

Hoorcollegeaantekeningen blok 1.3 Hormonale stoornissen & Farmacologie

Aantekeningen week 7

Geneesmiddeleninteracties I

Casus 1: patiënt; man, 16 jaar

De patiënt is al drie jaar bekend met een **feochromocytoom**. Dat is een afwijking van het bijniermerg waardoor er een overproductie aan catecholamines is. Dit leidt tot tachycardie, zweten en nerveusheid, wat aanvalsgewijs kan voorkomen. Deze klachten zijn heel aspecifiek en het diagnosticeren is dan ook lastig. Je kan proberen een aanval op te wekken en dan de catecholamines meten. Ook kan je de bloeddruk meten.

Bij de patiënt was het feochromocytoom maligne. Hij is behandeld met radioactieve straling. Bij het toedienen van een radioactieve stof is het makkelijk om de dosis straling die je in totaal toedient te bepalen, maar het is onvoorspelbaar hoeveel van die straling door de tumor zal worden opgenomen.

De patiënt had na de behandeling nog steeds een hoog adrenaline en noradrenaline. Daardoor heeft hij een hoge bloeddruk en hoofdpijn. De hoge bloeddruk werd behandeld met **nifedipine**. Dit is een blokker van calciumkanalen. Het zorgt voor een mindere contractie van gladde spiercellen in bloedvatwanden, waardoor vasodilatatie optreedt. Bijwerkingen zijn duizeligheid, roodheid, warmte en **orthostatische hypotensie**. Het middel is er in een snelwerkende vorm en een vorm met gereguleerde afgifte. De patiënt kreeg ongeveer het dubbele van de normale dosis van dit middel, alleen dan hielp het.

Na de behandeling met radioactieve straling kreeg hij een infectie in zijn mond en maag-darmkanaal, waarvoor hij werd behandeld met **fluconazol**. Al zijn klachten verdwenen na het beginnen met deze handeling. Toen hij weer stopte met fluconazol, kwamen zijn hoofdpijn en hoge bloeddruk terug. Een paar keer hebben ze de patiënt toen fluconazol gegeven zonder indicatie. Zijn klachten gingen steeds over na het starten van de kuur en kwamen weer terug na het stoppen.

De invloed die fluconazol uitoefent kan farmacodynamisch of farmacokinetisch zijn. Eerst werd het **farmacodynamisch** effect getest. Dit effect bleek er niet te zijn. Er was geen verschil in bloeddruk tussen een groep met en een groep zonder fluconazol.

Daarna zijn ook **farmacokinetische** interacties van fluconazol getest. Concentraties nifedipine (in dezelfde dosis aan de groepen toegediend) werden gemeten bij een groep met en een groep zonder fluconazol. Bij toediening van fluconazol bleek nifedipine in hogere concentraties aanwezig te zijn. Nifedipine is namelijk een **CYP3A4-substraat**. Fluconazol remt het enzym CYP3A4. Buiten dat de spiegel nifedipine hoger lag, zat er ook een duidelijke piek in de concentratie. Dit komt waarschijnlijk door een piek in de opname. CYP3A4 zit ook in de darmwand en metaboliseert medicatie al bij opname.

De bloeddruk van de patiënt daalde dus door de fluconazol. De patiënt krijgt nu geen nifedipine meer, maar een alfa- en een bètablokker. Men wist namelijk niet of de hoge nifedipine-spiegels wel veilig waren, omdat nog nooit met zulke hoge spiegels is getest. De alfablokker zorgt voor de bloeddrukdaling, de bètablokker behandelt de tachycardie. B1-receptoren in het hart zijn belangrijk voor regulering van de bloeddruk, β 2-receptoren zorgen voor luchtwegverwijding en vasodilatatie. Als je eerst een bètablokker geeft, verlaag je de hartfrequentie, maar creëer je een hogere bloeddruk door vasoconstrictie.

Eerst geef je dus de **alfablokker** en dan de **bètablokker**. Je zorgt dus eerst voor vasodilatatie en dan pak je de tachycardie aan.

Casus 2:

Een voorbeeld van een **farmacodynamische interactie** is die tussen ACE-remmers en NSAID's. **ACE** staat voor angiotensine convertend enzym, dit enzym zet angiotensine I om in angiotensine II. ACE-remmers, zoals perindopril, zorgen voor vaatwijdiging doordat er minder angiotensine II is. Ze worden bijvoorbeeld gegeven bij hypertensie of bij hartfalen, omdat ze vaatverwijding (en dus bloeddrukverlaging) van de aders veroorzaken.

NSAID's (non-steroid anti-inflammatory drugs) zorgen voor arteriële vaatvernauwing.

Normaal gesproken kunnen beide geneesmiddelen prima tegelijkertijd gegeven worden.

Maar indien er een slechte nierfunctie is, kan deze combinatie levensgevaarlijk zijn. De vernauwing van de aders en slecht functionerende glomeruli in combinatie met veneuse vaatverwijding zorgt ervoor dat de druk op de glomerulus wegvalt. Hierdoor zullen de nieren niks meer filtreren en ontstaat er een levensgevaarlijke situatie.

Casus 3: patiënt; man, 50 jaar

Op 11-jarige leeftijd leed de patiënt aan **terminaal nierfalen**. Vaak kan **dialyse** nog een tijdje uitgesteld worden door medicijnen en een bepaalde levensstijl, mits de nier nog een beetje werkt. Wanneer de nier het helemaal niet meer doet, is er dialyse nodig. De patiënt ging aan de **hemodialyse**, waarbij hij regelmatig zijn bloed moest laten filteren door een kunstnier.

Veel patiënten die aan de dialyse zitten hebben regelmatig last van een dialyse kater. Ze voelen zich dan slecht als ze net gedialyseerd hebben, wat de volgende dag weer over is. Dit komt door de grote schommelingen concentraties van afvalstoffen in het bloed. Krijgt een patiënt een donornier, dan vindt er wel weer constant zuivering plaats. Voor de patiënt is zo'n donornier dus een stuk fijner.

De patiënt kreeg na 8 jaar aan de dialyse te hebben gezeten een donornier. Meestal wordt **ciclosporine** gebruikt voor de immuunsuppressie voor het behoud van de nier. Een teveel ciclosporine is echter **nefrotoxisch**. Het middel heeft dus een nauwe therapeutische breedte.

Na de transplantatie kreeg de patiënt epileptische aanvallen, waarvan men de oorzaak niet heeft kunnen achterhalen. Hij is symptomatisch behandeld met **carbamazepine**. Dit is na een tijdje weer afgebouwd, waarna de patiënt geen aanvallen meer had.

Na 2 jaar ging het lichaam van de patiënt de nier afstoten. Dit komt waarschijnlijk deels door ciclosporine toxiciteit. De patiënt ging toen weer terug naar hemodialyse. In zijn dossier werd gezet dat hij in het geval van een nieuwe transplantatie ook carbamazepine moest krijgen om eventuele epileptische aanvallen te voorkomen. Hiermee moest rekening worden gehouden bij de ciclosporinetoediening.

Na 8 jaar kreeg de patiënt een nieuwe nier. Hij kreeg daarna zowel carbamazepine als ciclosporine. De dagen erna verschenen er echter **acute afstotingsverschijnselen**.

De patiënt had koorts en geen urineproductie. Dit heeft een slechte prognose. Een hoge dosis glucocorticoiden en anti-thymocyten-globulinen kan nog helpen. Het laatste middel werkt de T-lymfocyten tegen. Het vangt alle T-lymfocyten weg, zodat de rest van het immuunsysteem onderdrukt kan worden.

Een paar keer moesten bloedstolsels weggehaald worden uit de shunt. De nier is weggehaald en een nieuwe shunt is aangelegd. De patiënt moest weer terug naar de dialyse. Hij had nu echter allemaal anti-stoffen aangemaakt, waardoor het vinden van een nieuwe donornier heel moeilijk zou gaan worden.

De oorzaak van de slechte transplantaties zijn **geneesmiddeleninteracties**. Toediening van carbamazepine zorgt voor een daling van de ciclosporinespiegel. Ciclosporine is namelijk een substraat van het enzym **CYP3A4**. Carbamazepine is een inductor van CYP3A4. Carbamazepine zorgt dus voor meer activiteit van CYP3A4, waardoor ciclosporine sneller wordt afgebroken. Hierdoor zal de concentratie ciclosporine in het lichaam **te laag** zijn, waardoor er onvoldoende immunosuppressie is.

Omdat ciclosporinespiegels alleen konden worden bepaald van maandag tot en met vrijdag, en de patiënt zijn tweede transplantatie op vrijdagavond kreeg, werden zijn ciclosporinespiegels in het weekend niet bepaald. Dit had natuurlijk eigenlijk wel moeten gebeuren.

Geneesmiddeleninteracties II

Hou ouder een persoon is, hoe meer medicijnen hij/zij gebruikt. Veel van deze medicijnen moeten mensen ook langdurig slikken.

2,4% van de ziekenhuisopnames is geneesmiddel-gerelateerd. Bijna de helft van die opnames is vermijdbaar, bijvoorbeeld door betere uitleg naar patiënten toe of beter kijken naar welke geneesmiddelen een patiënt gebruikt en welke worden voorgeschreven. Bij patiënten boven de 65 vinden 2 keer zo vaak geneesmiddelgerelateerde opnames plaats als bij patiënten onder de 65. Dit komt vooral doordat patiënten boven de 65 veel meer geneesmiddelen gebruiken, maar ook doordat bijvoorbeeld hun nierfunctie vaak slechter is.

Bij sommige behandelingen gebruikt men bewust meerdere middelen. De werking kan daardoor versterkt worden of bijwerkingen kunnen worden tegengegaan. Bij comorbiditeit zijn er ook meerdere middelen nodig. Het slikken van meer medicijnen leidt tot meer bijwerkingen, een afname van de **compliance** en een hoger risico op **geneesmiddeleninteracties**. De compliance neemt af omdat het, vooral bij chronisch gebruik van meerdere medicijnen, voor patiënten heel lastig is alle medicatie op de juiste tijd in te nemen en niks te vergeten.

Er is een toename van onderbehandeling omdat artsen liever niet veel medicatie aan iemand voorschrijven. Als het de kwaliteit van leven kan verbeteren moeten ze dat echter wel gewoon doen.

Hoe meer medicijnen, hoe meer kans op interacties. Bij het gebruik van 5 geneesmiddelen zijn er al 365 verschillende interacties mogelijk. Interacties zorgen voor een verandering in effect of bijwerkingen. Ze kunnen het gewenste effect stimuleren of verminderen en bijwerkingen verergeren of juist verminderen. Wanneer het ene middel het gewenste effect van een ander middel omhoog brengt, kan een arts daar natuurlijk gebruik van maken.

Tussen medicijnen kunnen **farmaceutische reacties** optreden. Een voorbeeld hiervan is **kristalvorming** tussen sommige stoffen wanneer deze in een infuus op één lijn lopen. Je moet dan voor het ene middel een andere toedieningsvorm verzinnen of twee verschillende infusen geven.

Farmacokinetische interacties gaan altijd gepaard met een **verandering in concentratie** van de betrokken stoffen. Een voorbeeld van een **farmacokinetisch effect** zijn maagzuurremmers (protonpompremmers) die het effect van antiretrovirale medicijnen als atazanavir omlaag kunnen brengen. Dat middel wordt beter opgenomen in een zuur milieu. Een oplossing is het middel drinken met een zure vloeistof, zodat het alsnog wordt opgenomen. Een andere interactie bij de absorptie van geneesmiddelen is dat geneesmiddelen met elkaar **niet-resorbeerbare complexen** vormen. Een voorbeeld is **bisfosfanaten** en **calcium**. Osteoporose wordt vaak behandeld met zowel bisfosfanaten als calcium. De pillen hiervoor moeten dus niet tegelijk worden ingenomen.

De **bloed-hersenbarrière** is een heel dichte epitheellaag met veel **effluxpompen**. Het beschermt de hersenen tegen toxische stoffen. Je kan de effluxpompen remmen, zodat medicijnen beter naar de hersenen gaan en je ze niet direct in de hersenen hoeft in te brengen.

Medicijnen kunnen **competitie** aangaan bij eiwitbinding. Daardoor zal er een grotere vrije fractie van de medicijnen zijn. Dit zorgt voor een groter effect en meer bijwerkingen, maar ook voor een snellere afbraak (de afbraak is immers meestal fractioneel). De interactie op het niveau van **eiwitbinding (distributie)** is vaak kortdurend. Ook kan het zo zijn dat een medicijn met een heel sterke eiwitbinding competitie aangaat met een stof als bilirubine. Bilirubine wordt dan van het eiwit afgestoten en komt in grote hoeveelheden vrij in het bloed.

Bij het opvragen van een plasmaconcentratie krijg je altijd de concentratie vrij + gebonden stof. Soms wil je alleen de vrije fractie weten, bijvoorbeeld bij sterk gebonden medicijnen met een smalle therapeutische breedte.

Carbamazepine stimuleert CYP3A4 en zorgt zo voor snellere afbraak van de pil. Vrouwen die de pil gebruiken moeten dus als ze ook carbamazepine gaan slikken hogere doseringen oestrogeen nemen.

Interacties in metabolisme hebben vaak te maken met **CYP-450s**. Dit gaat via **inductie** of **remming**. Bij inductie gaat het enzym harder werken, het duurt vaak uren of dagen voordat dit effect te zien is. Andere medicijnen worden dan sneller afgebroken. Na het stoppen met het medicijn duurt het even voordat de CYP-activiteit weer normaal is. Remming gaat vaak competitief. De concentratie van stoffen die afgebroken worden door CYP nemen vaak acuut toe en nemen ook acuut af nadat wordt gestopt met het medicijn. **CYP3A4** is van de CYPs het meest onderhevig aan geneesmiddelen interacties.

Lithium-intoxicatie kan leiden tot verwardheid. Lithium heeft een smalle therapeutische breedte. NSAIDs verminderen de doorbloeding van de nieren doordat ze PGE2 verminderen. Daardoor is er minder vasodilatatie, oftewel vaatvernauwing. Het **RAAS-systeem** (renine, angiotensine I, angiotensine II en aldosteron) wordt dan geactiveerd. NSAIDs werken dus anti-hypertensiva tegen doordat ze natrium-terugresorptie blokkeren.

Door de langzamere doorstroming van de nier is er meer tijd voor lithiumresorptie. Daardoor is er minder lithium-excretie en kan lithium-intoxicatie ontstaan.

Medicijnen kunnen ook interactie uitoefenen door de eliminatie te beïnvloeden, ze kunnen de **nierperfusie** beïnvloeden, de **tubulaire secretie** remmen of de **tubulaire terugresorptie** stimuleren. Ze grijpen hiermee aan op het RAAS-systeem. Er zijn ook interacties op het niveau van eliminatie bij de lever, maar omdat het hierbij vaak al om inactieve metabolieten gaat, merk je daar een stuk minder van.

Buiten farmacokinetische interactie is er ook **farmacodynamische interactie**. Hierbij gaat het om interactie zonder dat de plasmaconcentraties beïnvloed worden. Dit is bijvoorbeeld het geval als je een β -blokker en een β 2-agonist tegelijk toedient, deze werken elkaar tegen. Het kan gaan om 2 geneesmiddelen die op dezelfde receptor werken of 2 medicijnen die hetzelfde of een tegenovergesteld effect hebben. Zo veroorzaken anticholinergicum en benzodiazepine allebei verwardheid bij ouderen. De combinatie van deze middelen geeft dus versterkte bijwerkingen.

Ook zijn er **interindividuele variabelen**, zoals leeftijd, welke van belang zijn voor werking van geneesmiddelen. Interacties tussen geneesmiddelen zijn vaak goed te voorspellen. Vooral bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte moet je goed opletten. Ook grapefruit (-sap) kan mogelijk gevaarlijk zijn. Het is een CYP-remmer, dus bij toediening van geneesmiddelen die CYP-substraten zijn moet je extra opletten.

De werking van medicijnen hangt af van de **therapietrouw**. De **compliance** is de mate waarin het gedrag van de patiënt overeenkomt met de voorschriften van de arts. De adherence is de **compliance** in samenspraak met de patiënt, dus wanneer de patiënt heeft ingestemd met de voorschriften. In Nederland vallen compliance en adherence samen onder de noemer 'therapietrouw'.

Polyglandulaire aandoeningen

Bij **polyglandulaire syndromen** zijn meerdere klieren aangedaan. Er zijn bijvoorbeeld auto-immune polyglandulaire aandoeningen.

Casus: patiënt; vrouw, 55 jaar

Migraine sinds haar 18^e en ze was **secundaire amenorroe** sinds ze 26 was. Nadat ze **bromocriptine** heeft gekregen heeft ze twee zwangerschappen gehad. Ze had geen menstruaties, in 2006 werd ze opgenomen, er werd een MRI gemaakt en er bleek een tumor in de hypofyse regio te zitten. Het prolactine bleek sterk verhoogd. De diagnose: **macroprolactinoom**. Het LH werd niet meer goed uitgescheiden, waardoor de amenorroe was opgetreden.

Er zijn meerdere oorzaken voor **hyperprolactinaemie**. Meestal is er een toename van **lactotrofe cellen**. Deze cellen maken normaal prolactine in de hypofyse. Er zijn **microadenomen** en **macroadenomen** die prolactine produceren. Ook kan de hypofyse teel verdrukt worden. Er wordt dan geen **dopamine** meer afgegeven van de hypothalamus naar de hypofyse, waardoor de prolactinesecretie niet meer wordt geremd. Ook bij zwangerschap, stress en gebruik van bepaalde geneesmiddelen kan hyperprolactinaemie optreden. Bepaalde antipsychotica, antihypertensiva, antidepressiva en enkele andere medicijnen kunnen hyperprolactinaemie veroorzaken.

Dopamine remt de prolactinesecretie uit de hypofyse. Er zijn **dopamine agonisten** om prolactineconcentraties te verlagen. Deze middelen werken vaak heel snel en effectief. Ze zorgen ook voor een afname van de tumormassa. Hierdoor hoeven mensen met een prolactinoom bijna nooit geopereerd te worden. Er wordt altijd eerst medicamenteuze therapie geprobeerd.

Er is een voorkeur voor uitval van assen. Het groeihormoon valt als eerste uit, het prolactine is ook een gevoelig systeem. Andere systemen vallen pas later ook.

De patiënte kreeg **cabergoline**, een dopamine agonist. In een half jaar is de prolactineconcentratie al heel erg gedaald. Het begon bij 3000 maar mag eigenlijk niet boven de 20 zitten. Ook het prolactinoom slonk erg.

Het calcium bleek iets verhoogd bij de patiënt. Ook het albumine wordt dan gemeten, omdat albumine een belangrijk drageriwit is voor calcium. Het albumine was normaal, dus er werd vastgesteld dat ze een milde hypercalcaemie had. Het PTH (parathormoon) werd gemeten en bleek verhoogd te zijn. Diagnose is dan **primaire hyperparathyreoïdie** (PHP). Er kan hierbij sprake zijn van het **MEN 1-syndroom** (genetische mutaties). Zowel het parathyroïd, de hypofyse als de pancreas kan dan aangedaan zijn. Er komen dan tegelijkertijd in deze organen endocriene tumoren voor. Echter, er kunnen nog een heleboel andere secundaire tumoren voorkomen.

90% van de patiënten met het MEN-1-syndroom heeft een parathyroïd adenoom. Ook **gastrinomen** komen veel voor. Als je een gastrinoom hebt, produceer je teveel maagzuur, waardoor je een maagontsteking of perforatie kan krijgen.

Prolactinomen komen in zo'n 20% van de gevallen voor bij dit syndroom. Er kunnen dus ook niet-endocriene tumoren voorkomen. Diagnostiek; PTH en calcium meten, pH-meting van de

maag of gastrine meten, vaste tolerantie en insuline meten, chromogranine, glucagon en pro-insuline meten, IGF-1 meten.

Bij de hypofysetumoren doe je een MRI. Je doet geen CT omdat een tumor op een MRI beter gezien kan worden en omdat een MRI minder stralenbelasting geeft.

Bij het **MEN-2-A syndroom** komen vaak medullaire schildkliercarcinomen (slechte prognose indien niet tijdig ontdekt) en feochromocytomen voor. Ook komt hyperplasie van de bijschildklier, waardoor een hypoparathyreoïdie kan optreden, voor.

Bij de patiënt bleek het MEN-1-syndroom in de familie te zitten, haar jongere zus had een prolactinoom, haar broer een tumor in zijn pancreas. Wanneer je bij iemand dit syndroom vaststelt, ga je ook de rest van de familie testen op de mutatie.

Klachten bij een primaire hyperparathyreoïdie zijn polyurie, polydipsie, moeheid, misselijkheid, obstipatie, tintelingen in extremiteiten en psychiatrische symptomen. Behandeling gebeurt pas bij een waarde van 25 mmol boven de bovengrens. Een complicatie is nierstenen, dat kan een reden zijn om vroeger te gaan behandelen. Je kan behandelen met **cinacalcet**, wat de calciumreceptor stimuleert, waardoor de PTH-secretie omlaag gaat. Ook kan je opereren.

De **chirurgische behandeling** bij een hyperactieve bijschildklier bestaat meestal uit de verwijdering van alle bijschildklieren. De kans is namelijk groot dat deze vroeg of laat ook afwijkingen zullen gaan vertonen. Maar zeer zelden wordt alleen de ene aangedane bijschildklier verwijderd. Wat wel regelmatig gebeurt is dat 3 bijschildklieren verwijderd worden, en dat de 4^e op een makkelijk te bereiken plek (bijvoorbeeld subcutaan in de bovenarm) wordt geplaatst. Deze kan dan, indien nodig, alsnog heel makkelijk verwijderd worden.

Mogelijke **complicaties** bij operaties aan de bijschildklieren zijn: beschadiging van de n. laryngeus recurrens, hypocalciëmie (door gebrek aan parathormoon PTH) en bloedingen of infecties.

Presymptomatisch onderzoek

Presymptomatisch onderzoek vindt plaats in families waarin een erfelijke aandoening bekend is. Men kan dan ook de andere familieleden onderzoeken. Bijvoorbeeld lengte kan bepaald worden door een hypofysetumor. Na de dood kan je de schedel onderzoeken, en zo kan je erachter komen of iemand een hypofysetumor heeft gehad.

Het MEN-1 syndroom is een syndroom waarbij hypofysetumoren voorkomen. De meeste hypofysetumoren zijn sporadisch, slechts 5% is familiair. Ze kunnen ook voorkomen bij het **Carney complex** en bij **FIPA**.

Heel veel erfelijke tumoren zijn niet 100% **penetrant**. Je kan dan wel de aanleg hebben, maar hoeft de tumor niet te krijgen. Waar het aan ligt of je de erfelijke aandoeningen dan ook krijgt is moeilijk te voorspellen.

Er zijn behandelbare en onbehandelbare aandoeningen. Als je op tijd weet dat iemand ergens aanleg voor heeft, kun je hem onder controle houden en gelijk ingrijpen mocht er iets mis zijn.

Bijna alle tumorsyndromen zijn autosomaal dominant. Bij presymptomatisch onderzoek bespreek je verschillende dingen met de patiënt, zoals kansen en risico's, erfgang enz. Ook krijgt de patiënt **psychosociale begeleiding**. Ook kinderwens kan worden besproken.

MEN2A is een behandelbare aandoening. Je kan hierbij preventief de schildklier verwijdering, waar anders bijna 100% zeker een tumor in zou komen. Andere organen moet je ook in de gaten houden i.v.m. tumoren.

MEN1 is redelijk behandelbaar, maar de behandeling is niet waterdicht. Bij **Huntington** (HD) is er geen behandeling mogelijk.

Wanneer je meer dan 100 poliepen hebt, heb je **FAP**. Dit is dus een klinische diagnose. Ook zijn er ziektes die je pas hebt als je de betreffende mutatie hebt.

Bij autosomaal dominante aandoeningen heb je 50% kans dat je het gemuteerde gen krijgt. In 2 à 3% van de gevallen dat een kind een mutatie heeft maar de ouders niet, blijkt de vader niet de echte vader te zijn. Ook kan een kind geadopteerd zijn zonder dat hij/zij het zelf weet. Een mutatie kan ook **de novo** ontstaan.

Ook kan het voorkomen dat zowel broer als zus de afwijking hebben maar beide ouders niet. Hierbij is er bij één van de ouders hoogstwaarschijnlijk **kiemcelmozaïek**. De mutatie is dan niet bij één van de ouders ontstaan, maar later bij de bevruchting. De mutatie zit dan niet in het bloed, maar wel in de kiemcellen.

Soms is er ook **fenocopie**. Dat is wanneer er een mutatie voor bijvoorbeeld borstkanker in de familie voorkomt, en één patiënt uit die familie wel borstkanker heeft maar niet die mutatie.

Als één van de ouders een autosomaal dominante aandoening heeft, is de kans op aanleg voor de kinderen 50%. Is de **penetrantie** 100%, dan is ook de kans op de aandoening 50%.

Redenen om te testen kunnen zijn; kinderwens, beroepskeuze, toekomstplanning, zekerheid krijgen. Ook zijn er redenen tegen testen. Zo kan het last geven bij de verzekering, psychisch kan het problemen geven. Voor sommige aandoeningen is er ook geen therapie nodig.

Bij bijv. testen op Huntington krijg je eerst een paar gesprekken, waar steeds een paar weken tussen zitten. Daarna wordt bloed afgenomen en getest, waarna je de uitslag te horen krijgt. Maar 5-25% van de mensen die hiervoor getest zouden kunnen worden, laten zich testen, de meesten laten zich dus niet testen. Men was bang voor zelfmoord, maar daar bleek geen stijging in te zitten.

Een slechte uitslag is meestal een hele klap, maar mensen herstellen er relatief snel van. Ze maken even een forse dip door maar keren dan weer terug naar de normale situatie.

Sommige mensen zijn opgelucht, andere gaan in een ontkenningfase. Een deel van de patiënten geeft een nieuwe invulling aan zijn toekomst.

De partner was meestal meer geschokt dan de patiënt zelf bij een slechte uitslag. Deze kan bang worden voor de toekomst. De partner heeft vaak (ook) behoefte aan professionele hulp.

Bij een goede uitslag is de patiënt meestal opgelucht. Soms is er ook **survival guilt**, het je schuldig voelen tegenover andere mensen die het wel hebben. Relaties kunnen verstoord raken en toekomstplanning kan moeilijk worden. De partner begrijpt soms het gevoel van de patiënt niet.

Wanneer een patiënt niet wil weten of hij bijvoorbeeld Huntington heeft, wel kinderen wil, maar geen kinderen met Huntington, dan zijn er verschillende mogelijkheden. Dit is bijvoorbeeld **adoptie**, **prenataal onderzoek** (globaal kijken naar de chromosomen, welke chromosomen doorgegeven zijn) en **preïmplantatie genetische diagnostiek**.

Prenataal onderzoek gebeurt veel minder dan verwacht. Veel mensen denken ook 'over dertig jaar kan men veel meer dan nu, dus dan zullen ze mijn kind misschien wel kunnen helpen'. Preïmplantatie genetische diagnostiek doet men niet heel vaak. Het is lastig, en je kan er alsnog achter komen of de ouder wel of niet drager is.

Soms als je een kind test, kom je er ook achter of één van de ouders het heeft, hoewel die het misschien niet willen weten. De ouder heeft recht op niet weten, het kind op wel weten.

Bij MEN2A is er bijna 100% penetrantie, de therapie is preventieve schildklierverwijdering en screening. Het is dus behandelbaar en testen begint op kinderleeftijd. Bij MEN2B ga je al testen op babyleeftijd. Hierbij is een **directievere counseling**, wat wil zeggen dat de patiënt wordt aangeraden wel te behandelen. Er zijn wel psychosociale problemen bij patiënten met MEN2A.

MEN1 is minder goed behandelbaar. Screening begint vanaf 5 jaar. Soms worden er tumoren gemist en soms kunnen ze niet goed behandeld worden. Hier is de counseling niet directief.

Symposium: alternatieve geneeswijzen

Huisartsgeneeskunde

Middelen van plantaardige afkomst hoeven helemaal niet alternatief te zijn. Zo wordt **aspirine**, een regulier geneesmiddel, gemaakt van wilgenschors. **Taxol**, gebruikt bij vrouwen met gemetastaseerd mamacarcinoom, is ook plantaardig. **Sint Janskruid** wordt ook veel gebruikt, bijvoorbeeld tegen depressies. Sint Janskruid is wel een alternatief geneesmiddel. Je hebt ook bepaalde thee met allerlei ingrediënten die zouden helpen tegen gewrichtsklachten.

Niet alle alternatieve middelen helpen. Sint Janskruid blijkt uit sommige onderzoeken wel te werken, andere onderzoeken spreken dat weer tegen. Alternatieve middelen kunnen wel bijwerkingen hebben. Zo kan sint-janskruid een reactie aangaan met o.a. **ciclosporine** (wat levensbedreigend kan zijn) en de pil (waardoor vrouwen toch zwanger kunnen worden terwijl ze wel de pil slikken).

Zilverkaars is ook een plantje, wat gebruikt wordt tegen overgangsverschijnselen. Een eventuele bijwerking is een acute toxische leverontsteking.

Bij patiënten met niet te verklaren bijwerkingen/verschijnselen, moet je altijd vragen naar alternatieve middelen die de patiënt misschien slikt.

Heel veel middelen waarvan men denkt dat ze een genezend effect hebben, zoals omega-3 en echinacea, blijken helemaal niet te werken.

Vitaminen en voedingssupplementen zijn in principe bijna nooit nodig. Ook als je bijvoorbeeld heel intensief sport, heb je geen supplementen nodig.

Sommige mensen hechten toch veel waarde aan alternatieve geneeswijzen. Mensen verwachten van hun huisarts dat de huisarts herkent en erkent dat de patiënt klachten heeft, dat hij steun en uitleg geeft en empathie toont. Mensen komen vaak bij de dokter om alternatieve geneesmiddelen voorgeschreven te krijgen of om informatie te vragen over alternatieve geneeswijzen.

Medische psychologie

Zo'n 50% van de patiënten met borstkanker gebruikt alternatieve geneesmiddelen. Uit een Nederlands onderzoek bleek dat in de jaren '90 het gebruik van alternatieve middelen het hoogst was. In het begin van de 20^e eeuw was dat gedaald maar nog steeds ligt het bij bijvoorbeeld kankerpatiënten rond de 20%.

Vooraf **vrouwen** gebruiken alternatieve geneesmiddelen. Meestal zijn het wat jongere vrouwen en wat hoger opgeleid.

Mensen die alternatieve geneeswijzen gebruiken zijn mensen die openstaan voor nieuwe ervaringen, mensen die nieuwsgierig zijn en een **pro-actieve houding** hebben (ze willen dus zélf wat aan hun ziekte doen, in plaats van dat de dokter alles doet). Ook hebben mensen die die middelen gebruiken vaak een **hoge inschikkelijkheid**, waarmee wordt bedoeld dat ze als gelijkwaardig aan de arts bij hun eigen behandeling betrokken willen worden. Ook zijn het vaak optimistische mensen die voor dit soort behandelingswijzen kiezen.

Patiënten gebruiken vaak alternatieve geneesmiddelen om controle te krijgen over hun situatie en hun lot niet volledig in de handen van de arts te hoeven leggen. Het kan ook hoop geven, vooral bij ernstige ziektes als kanker. Meestal wordt het bij zulke ernstige aandoeningen 'erbij' gebruikt en vervangt het niet de reguliere therapie. Ook kan het zijn dat mensen maar weinig vertrouwen hebben in hun eigen reguliere arts en meer in de arts die de alternatieve therapie aanbiedt.

Voor patiënten is de manier waarop de werkingsmechanismen van alternatieve behandelwijzen worden uitgelegd vaak heel aantrekkelijk. Het wordt vaak nogal simpel gehouden en de oorzaak wordt vaak aangepakt.

Normale middelen worden gezien in een medisch perspectief, er zijn grote trials waarin ze getest worden op hun werking. In de alternatieve geneeskunde stelt men dat elk individu anders is en dus een andere therapie behoeft. Dat vinden mensen vaak fijn om te horen.

Alternatieve geneesmiddelen lijken soms te werken. Dat kan bijvoorbeeld komen doordat mensen er bepaalde **verwachtingen** van hebben. De geneesmiddelen zijn vaak duur, en mensen denken daardoor dat ze beter zullen werken. De middelen lijken dan soms ook echt beter te helpen. Andersom werkt het ook, dus als mensen denken veel bijwerkingen te zullen krijgen, zullen ze die ook eerder krijgen. Ook kan **conditioneren** plaatsvinden. Het lichaam reageert dan op een stimulus die gekoppeld is aan een werkzaam mechanisme.

Verder kunnen alternatieve geneeswijzen ook zorgen voor **stress reductie**. Dit bevordert pijnstilling, wondgenezing en therapietrouw.

Een goede, positieve arts-patiënt relatie zorgt ook voor betere uitkomsten van de therapie. Alternatieve behandelaars bieden vaak een veel langer eerste consult dan reguliere artsen, bijvoorbeeld wel zo'n 45 tot 60 minuten.

Veel artsen denken dat als de patiënt niet over alternatieve geneeswijzen begint, hij of zij het ook wel niet zal gebruiken. Patiënten wachten echter vaak tot de arts erover begint. Patiënten zijn vaak ook bang voor de oordelen die een arts zal hebben over de alternatieve behandelmethodes waar zij gebruik van maken.

Farmacologie

Ook kruidengeneesmiddelen vallen onder de geneesmiddelen en kunnen dus ook als zodanig geregistreerd worden. Dat kan mits ze bewezen effectief zijn. Er is een uitzondering voor kruiden die al meer dan 30 jaar traditioneel regelmatig gebruikt worden, deze middelen krijgen ook het keurmerk als hun werking niet bewezen is.

Tot 1950 waren alle geneesmiddelen van plantaardige of dierlijke oorsprong. Ook nu zijn een aantal medicijnen nog steeds van plantaardige oorsprong. **Penicilline** dateert uit 1928, daarvoor waren longontstekingen niet te genezen.

Softenon werd eind jaren '50 veel aan zwangere vrouwen toegediend, waardoor de aanleg van de ledematen van de kinderen verstoord raakte. Dit werd pas in 1960 ontdekt en in 1961 is het middel van de markt gehaald. Sindsdien wordt extra goed gelet op de **veiligheid** van geneesmiddelen. Uiteraard wordt ook de **effectiviteit** en de **kwaliteit** getest.

Een geneesmiddel wordt in een aantal fases getest. Eerst worden sowieso dierproeven gedaan. **Fase 1** van het onderzoek op mensen bestaat uit het toedienen van het middel aan gezonde vrijwilligers.

De veiligheid, verdraagzaamheid en farmacokinetiek wordt hiermee getest. In **fase 2** wordt gekeken of het werkzaam zou zijn in patiënten en wordt de geschikte dosis vastgesteld. In **fase 3** vindt er een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek plaats, wat de werkzaamheid van het middel kan bewijzen of ontkrachten. **Fase 4** is de post-marketing surveillance.

Middelen die al lang gebruikt worden, zoals sint janskruid, zijn moeilijk te testen. In zulke kruidenpreparaten zitten soms wel honderd verschillende stoffen. Verschillende preparaten bevatten ook verschillende hoeveelheden van die stoffen. Kruiden kunnen op verschillende manieren worden geëxtraheerd, wat ook uitmaakt voor de effectiviteit. Welk deel van de plant wordt gebruikt, heeft ook invloed op de effectiviteit. De werkzaamheid van de stof is dus niet aan te tonen, omdat al die andere stofjes er ook bij zitten.

Medicijnen hebben een **kwalitatieve samenstelling**, er zit een bepaalde hoeveelheid werkzame stof en een bepaalde hoeveelheid andere stoffen in een pil. Bij sommige middelen, zoals bij sint janskruid, kunnen de hoeveelheden stoffen erg verschillen.

Sint janskruid induceert **CYP450**. Daardoor kunnen sommige andere middelen, als **anticonceptiva**, sneller afgebroken worden. Het gebruik van zo'n kruidenpreparaat kan dus reguliere therapie verstoren door interactie.

Meestal zijn er minder dan 4000 mensen die een geneesmiddel hebben gebruikt voordat het geregistreerd wordt. Dit zijn dus de mensen die mee hebben gedaan aan een trial.

Als arts moet je goed in de gaten houden wat voor alternatieve geneesmiddelen je patiënt gebruikt, o.a. in verband met interactie met eventuele middelen die je zelf voorschrijft.

Ethiek

Er zijn 300 verschillende complementaire en alternatieve behandelwijzen. Sommige van die behandelwijzen zijn in strijd met de reguliere therapieën. Zo worden bij **homeopathie** veel te lage dosissen gegeven, als je dat vergelijkt met reguliere therapie. Homeopaten zeggen dat ze dat doen omdat water een 'geheugen' heeft, de afdruk van het middel blijft erin achter, waardoor het toch werkt.

Ongeveer 60% van de mensen maakt wel eens gebruik van alternatieve geneeswijzen. Ook zijn er artsen die het zelf voorschrijven.

Het **placebo-effect** berust vooral op het verhaal van een dokter, waardoor de patiënt toch een effect van de (niet werkzame) therapie ondervindt. Uiteraard moet de placebo ook geloofwaardig als medicijn overkomen. Ook reguliere behandelingen ondervinden invloed van het placebo-effect. Er zijn aantoonbare neurofysiologische effecten van placebo's.

Bij het **nocebo-effect** vertelt de arts heel nadrukkelijk de bijwerkingen, waardoor de patiënt meer kans heeft op last van deze bijwerkingen.

De arts heeft het recht om niet in te gaan op verzoeken van patiënt om bijvoorbeeld alternatieve therapieën als hij deze niet werkzaam acht.

Als complementaire behandelingen door artsen worden uitgevoerd, keurt het KNMG dat goed. Artsen kunnen reguliere en complementaire zorg combineren.



Regel alles met JoHo korting!

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

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



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