

Inhoudsopgave

Verplichte stof en hoorcollegeaantekeningen gebaseerd op 2012-2013

Verplichte stof TRC

Thema 6

Thema 7

Thema 8

Thema 6 Pharmacokinetics – renal elimination

HC 14: Renal excretion

HC 15: Example calculations

RC 3: Quiz Review 3

Thema 7 Pharmacokinetics – metabolism and interaction

HC 16: Lever metabolisme

HC 17: Lever metabolisme 2

Thema 8 Adverse drug reactions

HC 18: Adverse drug reactions

HC 19: Example Calculations

Thema 9 Drug development:

HC 20: Drug development

Thema 10 Basic approach to pharmacotherapy:

HC 21: 6STEP

HC 22: 6STEP 2 – voorbeeld casus

Core-list

TRC

Thema 6

Medicijnen en bijbehorende metabolieten worden via excretie uit het lichaam verwijderd. Dit vindt meestal plaats via de nieren, waarbij excretie via urine plaatsvindt. Ook de lever kan excretie uitvoeren via gal in de faeces. Een heel klein deel van de excretie vindt plaats via de longen, huid en haar.

Excretie van medicijnen via de nieren is afhankelijk van 3 mechanismes:

- glomerulaire filtratie van ongebonden medicatie. Medicatie met een moleculair gewicht < 60kD kunnen door de capillairen van de glomerulus. Het aantal gefilterde medicatie hangt af van de renale bloedflow, de glomerulaire filtratie rate (normaal 110-130 ml/min) en de mate van medicatie gebonden aan plasma eiwitten.
- actieve tubulaire secretie van medicatie door transporters. Moleculen worden van de peritubulaire capillairen naar het renale tubulaire lumen verplaatst.
- tubulaire reabsorptie door passieve diffusie met de concentratie gradient mee.

Secretoire mechanismen zijn afhankelijk van non-selectieve carrier systemen. Deze uitgescheiden medicatie is of een zwak zuur (anion) of een zwakke base (cation). Secretie is een actief proces, waardoor transport ook tegen de concentratie en elektrochemische gradient in kan plaatsvinden. Dit is met name van belang voor eiwit gebonden medicatie.

99% van de glomerulaire filtratie rate wordt gereabsorbeerd. Tijdens tubulaire reabsorptie worden opgeloste deeltjes, medicijnen, metabolieten en water uit de voorurine gehaald. De meeste transport processen zijn diffusie gedreven en slechts enkele zijn ATP afhankelijk. In de distale tubulus is het membraan permeabel voor lipiden. Polaire drugs kunnen niet gereabsorbeerd worden in de distale tubulus. Eiwitten kunnen wel gereabsorbeerd worden in de distale tubulus. De reabsorptie van zwakke zuren en zwakke basen hangt af van het pH van de urine. Als het pH laag is vindt er geen reabsorptie van een zwakke base plaats maar wel van een zwak zuur.

De glomerulaire filtratierate (GFR) verschilt in verschillende groepen:

- *Kinderen* hebben een lage GFR in de nieren door een lage blood flow.
- *Ouderen* hebben een lage GFR in de nieren door een lage blood flow.
- *Zwangere vrouwen* hebben een hoge GFR in de nieren door een hoge blood flow.

Klaring is afhankelijk van de leeftijd. Daarom kan de kreatinine klaring worden berekend met de Cockcroft-Gault berekening:

Kreat klaring = $(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht} / 0,81 \times \text{serum kreat}$

Thema 7

Metabolisme lever

Medicijnen en bijbehorende metabolieten worden ook verwijderd uit het lichaam via het metabolisme. Belangrijkste plek van metabolisatie is de lever. Metabolisme vindt echter ook op andere plaatsen in het lichaam plaats en betekent niet altijd de inactivatie van het medicijn.

Er zijn verschillende soorten enzymen verantwoordelijk voor metabolisme:

- Hepatische microsomale enzymen: oxidatie en conjugatie van lipofiele medicatie
- Hepatische non-microsomale enzymen: acetylatie, sulfatie, GSH, alcohol dehydrogenase en hydrolyse
- Extrahepatische enzymen: oxidatie, conjugatie en hydrolyse in de systemische circulatie

Biotransformatie

Biotransformatie is het omzetten van een stof in een andere stof. Deze transformatie kan op verschillende manieren:

- Biotransformatie in een inactief product
 - Bio-inactivatie
 - Voorbereiding op eliminatie (meestal polaire verbindingen)
- Biotransformatie in een actief product
 - Pro medicijn
 - Actief metaboliet

De activiteit van het metaboliet enzymstelsel wordt in twee groepen ingedeeld:

- Fase 1 reactie: voornamelijk voorbereiden op renale excretie en fase 2 reacties door middel van oxidatie, reductie en hydrolyse.
- Fase 2 reactie: conjugatie door het toevoegen van een deeltje door middel van glururonidation en sulfatie, waardoor er vaak inactieve producten ontstaan.

CYP enzymen

De meeste fase I reacties worden veroorzaakt door het cytochroom P450 microsomale oxidatie systeem. De CYP 1,2 en 3 families metaboliseren lipofiele medicatie. De andere enzymen synthetiseren of degraderen andere lipofiele componenten als cholesterol, galzuren en hormonen.

- Inductoren: medicijnen die de activiteit van microsomale enzymen verhogen en zo de klaring door de lever verbeteren. Dit effect is na 2 dagen voor het eerst te zien, maar het maximale effect wordt pas na meer dan een week bereikt.
- Inhibitoren: medicijnen die de activiteit van microsomale enzymen blokkeren en zo de klaring van de lever verminderen. Inhibitoeffect is meteen na toediening van de eerste dosis te zien en het maximale effect wordt bereikt bij de steady-state concentratie.

First pass effect

Bij orale toediening wordt het medicijn via het portale bloedsysteem naar de lever vervoerd, voor het in de systemische circulatie komt. Medicijnen die door de lever gemetaboliseerd worden zullen hierdoor last krijgen van het first-pass metabolisme. De fractie in de systemische circulatie is lager dan de dosis die ingespoten werd. Doordat er ook metabolische enzymen in de darmen zelf zitten, kan er ook al metabolisme plaatsvinden voor het medicijn bij de lever komt.

Metabolische activiteit is afhankelijk van:

- Leeftijd
- Cardiac output
- Aantal actieve levercellen
- Genetische polymorfismen: hierdoor heeft elk individu een unieke combinatie enzymen

- First-pass effect
- Geslacht

Galexcretie

Een klein deel van de medicijnen die worden gemetaboliseerd door de lever worden via gal geëxcreteerd. Dit gaat vervolgens via de darmen met de faeces het lichaam uit, na hydrolyse in de darmen. Het medicijn kan echter ook worden heropgenomen en dus weer naar de lever worden vervoerd via de portale circulatie. Deze heropname heet enterohepatische circulatie en veroorzaakt een reservoir van hercirculerende medicijnen en verlenging van medicijnwerking.

Metabolisme in verschillende bevolkingsgroepen:

- Kinderen: bij neonaten hebben metabolietenzymen een verminderde activiteit of zijn ze deficiënt. Na 6 maanden tot de puberteit hebben de oxidatieve P450 enzymen juist een 2x zo hoge activiteit als bij volwassenen. Deze P450 groeien naar normale volwassen activiteit in de puberteit. Andere enzymen voor glucuronidatie, sulfatie en acetylatie matureren al op 3 of 4 jarige leeftijd.
Over het algemeen geldt bij kinderen dat de medicijnen door een langzamere biotransformatie en lagere renale excretie een langere half-waarde tijd hebben. Daarentegen is het wel zo dat er meer vrije fractie van het medicijn en er dus meer geëlimineerd kan worden.
- Ouderen: ouderen hebben een verminderde levermassa, een verminderde bloedflow door de lever en minder werkzame levercellen, waardoor het metabolisme minder snel is. De fase 2 metabolietenzymen zijn nog vrij goed werkzaam, in tegenstelling tot de fase 1 enzymen. De afname van metabolisme is klinisch van belang, omdat medicatie of langer werkzaam kan zijn of juist niet of later actief wordt (prodrugs).
- Zwangere vrouwen: veranderingen in enzymactiviteit tijdens de zwangerschap is waarschijnlijk gerelateerd aan hormonale veranderingen. CYP3A4 heeft een verhoogde werking tijdens de zwangerschap (hydroxylatie) net als CYP2D6. De invloed van de zwangerschap op specifieke medicatie is verschillend en kan zowel geen verandering opleveren als een hoger of lager metabolisme.

Thema 8

Teratogeniciteit

Congenitale malformaties zijn nonreversibele functionele of morfologische afwijkingen, die aanwezig zijn bij de geboorte. Slechts een klein deel hiervan worden veroorzaakt door medicatiegebruik. Teratogeniciteit is de verstoring van de groei en ontwikkeling van een embryo of foetus als bijwerking van de medicatie.

Factoren die het effect van de teratogenen beïnvloeden zijn onder andere:

- De dosis die uiteindelijk de foetus bereikt: de meeste medicijnen gaan door de placenta door middel van diffusie. De foetale dosis is afhankelijk van de kenmerken van het medicijn, de bloedflow van de uterus en de maternale kinetiek.
- Het moment in de ontwikkeling: gedurende de eerste twee weken van de zwangerschap is er een relatieve resistentie tegen teratogenen. Hierdoor wordt het zogeheten 'alles of niets' effect veroorzaakt. De rest van het eerste trimester, week 4-10, is het meest kritiek voor malformaties aan organen. Gedurende het tweede en derde trimester, de foetogenese, veroorzaken de teratogenen minder ernstige malformaties. Ze kunnen hier nog wel de neurologische ontwikkeling, groei, fysiologische en biochemische functionaliteit, de mentale ontwikkeling en de reproductie beïnvloeden.
- De duur van de blootstelling
- Omgevingsfactoren
- Weerstand (susceptibility) van de foetus

Belangrijkste effecten van teratogenen zijn: spontane abortie, defecten in de ontwikkeling, malformaties, intra-uterine vertraging, mentale retardatie, carcinogenese en mutagenese.

Daarnaast zijn er bepaalde medicijnen die een specifiek effect veroorzaken:

- Foetaal alcohol syndroom: prenatale en postnatale groeivertraging, mentale retardatie, slechte coördinatie, hypotonie, hyperactiviteit, microcephalie, korte neus, micrognatie of retrognatie, korte palpebrale fissura, hypoplastisch filtrum, dunne bovenlip. Soms afwijkingen aan ogen, mond, hart, nieren, gonaden, huid, spieren en gewrichten.
- Foetaal warfarine syndroom:
 - Eerste trimester: nasale hypoplasie, afgeplatte neusbrug en botstippeling (op een röntgenfoto).
 - Tweede en derde trimester: optische atrofie, cataracten, mentale retardatie, microcephalie, microphthalmia, doofheid, groei vertraging, scoliose, insulten en hemorrhage.

Er zijn verschillende groepen waarin een medicijn zich in kan bevinden wat betreft risico voor de ongeboren foetus.

- Groep A: Er is geen risico voor de foetus volgens mensenstudies.
- Groep B: Er is geen risico voor de foetus volgens dierstudies
- Groep C: Er zijn geen studies gedaan
- Groep D: Er zijn risico's volgens mensenstudies voor de foetus.
- Groep X: De voordelen van het medicijn wegen niet op tegen de nadelen van het medicijn voor de foetus.

Adverse drug reacties (ADR)

Medicijnen kunnen verschillende bijwerkingen hebben. Ouderen zijn meer gevoelig voor ADR's dan jonge mensen. Dit is met name van toepassing bij medicatie die werkt op het centrale zenuwstelsel.

Hieronder de meest voorkomende bijwerkingen:

<i>Medicijn</i>	<i>Bijwerkingen</i>
Benzodiazepines	sedatie (bewustzijn verlaagd), confusie, ataxia
NSAIDS	water vasthouden, ulcer in GI
Opiaten	sedatie, confusie, obstipatie
Antiarrhythmica	confusie, water vasthouden
Antipsychotica	sedatie, confusie, stijfheid
Diuretica	dehydratie, natrium verlaagd, glucosetolerantie

Oudere mensen hebben een verhoogde kans om te vallen. Een belangrijke oorzaak hiervan is orthostatische hypotensie. Verschillende medicatie kunnen die direct of indirect veroorzaken: diuretica, nitraten, ACE-inhibitoren en β -blokkers. Ook psychoactieve medicatie geeft een verhoogd risico op vallen, doordat ze de balans verstoren en duizeligheid, hypotensie en vertraagde reacties veroorzaken.

Dubbele incontinentie is de onmogelijkheid om de stoelgang en urine te lossen op het moment en de plaats van keuze. Minstens 15% van de mannen en vrouwen boven de 75 jaar hebben hier last van. De kwaliteit van leven wordt sterk verlaagd en er is extra zorg nodig. Communicatieve en mobiliteitsproblemen worden sterk gecorreleerd aan urinaire incontinentie.

Thema 6: Pharmacokinetics - renal elimination

HC 14: Renal excretion

Overzicht van de vorige colleges:

- $C = (D \times F) / V_d$ startconcentratie
- $Cl = \text{volume dat volledig geklaard wordt per tijd (ml/min)}$
- $Cl = (D \times F) / AUC$
- $IR \text{ (mg/dag)} = Cl \times C_{ss}$
- $T_{1/2} = (V_d / Cl) \times 0,7$
- $T_{ss} = 5 T_{1/2}$

Klaring is additief. Als je een klaring hebt van x ml/min en y ml/min door de nier, moet je deze bij elkaar optellen. De uitkomst in ml/min is de totale klaring. Van veel geneesmiddelen weet je dit niet, omdat je niet voor alle organen de klaring kunt meten. Wel kan de total body klaring worden bepaald. Als een patiënt bijvoorbeeld geen werkzame nieren meer hebben, is de totale klaring veel kleiner en zal het voornamelijk door de lever worden geklaard.

Binnen in de nier vindt klaring plaats. Het medicijn wordt gefiltreerd en komt in de tubulus. Sommige geneesmiddelen komen gewoon in de urine, maar andere worden juist gereabsorbeerd of juist extra uitgescheiden. Tubulaire reabsorptie is een negatieve klaring, het geneesmiddel komt namelijk weer terug in het bloed.

De renale klaring $CL_r = CL_{gfr} + C_{ts} - C_{lra} = \text{glomerulaire klaring} + \text{tubulaire secretie} - \text{tubulaire reabsorptie}$.

Orale toediening, $T_{ss} = 2-4$ uur

$IR \text{ (mg/dag)}$ bij orale toediening = de dosis (mg) per interval (dag)

$\Rightarrow D/\text{interval} = Cl \times C_{ss} \Rightarrow C_{ss} = (D \times F) / (\text{interval} \times Cl)$

$(\text{Dosis} \times F) / \text{Doseringsinterval}$ is de analoog van de infuussnelheid.

Als het doseringsinterval 0 zou zijn, dan heb je weer de situatie van een intraveneus infuus.

- Bij een kortere $T_{1/2}$ en je wil een zelfde gemiddelde bereiken \Rightarrow tijd tussen 2 doseringen verkorten.
- Bij eenzelfde dosis maar 2x zo vaak gegeven: gemiddelde plasmaconcentratie stijgt 2x zo hoog.
- Bij het 2x zo vaak geven van de dosis, maar de dosis gehalveerd, krijg je hetzelfde gemiddelde, maar met minder hoge pieken en dalen.

Als de patiënt nierfalen heeft:

Als medicijn door lever (geheel) geklaard wordt, dan maakt het nierfalen niet uit, maar als het medicijn volledig of gedeeltelijk door de nieren geklaard wordt, maakt dit wel uit. Daarom moet je de GFR meten om de mate van nierfalen te bepalen.

Additivity of clearance:

60% klaring door de nier: 60 ml/min klaring (hoeft niet hetzelfde als GFR te zijn, want kan ook nog geresorbeerd worden)

40% klaring door de lever: 40 ml/min klaring

Totale klaring: 100 ml/min

HC 15: Example calculations

$$V_D = D/C$$

C is de concentratie die je in het plasma meet. Als er heel weinig stof in het plasma zit, lijkt het dat je een heel groot verdelingsvolume hebt doordat het middel een hele lage C_{plasma} heeft.

De V_D komt uit de formule in de eenheid L/kg maar moet uiteindelijk gegeven worden in Liters.

Eerste orde kinetiek = exponentiële klaring

Nulde orde kinetiek = niet exponentiële klaring, vaste hoeveelheid

Door de halfwaardetijden duurt het oneindig lang om exact op 100% C_{ss} te komen. Bij benadering is 97% de steady state. Dit wordt in 4 of 5 halfwaardetijden bereikt. Het is een benadering en dus is 5 keer nauwkeuriger dan 4 keer.

Klaring is het volume per tijdseenheid dat een geneesmiddel van het lichaam verwijderd wordt.

$$\text{Dus: } Cl = 0,7 \cdot V/t_{1/2}$$

Oefen vraag:

Een vrouw is opgenomen in het ziekenhuis met een ernstige infectie, waarvoor zij behandeld moet worden met het antibioticum gentamicine. Gentamicine wordt niet goed oraal geabsorbeerd en wordt daarom intraveneus toegediend. Het gewicht van de patiënte is 60 kg.

Bij te hoge plasmaconcentratie veroorzaakt gentamicine ototoxiciteit (schade aan het gehoor) en nefrotoxiciteit en moet daarom nauwgezet gedoseerd worden. De wenselijke plasmaconcentratie van gentamicine ligt tussen 7 en 12 mg/L. Gentamicine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Verdelingsvolume: 0,3 L/kg

Klaring: 4,6 L/uur

Halfwaardetijd: 2 uur

a: Uw collega in de kliniek heeft uitgerekend, dat de patiënt een eenmalige dosis van 30 mg gentamicine geïnjecteerd krijgt. Is dit een effectieve en veilige dosis? Licht uw antwoord toe met een berekening.

à $D = C \times V$ geeft $7 \times 18 = 126$ mg. Het therapeutische venster ligt tussen de $7 \times 18 = 126$ mg en $12 \times 18 = 216$ mg. 30 mg is dus veel te weinig om zelfs de minimaal wenselijke plasmaconcentratie te bereiken. Het is wel een veilige dosis, omdat er geen toxische effecten bereikt worden.

b: Vanwege de korte halfwaardetijd van gentamicine besluit u een infuus aan te leggen en een steady-state plasmaconcentratie van 7500 microgram/L aan te houden. Op welke snelheid stelt u het infuus in? Toon uw berekening.

$$\text{à } C_{ss} = IR/Cl \text{ en } Cl = D/AUC = 0,7 \times V_D/t_{1/2}$$

De klaring (gegeven) is 4,6 L/uur. $IR = C_{ss} \times Cl$ geeft $7,5 \times 4,6 = 34,5$ mg/uur.

c: De nierfunctie van de patiënt blijkt te verslechteren. Hierdoor verdubbelt de halfwaardetijd van gentamicine. Moet u de infuussnelheid aanpassen en zo ja, hoe? Toon uw berekening.

à Gentamicine wordt renaal geklaard. De nierfunctie heeft dus wel degelijk een invloed op de klaring. $t_{1/2} = V/Cl \times 0,7$. Als de halfwaardetijd 2x zo groot wordt, dan zal de klaring 2x zo laag worden. V_D blijft immers gelijk. Dus ja, de infuussnelheid wordt 2x minder. $IR = Cl \times C_{ss}$ geeft $2,3 \times 7500 = 17250$ microgram/uur = 17,25 mg/uur

$IR = Cl \times C_{ss}$ voor intraveneuze toediening. Bij orale toediening moet ook de bioavailability meegenomen worden in de berekening. In dit geval is $IR = DF/\text{interval}$.

RC 3: Quiz Review 3

Een groot, positief geladen geneesmiddel met een hoge affiniteit voor albumine zal zich over het bloedplasma verdelen. Het is hydrofiel, dus blijft het in het water zitten. Daarnaast zit het aan albumine gebonden. Het geneesmiddel-eiwitcomplex kan nergens de bloedbaan uittrekken. Als een stof over de bloed-hersenen barrière moet kunnen, moet de stof lipofiel zijn.

Een geneesmiddel wat voor 99,9% gebonden zit aan albumine, zal voornamelijk niet-renaal geëlimineerd worden. Metabolisme gaat altijd van de vrije fractie uit. In dit geval kan dus slechts 0,1% geklaard worden. Een geneesmiddel is een sterk hydrofiele base die vrij circuleert in het plasma, zal zeer waarschijnlijk via de glomerulus gefiltreerd worden. Reabsorptie in de tubulus kan alleen bij lipofiele geneesmiddelen.

Een patiënt wordt gedurende 3 dagen behandeld met vancomycine 750mg 2 maal daags intraveneus. Omdat vancomycine via de nieren wordt uitgescheiden en de nierfunctie van de patiënt niet optimaal is, worden de plasma concentraties gemonsterd. Hoe past u de dosis en/of de toedieningsfrequentie aan om zo dicht mogelijk bij de gewenste waarden te komen?

→ De top waarde is nu 50 mg/L en moet worden verlaagd naar maximaal 30 mg/L. Als de dosis tot 75% wordt verlaagd, zal nog steeds 75% van die 50 mg/L in het bloedplasma zitten. Dit is dus nog te hoog. Als de dosis wordt gehalveerd, zal de top waarde ook halveren en uitkomen op 25 mg/L. Dit zit onder de maximale waarde van 30 mg/L en dus is dit goed. Ook bij de dalspiegel geeft dit het goede bereik: $30 \text{ mg/L} / 2 = 15 \text{ mg/L}$. De maximale waarden van de dalspiegel zitten tussen 10-15 mg/L. Voorwaarde voor deze berekening is wel dat er sprake moet zijn van een steady-state concentratie.

De halfwaardetijd van een geneesmiddel is 5 uur. Na 5 uur is er nog 50%. Na 10 uur is er nog 25%. Na 15 uur is er nog 12,5%. Na 17 uur is er dus nog <10% van de oorspronkelijke concentratie.

De steady-state concentratie is evenredig met de dosis per tijdseenheid en de halfwaardetijd. De klaring is juist omgekeerd evenredig met de steady-state concentratie. De definitie van steady-state is de conditie waarbij de snelheid van toediening gelijk is aan de snelheid van eliminatie.

Meneer B. (80kg) meldt zich bij de eerste hulp met hartritmestoornissen. Hij krijgt digoxine oraal toegediend. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 75%. Het gemiddelde verdelingsvolume bedraagt volgens het Farmacotherapeutisch kompas 7,3 L/kg. De gewenste plasmaconcentratie ligt rond de 1 ng/ml. Welke dosis dient te worden voorgeschreven?

Denk er bij orale toediening aan dat het medicijn last kan hebben van first pass metabolisme. De bio beschikbaarheid moet worden meegenomen in de berekening. $C = DF/V_D$ of $D = CV_D/F$

Thema 7: Pharmacokinetics - metabolism

HC 16: Lever metabolisme 1

Entero-hepatische kringloop = metabolisme in de lever → excretie in de gal → reabsorptie → extrahepatische circulatie

Als een medicijn in de bloedbaan zit, kan het aan eiwit worden gebonden. Meestal is dit albumine. Het geneesmiddel kan onveranderd worden uitgescheiden door de nieren. Ook kan het middel naar de lever gaan en omgezet worden tot metabolieten. Metabolieten worden via de nieren of via de ontlasting uitgescheiden.

Bij een hele hoge concentratie van het geneesmiddel kom je bij de toxische concentratie. In het subtherapeutische gebied heeft het geneesmiddel juist helemaal geen werking. Daarom moet de concentratie in het therapeutische venster zitten.

Soorten metabolisme:

- Biotransformatie van een medicijn in een inactief product: bio-inactivatie
 - Procaïne is een lokaal anesthetisch gebruikt voor procedures bij de tandarts en wordt lokaal gemetaboliseerd door het enzym pseudo-cholinesterase (hydrolyse). Het resultaat is een inactief bestanddeel.
- Biotransformatie van een medicijn in een inactief product met preparatie voor eliminatie.
 - Paracetamol wordt primair gemetaboliseerd in de lever, waar het conjugatie ondergaat met sulfaat en glucuronide. Het resultaat is twee inactieve polaire bestanddelen die klaar zijn voor niereliminatie.
- Biotransformatie in een actief product: pro-drugs
 - Sulindac is een inactief bestanddeel dat van vorm veranderd door de leverenzymen tot een sulfide. Het resultaat is een actieve NSAID.
- Biotransformatie in een actief product: actieve metabolieten
 - Imipramine is een tricyclisch antidepressiva dat geoxideerd is door microsomale enzymen in de lever tot desipramine. Het resultaat is een gelijkwaardig actief product.

Dit zijn de 4 typen van metabolische acties. Metabolisme kan dus zowel een activerende als een inactiverende werking hebben.

Hoe vindt metabolisme plaats?

- Hoofdtype: hepatische microsomale enzymen: oxidatie, conjugatie.
- Hepatische niet-microsomale enzymen: acetylatie, sulfatie, GSH, alcohol dehydrogenase hydrolyse.
- Extra hepatische enzymen: conjugatie, oxidatie, hydrolyse: in het bloed, de darmen, longen en hersenen.

Fase I en II reacties:

activiteit van metabole enzym systemen

- fase I: oxidatie, reductie, hydrolyse → fase II reactie
 - Minder vet oplosbaar → renale excretie
- fase II: conjugatie → nog minder vetoplosbaar → renale excretie

In fase I reacties wordt er een groep aangezet en bij fase II reactie worden er voorbereidingen getroffen voor excretie.

Voorbeeld paracetamol:

- 95% fase II metabolisme
- 5% fase I metabolisme → schadelijke producten → leverschade

Bij paracetamol overdosis brengt fase I metabolische leverschade, als antidosis kan je GSH geven, hierdoor wordt het fase I product wordt geïnactiveerd.

In combinatie met alcohol of bepaalde medicijnen (tegen tuberculose) → ipv 5% → 10% fase I metabolisme, dus versnelt de toxicatie. Toxicatie wordt veroorzaakt door NAPQI (reactieve metaboliet).

De meeste van de fase I reacties worden uitgevoerd door cytochroom P450 enzymen:

- 17 families P450 genen met 39 subfamilies
- CYP 1, 2, 3 zijn bekend lipofiele medicijnen te metaboliseren
- De overgebleven synthetiseren of degraderen andere lipofiele bestanddelen: cholesterol, galzuren, hormonen, etc.

Voorbeeld: CYP inductie door rifampicine (inductie van metabolisme van antihypertensiva)

- CYP2C9: iosartan
- CYP2D6: bètablokkers
- CYP3A4: calciumantagonist

→ subtherapeutische plasmaconcentraties bij gebruik van normale dosis → insufficiënte antihypertensiva.

Het is vaak belangrijk om te weten of een medicijn een inducer, inhibitor, substraat of specifiek enzymstelsel is.

Inductie:

- Reversibele verhoging van enzymconcentraties als resultaat van toediening van bepaalde medicijnen.
- Mogelijkheid om de mate van afbraak van het medicijn te verhogen.
- Verhoging van het metabolisme van andere medicijnen die ingenomen zijn en die concurreren.

Effecten van inductie van CYP enzymen

- Effecten kunnen gezien worden na de eerste 2 dagen
- Maximaal effect duurt meer dan een week.

Klinische voorbeelden van inductie:

<i>Substraat</i>	<i>Inducer</i>	<i>Uitkomst</i>
Cumarine	Rifamin	Trombose
Cyclosporine	Carbamazepine	Orgaanresectie
Orale contraceptieve	Carbamazepine	Zwangerschap
Protease inhibitors	Sint jans kruid	Verhoogde virale load (HIV)

Inducers: activatie nucleair receptor → verhoogde expressie CYP gen → verhoogd metabolisme.

Inhibitie:

- Sommige medicijnen blokkeren P450 enzymen die andere medicijnen metaboliseren.
- Kan de serumconcentratie van een tweede medicijn verhogen
- Kan leiden tot toxiciteit
- Inhibitie begint normaal met de eerste dosis van de inhibitor, in tegenstelling tot enzyminductie.
- Inhibitie is maximaal wanneer de inhibitor de steady state bereikt.

Klinische voorbeelden:

<i>Substraat</i>	<i>Inhibitor</i>	<i>Uitkomst</i>
Coumarins	Metronidazole	bloedingen
Cyclosporine	Ketoconazole	hogere immunosuppressiva à hoger risico infecties
Tolbutamide	Fluoxetine	Hypoglykemie
Cisapride	Erythromycine	arrhythmie

Er zijn sterke en zwakke inhibitors, uitgedrukt in verandering van de Auc.

Inductie duurt veel langer dan inhibitie. Inductoren oefenen via de nuclear receptor hun invloed op het CYP gen uit. Inhibitoren hebben invloed op de CYP enzymen en remmen de omzetting van het substraat in metabolieten.

CYP

CYP3A:

- Inhibitoren (zoals grapefruit sap) kunnen toxiciteit veroorzaken van statines (niet pravastatin)
- Inducers kunnen een verminderd effect veroorzaken van midazolam

CYP2D6:

- Inhibitoren kunnen toxiciteit veroorzaken van ondansetron
- Inducers kunnen een verminderd effect van propafenone veroorzaken

CYP2C9:

- Inhibitoren kunnen toxiciteit veroorzaken van tolbutamide
- Inducers kunnen een verminderd effect veroorzaken van coumarinen

Als het medicijn die interactie kan veroorzaken een pro-drug is, zal er geen toxiciteit optreden, omdat het medicijn niet actief is.

HC 17: Lever metabolisme 2

Andere factoren die effect hebben op metabolisme:

- genetisch polymorfisme (farmacogenetics)
- first pass effect
- leeftijd
- geslacht
- ziekte

Genetisch polymorfisme

Bij sommige mensen werkt paracetamol niet, bij anderen ibuprofen niet. Dit komt door genetische verschillen en is constant.

Drugrespons is erfelijk → individuele farmacotherapie

Variatie in DNA en RNA zorgt voor farmacogenetics (werking geneesmiddel) en toxicogenetics (bijwerkingen).

Casus 1: Codeïne

- 62 jaar oude man: koorts, dyspnoe, moeheid, verkouden, immunocompromised (CLL en chemotherapie), bronchoalveolaire lavage (yeast), bilaterale pneumonie, R/ ceftriaxon, claritromycin, voriconazol, R/ 3 dd 25 mg codeïne
- Dag 4
 - o Coma: renale insufficiëntie; mechanische ventilatie
 - o Naloxon
- Dag 6: totaal hersteld

Codeïne (pro-drug) metabolisme:

→ via CYP2D6 5-15% morfine (pijnverlichting) → morfine-6-glucuronide en -3- (ook actief)

→ via CYP3A4 10-20 % norcodeïne fase I metabolisme

→ 65-85% codeïne-6-glucuronide fase II metabolisme

Oorzaken comateus worden:

- CYP2D6: genduplicatie → verhoogde formatie morfine
- CYP3A4: inhibitie door voriconazol en claritromycin → verhoogde formatie van morfine
- Nierfalen: accumulatie van actieve morfine glucuroniden

Extensief metabolisme = normaal metabolisme

First-pass effect

Metabolisme kan het first-pass effect bevatten: metabolisme kan plaatsvinden tijdens absorptie in de darm of lever, voordat het medicijn de circulatie bereikt. Dit wordt het first-pass metabolisme genoemd, en bepaald de fractie van de dosis dat de systemische circulatie zal halen.

Voorbeeld: felodipine (antihypertensivum) + grapefruitsap → minder metabolisme CYP3A4 → hogere bioavailability (15 → 45%).

Leeftijd

Verminderd metabolisme in nieuwgeborenen, door nog niet volgroeide enzymen.

Zwangerschap: verhoogd of verlaagd metabolisme. Meestal een verhoogd metabolisme.

Ouderen: verminderd metabolisme, door verminderde werkzaamheid van de enzymen.

Geslacht

- CYP2D6: mannen metaboliseren beter dan vrouwen, maar dit voordeel verminderd met leeftijd.
- CYP3A4: vrouwen metaboliseren beter dan mannen, maar dit voordeel vermindert snel na de menopauze.

Ziekte

Vermindert metabolisme door:

- verlaagde cardiac output
- verlaagde levende cellen in de lever
- mannelijke diabetici metaboliseren zoals vrouwelijke CYP2D6

Thema 8: Adverse drug reactions

HC 18: Adverse drug reactions

Tijdens de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw speelde de 'Softenon affaire' een zeer grote rol in de farmacologische wereld. Softenon is een thalidomide, dat als slaapmiddel werd voorgeschreven aan zwangere vrouwen. Omdat er nooit goed onderzoek was gedaan naar de mogelijke bijwerkingen, kwam er een epidemie van baby's met ernstige malformaties aan de ledematen. Dit waren wereldwijd zo'n 10.000 kinderen, waarvan het grootste deel in Duitsland.

De softenon affaire resulteerde erin dat er meer onderzoek gedaan moest worden naar geneesmiddelen, voordat deze daadwerkelijk voorgeschreven mochten worden aan patiënten. Ook moest er meer aandacht komen aan veilig gebruik van het geneesmiddel, inclusief controle op bijwerkingen. In Nederland is hiervoor het CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) opgericht in 1963. In 1991 is tevens het LAREB opgericht, wat zich met name richt op de bijwerkingen die pas later optreden tijdens gebruik. Beide colleges zijn sterk afhankelijk van vrijwillige rapportages van artsen.

Definitie van ADR's volgens WHO: een schadelijk of onbedoeld effect dat ontstaat wanneer een medicijn gebruikt wordt in een normale dosis voor preventie, diagnose of behandeling van een ziekte of stoornis.

Medicijninteracties representeren 3-5% van de te voorkomen Adverse Drug Events (ADR) in het ziekenhuis. Medicijninteracties zijn een belangrijke oorzaak voor een aantal huisartsbezoeken en ziekenhuisopnames. Redenen voor opname waren voornamelijk maag-darm problemen, maar ook cardiovasculaire stoornissen en endocriene problemen (hypo- of hyperglycemie).

Onder adverse drug events vallen bijwerkingen (intrinsieke schade), maar ook schade door medicatie fouten (verkeerd gebruik of extrinsieke schade).

Gevoeligheid patient kan afhangen van de volgende factoren:

- genetische factoren
- leeftijd
- geslacht
- andere ziektes
- omgevingsfactoren

Mechanismen

Adverse Drug Reactions:

- gerelateerd aan de belangrijkste farmacologische actie van het medicijn:
 - type A → medicijn gerelateerd
- ongerelateerd aan de belangrijkste farmacologische actie van het medicijn:
 - type B → patiënt gerelateerd
- idiosyncratische reacties

Type A ADR:

- kan toegeschreven worden aan het farmacologische effect van het medicijn
- is dosis-afhankelijk
- is reproduceerbaar in experimenteel onderzoek
- incidentie is relatief hoog (meer als 1%)
- gebeurt vaak tijdens de pre-registratie onderzoek
- tijd-sensitiviteit is suggestief
- Voorbeelden:
 - bloeding – acetylsalicylzuur
 - sedatie – anxiolytica/hypnotica
 - postural hypotensie – alfa1-adrenoreceptor antagonisten
 - hypoglykemie – morfine
 - hoesten – ACE-inhibitor

Type B ADR:

- kan niet toegeschreven worden aan het farmacologische effect van het medicijn
- is ernstig
- is niet dosisafhankelijk
- is normaal niet reproduceerbaar met andere patiënten
- incidentie (en achtergrond frequentie) zijn relatief laag (minder dan 1%)
- ontdekt in post-marketing start observatie
- tijd-relatie en mechanisme is onduidelijk
- Voorbeelden:
 - aplastische anemie – chlooramphenicol (antibiotica)
 - slechtaardige hyperthermia – inhalatie anaesthetics, suxamethonium
 - anaphylaxis – penicilline
 - Stevens-Johnson syndroom – cerbamazepine
 - Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) - allopurinol

Teratogeniteit

Teratogeniteit is schade aan de foetus bij gebruik van medicatie tijdens zwangerschap. Bij teratogeniteit onderzoek wordt er getest op twee soorten knaagdieren en op mensen. Medicatie heeft verschillende nadelige effecten in verschillende stadia van de zwangerschap:

Fase	Ontwikkelingsperiode	Belangrijkste cellulaire proces	Veranderd door
Blastocyt formatie	0-16 dagen	Celdeling	Cytotoxische medicijnen, alcohol
Organogenese	17-60 dagen	Deling, migratie, differentiatie, dood	Teratogens
Histogenese en functionele rijping	60 dagen tot het einde	Zoals boven	Verschillende medicijnen die interfereren met normale voedingsstoffen of het hormonale milieu

Voorbeelden teratogenese:

- Thalidomide (Softanon, slaapmiddel) → phocomelia (heart failure), hartdefecten
- Warfarin (anticoagulant) → verminderde groei, defecten in ledematen, ogen, CNS
- Phenytoïne → hazenlip, mentale retardatie
- Valproate → neurale buis defecten (spina bifida)
- Carbamazepine → retardatie van groei van foetale hoofd
- Aminoglycosiden → doofheid
- Tetracyclinen (antibiotica) → 'stating' van botten en tanden, dunne beschermlaag van tanden, beperkte botgroei.
- Diethylstilbestrol (DES) (tegen miskramen) → vaginale adenose, vaginale cervicale kanker 20 jaar later.

Voorbeelden van type A ADR:

NSAID's en aspirine remmen COX-2, waardoor er minder prostaglandines gesyntheseerd worden en er minder pijn en koorts is. Ze zijn niet heel specifiek en remmen tevens COX-1 waardoor er minder prostaglandines zijn voor gastroprotectie en geven dus als bijwerking gastrointestinale ulceratie en bloedingen.

Opioiden remmen de m-receptoren van het centrale zenuwstelsel, waardoor ze de pijn verlagen. Daarnaast worden de m-receptoren in de gastrointestinale tractus geremd, waardoor er verminderde motiliteit in de darmen is en er dus obstipatie optreedt.

Als bijwerking van antipsychotica kunnen parkinsonismes optreden. Dit komt doordat het dopamine-systeem beïnvloed wordt.

Allergische reacties op medicijnen:

- Medicijn of metaboliet kan binden aan eiwitten om immunogenen te vormen
- Immunrespons
 - Tijdsbeloop verschilt van de hoofd actie van het medicijn (vertraagd, of met herhaalde blootstelling/dosis)
 - Met dosis die te klein zijn om een farmacodynamisch effect te krijgen
 - Reactie is gelijk aan klinische symptomen geassocieerd met Coombs allergie-typen (type 1-4 hypersensitiviteit)
- Incidentie 2-25%

Pseudo-allergische reactie:

- lijkt op type I hypersensitiviteitsreactie
- geen immunologische reactie, dus medicijn heeft als gevolg directe histamine vrijlating.
- medicijnen: opiaten (morphine), vancomycin, NSAID's (acetylsalicylzuur), dextran, amoxicillin.

HC 19: Example Calculations

Een patiënt heeft een toxische dosering aspirine ingenomen. De werkzame stof in aspirine (acetylsalicylzuur, ASZ) is een zwak zuur. Welke maatregel kan genomen worden om meer ASZ in de urine te laten scheiden?

à Intraveneuze toediening van een isotone zoutoplossing met een base, want dan is er meer geïoniseerd ASZ in de urine. Als er geen ionisatie optreedt, zal het gereabsorbeerd worden in de tubulus.

Casus 1

Een 65-jarige patiënte in een vergevorderd stadium van hartfalen wordt in het ziekenhuis behandeld met digoxine. Zij heeft eerst een oplaaddosis toegediend gekregen van 0,5 mg digoxine om zo snel mogelijk een gewenste plasmaconcentratie van 1,2 ng/ml te bereiken. De gewenste plasmaconcentratie zal voorts ingesteld worden met een herhaalde orale toediening.

Verdelingsvolume = 7,3 L/kg

Halfwaardetijd is verlengd ivm slechte nierfunctie = 60 uur

Gewicht patiënte = 60 kg

Orale biologische beschikbaarheid van digoxine = 0,7

De dagelijkse dosering kan worden berekend met behulp van de formules $C_{ss} = IR/klaring$. Bij herhaalde orale toediening wordt IR vervangen door $FD/interval = C_{ss} \times klaring$. De klaring in de formule wordt vervangen door $Cl = 0,7V_D / t_{1/2}$.

$(FD/interval) = C_{ss} \times (t_{1/2} / 0,7 \times V_D)$.

$D/interval = C_{ss} \times (0,7V_D/t_{1/2}) / F$

De patiënte knapt aardig op van de behandeling. De nierfunctie is ook iets verbeterd waardoor de halfwaardetijd van digoxine nu 50 uur is. Het dosisinterval blijft 1x per dag, dus de dosis moet worden aangepast. Als de halfwaardetijd naar beneden gaat, moet de dosis verhoogd worden. Digoxine blijft namelijk korter in het lichaam, want het wordt sneller geklaard. De dosis moet met 10% omhoog: $D = 0,21 / (50/60) = 0,25$ mg per dag.

Casus 2

Een 70-jarige patiënt is gediagnosticeerd met stabiele angina pectoris. De cardioloog heeft verapamil voorgeschreven om de angina pectoris onder controle te houden. Hieronder staan de farmacokinetische gegevens van verapamil.

Gewicht patiënt = 70 kg

F = 35% door uitgebreid first pass effect

$V_D = 5$ L/kg

Tmax = tablet 1-2 uur

Metabolisering = oa door CYP3A4 in de lever tot diverse metabolieten

Eliminatie = met urine (70%) en feces, voornamelijk als metabolieten

$t_{1/2}$ = gemiddeld 8 uur

Dosering bij angina pectoris = oraal 80 mg 3x daags

De steady state concentratie is $C_{ss} = IR/klaring$

Bij herhaalde orale toediening wordt IR vervangen door $F \times D/interval$. De klaring in de formule wordt vervangen door: $Cl = 0,7 V_D / t_{1/2}$

In verband met een depressie krijgt de patiënt ook een SSRI voorgeschreven door de psychiater. Fluoxetine is een sterke remmer van CYP3A4. Op welke manier kan dit de huidige behandeling met verapamil beïnvloeden en wat is het effect op de plasmaconcentratie, klinisch effect en de bijwerkingen?

Fluoxetine is een remmer van CYP3A4, terwijl verapamil substraat is. Toediening van fluoxetine vertraagt de afbraak van verapamil, waardoor het langer in het plasma aanwezig blijft. Bij de herhaalde orale toediening, zal de plasmaconcentratie verapamil stijgen dus zal er een sterker effect zijn en kunnen er meer bijwerkingen optreden. Inductie duurt veel langer (tot een week) dan remming (vrijwel meteen).

De therapeutische marge voor verapamil is vrij smal. Binnen hoeveel uur treedt het maximale effect van fluoxetine op de verapamilbehandeling op?

De nieuwe steady-state wordt altijd bereikt na 5 halfwaardetijden. Bij het stoppen van een langdurig infuus duurt het ook 5 halfwaardetijden voor het effect volledig weg is.

Casus 3:

Meneer van Winden, 28 jaar en 70 kg, heeft een ernstige Stafylokokkeninfectie en is daarvoor opgenomen in het ziekenhuis. De bacterie blijkt gevoelig te zijn voor vancomycine. U gaat een infuus instellen met vancomycine voor deze patiënt.

Farmacologische gegevens over vancomycine:

- halfwaardetijd 10 uur
- verdeling 0,4 L/kg lichaamsgewicht

U besluit een infuus aan te leggen en daarbij een steady-state plasma concentratie van 30 µg/mL aan te houden. Op welke snelheid stelt u het infuus in?

$$Cl = 0,7 * Vd / t_{1/2}$$

Invullen met de gegevens geeft: $0,7 \times 0,4 \times 70 / 10 = 1,96$ L/ uur

IR = C_{ss} x Cl geeft met invullen: $30 \times 1,96 = 58,8$ mg/uur

Thema 9 (Drug development):

HC 20: Drug development

In 1954 is de moderne geneesmiddel-ontwikkeling begonnen. Dit is eigenlijk begonnen op de basis van de wetenschap die door de oorlog een grote sprong had gemaakt. Dit heeft geleid tot een ontwikkeling van een aantal geneesmiddelen die erg belangrijk bleken te zijn en daarvoor niet bestonden. Ook begon in deze tijd het placebo-onderzoek.

Medicijnonderzoek is begonnen met isolatie van natuurlijke substanties:

- opium – morfine
- koffie – cafeïne
- opium – codeïne
- coca bladeren – cocaïne

Dit vormt de basis van de chemische substraten waarop moderne geneesmiddelen zijn gebaseerd. Sommige van deze geneesmiddelen worden nog steeds gebruikt (bijvoorbeeld opiaten).

Chemotherapie en het begin van de farmaceutische industrie 1920:

- Paul Ehrlich:
 - o salvarsan
- Morgenroth:
 - o optochin voor pneumokokken pneumonie
 - o toxiciteit van de optische zenuw
- Dyes:
 - o Bayer
 - § systematische synthese
 - § massa testen op bacteriële systemen
 - o Ontdekking van sulfonamide mechanisme

Chemotherapie en de start van de farmaceutische industrie begonnen in de jaren twintig van de 20^e eeuw. Dit werd eerst voornamelijk door chemici gedaan. Daarna kwamen pas de biologen die zich met de middelen bezig gingen houden. Hierdoor liep de kennis over de exacte werking van de middelen dus achter op de ontwikkeling. Hierdoor kwamen er verschillende rampen door gebruik van medicatie. Bij een elixer van sulfanilamide-massengil was niets bekend over de bijwerkingen, wat uiteindelijk leidde tot meer dan 100 doden.

Na de tweede wereldoorlog kwamen de chemische en biologische wereld uiteindelijk samen. Hierdoor kwam de grote vooruitgang. De farmacologie werd tegelijkertijd steeds meer verweven met de fysiologie en de ontwikkeling van diagnostische strategieën. Desondanks werd er nog niet echt gekeken naar de bijwerkingen.

Tegenwoordig gaan de kosten van medicijnen omhoog, maar de ontwikkeling van de medicijnen omlaag en het percentage geld wat gebruikt wordt voor marketing wordt hoger. De prijzen van medicijnen zijn tegenwoordig dus relatief hoog.

Medicijnontwikkeling in theorie:

- Mechanismen (in mensen of bacteriën)
- Beïnvloeden:
 - o Receptor agonist of antagonist
 - o Enzyemblokker/enzym
 - o Monoklonale antilichamen
 - o DNA/RNA interferentie
- Hoe werkt het?

Dieren

- preklinisch biologie programma:
 - o Werkt de interferentie in biologie in
 - § Cel modellen en weefselmodellen
 - § Intacte diermodellen
 - § Zijn er andere effecten? (vitale organen)
 - o Is het toxisch?
 - § Celtoxiciteit
 - § Intacte dier toxiciteit
 - o Hoe wordt het medicijn in het lichaam behandeld?
 - § Farmacokinetiek: waar gaat het naartoe?
 - § Medicijnmetabolisme

Andere:

- preklinische scheikunde
 - o puurheid
 - o stabiliteit
 - o doseringsvorm (IV, oraal, long, huid, etcetera)
- analyse
 - o meten van de medicijnen en metabolieten:
 - § Doseringsvorm
 - § Bloed, weefsel en urine

Klinische ontwikkelingsfasen:

- Fase I: farmacologie/farmacokinetiek
- Fase II: pathofysiologie en klinische effecten (feeling, function and survival)
- Fase III: clinical trials om de therapeutische index te bepalen
- Fase IV: is dit allemaal waar in de praktijk?

Klinische studies (ranked bij objective) en bijbehorende fasen:

Menselijke farmacologie – fase I

- Bepalen van tolerantie
- Definiëren/beschrijven van PK en PD
- Exploratie van medicijnmetabolisme en medicijninteracties
- Schatten van de activiteit

Voorbeelden: dosis-tolerantie studies, enkele en meerdere dosis PD en/of PD studies, medicijninteractie studies.

Therapeutische exploratie – fase II

- Exploratie van het gebruik voor de doelindicatie
- Schatten van de dosering voor subseguente studies
- Voorzien van een basis voor bevestigende studies, endpoints, methodologien.

Voorbeelden: vroegste trials van relatief korte duur in goedgedefinieerde smalle patiëntenpopulaties gebruikmakend van surrogaat of farmacologische endpoint of klinische metingen, dosis-respons exploratie studies.

Therapeutische bevestiging – fase III

- Demonstratie/bevestiging van de werkzaamheid
- Oprichten van een veiligheidsprofiel
- Voorzien van een adequate basis voor het verkrijgen van de voordelen/risico relatie om licentieverstrekking aan te moedigen
- Bepalen van een dosis-respons relatie

Voorbeelden: adequate en goed gecontroleerde studies om de werkzaamheid te bepalen, gerandomiseerde parallele dosis-respons studies, klinische veiligheids studies, studies van mortaliteit/morbiditeit uitkomsten, grote simpele trials, vergelijkende studies.

Therapeutisch gebruik – fase IV

- Verfijnen van het begrip van voordelen/risico relatie in het algemeen of in speciale populaties en/of milieus
- Identificeren van minder veelvoorkomende ADR's
- Verfijnen van doseringsaanbeveling

Voorbeelden: vergelijkende effectiviteitsstudies, studies van mortaliteit/morbiditeit uitkomsten, studies van additionele endpoints, grote simpele trials, farmaco-economische studies.

De studies hoeven niet per se netjes tijdens hun bijbehorende fase uitgevoerd te worden, het kan ook zijn dat therapeutische exploratie in fase I of III plaatsvindt. Maar 8 procent van alle medicijnen die de eerste studie in gaan, worden ook daadwerkelijk op de markt gebracht.

Medicijntoxiciteit:

- Type I: toxiciteit veroorzaakt door vergrote primaire farmacologie.
- Type II: toxiciteit veroorzaakt door vergrote secundaire farmacologie.
- Type III: toxiciteit veroorzaakt door weefselschade veroorzaakt door onbekende mechanismen.
- Type IV: onvoorspelbare allergie of anafylaxe.

Tenslotte:

- medicijnregelgeving bureau's
 - o EMEA (European Medicines Evaluation Agency)
 - o FDA (Food and Drug Agency)
 - o Kiko-Kosheisho / SFDA / etc.
- Evaluatie
 - o 1 jaar
- Marketing

Wat we kunnen verwachten van de toekomst:

- scheikunde minder belangrijk. Ziektemechanismen steeds meer belangrijk over random screening.
 - o Geen onderzoek naar moleculaire mechanismen van trombose en oestrogenen.
 - o Geen mechanisch onderzoek naar COX2 inhibitie en cardiovasculaire effecten.
 - o Geen onderzoek naar moleculaire mechanismen van oestrogenen en borstkanker.
- Zoeken naar het ziektemechanisme
 - o Transitie van moeilijke scheikunde voor makkelijke ziekten naar makkelijke scheikunde voor moeilijke ziekten (monoklonale).

Thema 10 (Basic approach to pharmacotherapy):

HC 21: 6STEP

De 6STEP method is de klinische samenvoeging van alle farmacologische onderwerpen. Om dit te illustreren wordt gebruik gemaakt van een voorbeeld patiënt.

Het geneeskundig proces bestaat uit vier stappen:

1. Klinische presentatie
 - Voorgeschiedenis
 - Anamnese
 - Lichamelijk onderzoek
 - Labresultaten
2. Differentiaal diagnose
3. Diagnostisch actieplan
4. Therapeutisch actieplan

Het therapeutisch actieplan worden volgens de 6STEP methode gevormd:

1. Evalueer de problemen van de patiënt
2. Geef de gewenste behandeldoelen
3. Inventariseer de behandelmogelijkheden
4. Kies en beargumenteer de meest geschikte behandeling voor deze patiënt
5. Stel de definitieve behandeling vast
6. Bepaal de controlemaatregelen en follow-up

Stap 1: het evalueren van de meest waarschijnlijke diagnose. Bij de evaluatie wordt er gekeken naar de ernst, de oorzaak of pathofysiologie en de actualiteit van de diagnose. Daarnaast wordt de bestaande behandeling geëvalueerd. Deze bestaande behandeling kan zowel medicamenteus als niet-medicamenteus zijn. Er wordt hierbij aandacht besteed aan de effectiviteit, veiligheid (bijwerkingen) en therapietrouw. Stap 1 is essentieel om de volgende stappen van de 6STEP methode goed uit te kunnen voeren. Belangrijke aandachtspunten:

- Het opstellen van een differentiaal diagnose is geen onderdeel van de 6STEP. Het is enkel een evaluatie van de meest waarschijnlijke diagnose.
- Er wordt geen lijst gegeven van mogelijke oorzaken of pathofysiologieën. Enkel de oorzaak of pathofysiologie die voor de patiënt aan de orde is wordt benoemd.
- Symptomen zijn geen meest waarschijnlijke diagnose, maar een uiting van de diagnose of het ziektebeeld.
- Het probleem wordt geëvalueerd met kort bewijs voor de ernst van het probleem.

Stap 2: bestaat uit het aangeven van het gewenste behandeldoel of de gewenste behandeldoelen. Dit is patiënt specifiek. Behandeldoelen kunnen symptomatisch, oorzakelijk, preventief of palliatief zijn. Het opstellen van het doel bestaat niet uit een formulering waarop het doel bereikt moet worden, maar echt welke uiteindelijke uitkomst gewenst is.

Stap 3: het geven van indicatiegerichte behandelmogelijkheden. Hiervoor moeten voor elk probleem de medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelmogelijkheden worden opgezocht. Dit vindt plaats op grond van de geformuleerde doelstellingen met behulp van standaarden en richtlijnen. Behandelmogelijkheden zijn medicamenteus (een geneesmiddel of geneesmiddelengroep) en niet-medicamenteus (afwachten, adviezen, leefregels, therapeutisch gesprek of therapeutische ingreep).

Stap 4: beargumentatie van de meest geschikte behandeling. Dit moet zo geschreven worden dat een collega het zonder aanvullende informatie kan begrijpen. Het is dus van groot belang dat de onderbouwing van goede kwaliteit is. De beargumentatie moet patiëntgericht zijn. Bij elke gekozen behandeling moet een motivatie zijn voor de dosering, frequentie, toedieningsvorm en duur. Er wordt rekening gehouden met alle relevante patiëntspecifieke gegevens (co-morbiditeit, farmacokinetische verandering, fysiologische situaties, interacties, intoxicaties, allergie en therapietrouw).

Stap 5: het opstellen van de definitieve behandeling. Dit is zowel het opstellen van een nieuwe behandeling (medicamenteus en niet-medicamenteus) als het beleid ten aanzien van de bestaande behandeling. Stap 5 bevat ook voor een deel patiënt informatie om de therapietrouw te bevorderen: wat moet de patiënt weten om de behandeling goed te kunnen volgen.

Stap 6: welke controlemaatregelen en follow up zijn er nodig? Hiervoor moeten de parameters worden bepaald voor controle van de werking, bijwerkingen en therapietrouw. Daarnaast moet worden aangegeven wanneer die gecontroleerd moeten worden. Ook voor stap 6 geldt dat er specifiek geformuleerd moet worden. De bijwerkingen waarop gecontroleerd moet worden, horen ook specifiek te worden genoemd.

De 6STEP biedt een duidelijke, vaste structuur voor het rationeel opstellen en communiceren van een behandelplan voor een individuele patiënt. Een goede 6STEP is duidelijk, kort en bondig, een logisch geheel en een verantwoording.

HC 22: 6STEP 2 - voorbeeld casus

Meneer Paulussen van 71 jaar is door de huisarts doorgestuurd naar de Eerste Hulp. Klacht: al 2 dagen hoge koorts met koude rillingen. Meneer is uitgeput en moet veel hoesten, soms met veel slijm en sputum. Meneer heeft het gevoel niet te kunnen ademen.

Voorgeschiedenis: heupoperatie in 2010

Sociale anamnese: nooit gerookt, weduwnaar, woont alleen

Lichamelijk onderzoek: 72 kg, 171 cm

Bloeddruk 100/60 mmHg, HR 110, RR 32, Temperatuur 39,5

Longen: verminderde percussie in de linker onderkwab, crepitaties

ECG: geen bijzonderheden

X-ray longen: infiltraten linker onderkwab

Lab: leuco's 16,7, creat 112, CRP 110, pH 7.32, O₂ saturatie 88%

Stap 1: De werkdiagnose is pneumonie. Van deze pneumonie moet bekend worden wat de ziekteverwekker is, zodat er gericht behandeld kan worden. Streptokokken zijn de belangrijkste veroorzaker van een pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis in Nederland. Er is sprake van een acute pneumonie want: koorts met koude rillingen, hoest, sputum, kortademigheid, X-ray met LLL infiltraten. Opname is geïndiceerd, want de zuurstof saturatie is slechts 88% en de patiënt is uitgeput. De symptomen zijn thuis begonnen, dus zijn de meest waarschijnlijke verwekkers de S. Pneumoniae of de H. Influenzae. Op dit moment is er geen huidige behandeling, maar de situatie vereist die wel.

Stap 2: het doel van de behandeling is eradicatie van de bacterie (causaal) en adequate O₂ uitwisseling (symptomatisch).

Stap 3: behandelmogelijkheden voor de doelen bij stap 2:

Zuurstof toediening en empirisch antibiotische behandeling. De antibiotische behandeling kan oraal of intraveneus: 1^e keus amoxicilline (penicilline), 2^{de} keus (doxycycline) en 3^{de} keus erythromycine.

Stap 4:

- Zuurstof is nodig vanwege lage saturatie en kortademigheid
- Kweken afnemen i.v.m. empirische behandeling
- Vanwege de ernst en leeftijd: intraveneus behandelen. Amoxicilline is geïndiceerd (geen co-morbiditeit): lage resistentie en de patiënt is niet allergisch. De geschatte creatinineklaring: $(140-71)72 / 112 \times 0,81 = 55$ ml/min. Dit is aan de lage kant, maar omdat het >30 ml/min is er enkel voorzichtigheid geboden.
- Overstappen naar amoxicilline oraal is mogelijk als de patiënt opknapt.
- Als de verwekker en gevoeligheid uit de kweek bekend zijn, kan er eventueel worden overgestapt op gerichte antibiotische behandeling.

Stap 5:

- Start zuurstof 4L/min via een neusbril o.g.v. de saturatie
- Afname sputum voor gramkleuring en kweek
- Start met amoxicilline 500 mg IV elke 8 uur voor 10 dagen, met eventueel een switch naar orale therapie.

Stap 6:

- Check gramkleuring na 4 uur en de kweek na 48 uur
- Effectiviteit van de zuurstof: O₂ saturatie naar 96% binnen 15 min en afname van de kortademigheid.
- Effectiviteit amoxicilline: klinische symptomen (koorts, kortademigheid, hosten en hoge RR) moeten binnen 48 uur zijn afgenomen. Als de patient 24 uur stabiel is kan er een switch plaatsvinden naar orale behandeling. Stabiel: temperatuur < 38, RR < 24 en HR < 100.
- Controle op bijwerkingen van amoxicilline: maagdarfstoornissen, huiduitslag, zelden convulsies bij verminderde nierfunctie, hepatitis en icterus.

Het duurt snel vier tot zes weken tot het infiltraat verdwenen is. Hierom is het niet nodig om na een paar dagen een X-ray te maken ter controle.

Core-list

soort drug	voorbeeld	target receptor	site of action	effect
sympaticolytica (beta-blocker)	propranolol metoprolol	beta1-beta2	myocard, bronchi, vaatwanden	antihypertensie HF, hart contr omlaag
sympaticomimetica (beta-agonist)	(nor)adrenaline salbutamol (beta2)	beta1-beta2	myocard, bronchi, vaatwanden	anti-asthma/COPD bloeddruk omhoog
parasympaticolytica (muscarine-antagonist)	ipratropium atropine	M1-M5	gladspierweefsel	bronchodilatatie antibradycardie
parasympaticomimetica (Ach-esterase inhibitor)	Ach rivastigmine	M1-M5	GI-tract hersenen (Alzheimer)	Ach-afbraak verlaagd Alzheimereffect omlaag
serotonine reuptake inhibitor (antagonist)	fluoxetine	"serotonine- reuptaker" 5HT1a	hersenen synapsspleet	antidepressivum
serotonine agonist	serotonine sumatriptan	5HT1b	hersenen	vasoconstrictie anti-migraine
serotonine antagonist	granisetron	5HT3	hersenen	anti-misselijk anti-overgeven
corticosteroid (agonist)	hydrocortison (cortisol) prednison	glucocorticoid/steriod- R	lokaal	immunosuppressiva
H2-receptor antagonist (histamine2-receptor)	cimetidine ranitidine	H2-receptor	maag	zuursecretie omlaag inhibiteert CYP450
Vitamine K antagonist	acenocoumarol		enzymen die zorgen voor vitK hergebruik	anti-stolling
cardiac glycoside (bij hartfalen)	digoxine	Na/K-ATPase pomp (blocker)	myocard	hart contr omhoog (meerCa2+) hartrimte omlaag vertraagt AV- conductie noradrenaline+renine omlaag
ACE-remmer	enalapril (geremd door NSAIDs)	angiotensine2- converting enzym blocker	vaatwanden: vasodilatatie (lever/bloed)	antihypertensie anti-hartfalen

Ca-kanaal antagonist	verapamil	Ca-kanalen	myocard	antihypertensie
antibiotica	penicilline: amoxicilline aminoglycoside: gentamicine	bacterien	bacterien	infectie bestrijden
COX inhibitors (NSAIDs)	acetylsalicylzuur (aspirine) ibuprofen	COX enzymen	bloed	remt prostaglandine synthese minder pijn, koorts, ontsteking