaaiingen vaak voor. Endocrinologisch gezien zijn er niet veel ziekten, omdat de meeste endocrinologische ziekten zich al op jongere leeftijd presenteren. Wel kun je **schildklierziekten** (vaak een toxische nodus) tegenkomen en **diabetes type 2**. Ook bij de nieren komen vaak problemen voor zoals **insufficiëntie** of **urinewegsinfecties** door **hypertensie** of diabetes. In vaten komt vaak **atherosclerose** voor. Sommige ouderen slikken in de zomermaanden hun **diuretica** door, waardoor kans op uitdroging ontstaat. In de hersenen komen **CVA's** en **bloedingen** voor.

Kwetsbare ouderen hebben ook vaak cognitieve problemen. Hierbij moet je denken aan de 3 D's: **dementie**, **depressie** en **delirium** (acute verwardheid).

70% van de dementerenden heeft de **ziekte van Alzheimer**. Deze ziekte duurt gemiddeld tien jaar en kan invloed hebben op de therapiekeuze.

25% van de acuut opgenomen ouderen heeft een delirium. Dit geeft hogere risico's. Vaak is er een simpele, lichamelijke verklaring. Het heeft niets te maken met alcohol, zoals sommige mensen denken.

Depressie komt steeds vaker voor bij ouderen. Het heeft vaak te maken met de levensfase en –omstandigheden en schade aan de hersenen.

Verder hebben oudere mensen vaak veel **comorbiditeit**. Je kan onderscheid maken in verschillende '**kwetsbaarheidsstadia**'.

De **charlson comorbidity index** is een index die een getal berekent die de kwetsbaarheid van de patiënt aangeeft.

Veel ziektes presenteren zich atypisch bij ouderen. De anamnese is dan vaak onduidelijk door een lastige symptoompresentatie.

**Heteroanamnese** (ondervragen van familie of naasten) kan dan vaak helpen.

Ook kan je dan naar bijvoorbeeld verandering in gedrag vragen na het starten van een behandeling.

Ouderen hebben een andere farmacokinetiek dan jongere mensen. De

**maagsapsecretie, darmdoorbloeding, maagontlediging** en **maag-darmperistaltiek** verminderen allemaal, waardoor de **absorptie** minder wordt. Ook is het **vetpercentage** bij oudere mensen hoger en het **vochtpercentage** lager. Ook het **plasma-albumine** is lager. Deze factoren zorgen voor een andere **distributie**. Verder zullen de **lever- en nierfunctie** vaak afgenomen zijn bij oudere mensen.

Bij **polyfarmacie** begint men met bepalen of de medicijnen die de patiënt al lange tijd slikt inderdaad nog steeds nodig zijn en in die dosering. Vaak zijn er specifieke geneesmiddelen die de voorkeur verdienen bij ouderen. Ook moet men rekening houden met interactie tussen de verschillende geneesmiddelen. Doseringschema's kunnen de patiënt vaak helpen. Ook moet therapietrouw zo goed mogelijk worden gecontroleerd. Om de **therapietrouw** van een patiënt te achterhalen, kun je vragen of de patiënt het medicijn weleens vergeet of om één of andere reden bewust overslaat. Dat kan bijvoorbeeld ook doordat de patiënt zonder medicijn komt te zitten en niet gelijk nieuwe gaat halen. Ook is het belangrijk te vragen of **leefstijladviezen** worden opgevolgd en of leefstijladviezen passend bij verschillende geneesmiddelen niet tegenstrijdig zijn. Om therapietrouw te bevorderen, moet altijd gevraagd worden waarom geneesmiddelen worden overgeslagen, zodat men daarop kan inspelen. Door o.a. een checklist kan de hoeveelheid medicatiefouten sterk gereduceerd worden.

### **Minisymposium: Sexe-specifiek doseren**

Leeftijd beïnvloedt farmacokinetiek van medicatie. Ook beïnvloedt het (de mate van) gebruik. De gemiddelde Nederlander krijgt 11 à 12 voorschriften per jaar. Vrouwen hebben meer kans op opname in het ziekenhuis als gevolg van medicijnbijwerkingen. Vrouwen gebruiken namelijk gemiddeld genomen over hun hele leven meer geneesmiddelen dan mannen. Geneesmiddelen worden echter meestal getest op jonge mannen.

Het is belangrijk rekening te houden met verschillen tussen mensen. Deze verschillen hebben invloed op de kwaliteit van de zorg.

Verskil tussen mannen en vrouwen komt door de **sekse** (biologische, genetische en hormonale verschillen) en **gender** (ander gedrag, dit is deels cultuurgebonden) Vrouwen zijn door **oestrogenen**, die werken als antagonist, beschermd tegen dopamine. Mochten ze anti-dopamine nodig hebben, dan hebben ze dat dus in lagere dosissen nodig dan mannen. Ook zijn vrouwen (binnen sommige groepen) meer **therapietrouw** dan mannen, wat leidt tot betere resultaten bij vrouwen dan bij mannen.

Vrouwen hebben vaak een andere dosering nodig dan mannen omdat hun **vetverdeling, metabolisme, en excretie** anders is. Dit is echter voor lang niet alle middelen onderzocht, waardoor de dosis die vrouwen nodig hebben niet altijd precies bekend is.

We weten dan mannen groter en zwaarder zijn en meer spieren hebben. Vrouwen hebben juist meer vet.

Mannen gebruiken meer alcohol, vrouwen meer vitamines en hormonen. Dit soort factoren hebben invloed op werking van medicatie.

Vrouwen hebben een langere darmpassagetijd en tragere maagontleding. Dit zorgt voor een verschil in absorptie. Mannen hebben een grotere absorptie via de longen dan vrouwen en iets meer bindingseiwit. Vrouwen hebben oraal een betere absorptie. In de distributie zijn geen grote verschillen tussen mannen en vrouwen.

Mannen hebben voor hydrofiele geneesmiddelen een iets groter verdelingsvolume, vrouwen voor lipofiele geneesmiddelen.

Het metabolisme is soms sneller bij mannen, en soms juist bij vrouwen. De metaboliserende enzymen **CYP2C9** en **CYP2C19** hebben een **gelijke activiteit** bij mannen en vrouwen. **CYP3A4**, wat prednison metaboliseert, is **actiever bij vrouwen**. **CYP1A2**, **CYP2D6** en **CYP2E1** zijn juist **actiever bij mannen**.

**Glomerulaire filtratie** is groter bij mannen dan bij vrouwen, dus de uitscheiding (excretie) van bepaalde stoffen gaat sneller bij mannen.

De **creatinineklaring** bij vrouwen is lager. **GP IIb/IIIa** remmers geven bij vrouwen veel kans op bloedingen. Het zou kunnen dat er een andere expressie van geneesmiddeltransporters is tussen mannen en vrouwen, bijvoorbeeld onder invloed van oestrogenen.

**DES-dochters** zijn dochters van moeders die tijdens hun zwangerschap DES toegediend hebben gekregen. Deze meisjes hebben een grotere kans op carcinomen bij de vagina. **DES-zonen** hebben een grotere kans op een gestoorde aanleg van de penis.

Oestrogenen hebben invloed op heel veel ionkanalen. Ze hebben invloed op kaliuminflux in het hart. De **geleidingstijd** bij vrouwen in het hart is iets langer. Bepaalde geneesmiddelen zorgen daardoor voor een verhoogd risico op complicaties bij vrouwen. Ook moet je altijd rekening houden met (potentiële) zwangerschap bij het toedienen van geneesmiddelen aan vrouwen.

Momenteel moeten geneesmiddelen in onderzoeken ook getest worden op vrouwen in plaats van alleen op mannen. Soms komen aanbevelingen wat betreft verschil in reactie van medicatie tussen mannen en vrouwen in de richtlijnen, mits het onderzoek betrouwbaar wordt geacht. Verschillende organisaties kunnen ook verschillend oordelen over een onderzoek.

Zowel in de farmacokinetiek als in de farmacodynamiek en co-medicatie spelen sekse-specifieke verschillen een rol. Waarschijnlijk wordt hier in de toekomst meer onderzoek naar gedaan, maar nu is er nog niet veel over bekend.