

Geneesmiddelenleer

over de verschillende groepen medicijnen;
van ACE-remmers tot vitamine-K-antagonisten

Samenstelling en redactie: Paul Bocken
MBO Utrecht / Gooise Zorgacademie / Utrechtse Zorgacademie



INLEIDING

In deze reader is zo goed mogelijk geprobeerd om van de meest gangbare groepen medicijnen de belangrijkste gegevens op een rij te zetten.

Geneesmiddelen worden in groepen onderverdeeld. Middelen die tot een bepaalde groep behoren hebben een vergelijkbare werking, vergelijkbare doelstellingen, vergelijkbare bijwerkingen en vaak vergelijkbare gevaren en voorzorgen. Soms kun je zelfs de indruk krijgen: heb je een medicijn uit een groep goed uitgezocht, dan weet je meteen ook een heleboel over alle middelen uit diezelfde groep.

Op maar een paar plaatsen worden middelen apart bij hun naam genoemd. Wel wordt verteld hoe de naam, vooral het einde van de naam, eruitziet.

Voor deze reader is gebruik gemaakt van medische basiskennis en specifieke kennis van de geneesmiddelen zoals die te vinden is in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Het Kompas is geschreven voor artsen (en verloskundigen), kortom beroepsbeoefenaren die mogen voorschrijven. Toch is het ook voor verpleegkundigen en verzorgenden in Nederland de meest betrouwbare, betrekkelijk objectieve bron van informatie, naast de formularia van de eigen zorginstelling.

De site van bijvoorbeeld apotheek.nl haalt dat bij lange na niet, laat staan andere sites. De informatie van dergelijke sites is bedoeld voor 'consumenten', patiënten en familie. Dingen die 'te moeilijk zijn' en die vragen en twijfels zouden kunnen oproepen, zijn daar weggelaten. Daar nemen verpleegkundigen en verzorgenden geen genoegen mee. Goede leerboeken in het Nederlands zijn daarentegen schaars.

In deze reader gaan we ervan uit dat je de basiskennis van geneesmiddelenleer beheerst, veel gebruikte begrippen kent uit de lessen die erover zijn gegeven. De hoofdstukken uit het ziekteleerboek en uit de reader heb je bestudeerd.

Bij alle groepen geneesmiddelen wordt kort aangegeven welke onderwerpen uit de anatomie, fysiologie en ziekteleer je in beeld moet hebben, onder de knie zou moeten hebben om de medicijnen te begrijpen. Dat staat aan het begin van elk hoofdstukje bij onderdeel 1.

- de afkorting AFM: Anatomie en Fysiologie van de Mens, van L.-L. Kirchmann, 3e druk of verder.
- de afkorting BIZ: Beknopte Integrale Ziekteleer, 6e druk.
- de afkorting FK: het Farmacotherapeutisch Kompas

Disclaimer

Deze informatie kan nooit een consult en een advies van een arts vervangen.

De auteur heeft er zo goed mogelijk voor gezorgd de informatie na controle zo genuanceerd mogelijk weer te geven. Alle informatie is alleen bedoeld voor onderwijsdoeleinden.

Op geen enkel moment en op geen enkele manier kan deze informatie als leidinggevend worden beschouwd bij het beantwoorden van individuele vragen omtrent de eigen gezondheid of die van anderen.

De auteur en de school kunnen geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele onjuistheden met betrekking tot diagnostiek, behandeling of prognose.

Opmerkingen over gesignaleerde fouten of dingen die ontbreken en die in de reader zouden moeten staan graag sturen naar p.bocken@mboutrecht.nl

Paul Bocken
MBO Utrecht / Gooise Zorgacademie / Utrechtse
Zorgacademie

Table of Contents

Inleiding.....	2
ACE-remmers.....	4
ARB's: angiotensinereceptor-blokkers.....	6
Anti-emetica.....	7
Anti-epileptica: verzamelnaam.....	8
Antibacteriële middelen ('antibiotica'): algemeen.....	9
Antihistaminica (oraal).....	11
Antihypertensiva: verzamelnaam.....	12
Antiparkinsonmiddelen.....	13
Antipsychotica: klassieke en 'atypische'.....	15
Benzodiazepinen.....	17
Bèta2-sympathicomimetica ('luchtwegverwijders').....	19
Bètablokkers (bèta-sympathicolitica).....	21
Calciumantagonisten.....	23
Cholesterolverlagende middelen: "statinen".....	25
Corticosteroïden (bijnierschors hormonen).....	27
Diuretica: verzamelnaam.....	29
Diuretica: kaliumsparende.....	30
Diuretica: overige.....	31
Diuretica: thiaziden.....	32
Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC).....	33
Glucoseverlagende middelen: insulines.....	34
Glucoseverlagende middelen: metformine.....	35
Glucoseverlagende middelen: sulfonyleureumderivaten.....	36
Heparinen, LMWH's.....	37
Immunosuppressiva.....	38
Laxantia (laxerende middelen) : verzamelnaam.....	39
Middelen tegen jeuk.....	41
Nitraten.....	42
NSAID's (prostaglandinesynthetaseremmers).....	44
Oncolytica: verzamelnaam.....	46
Opiaten en opioïden.....	47
Protonpompremmers ('maagbeschermers', PPI's).....	49
Slaapmiddelen en sedativa.....	51
SSRI's (serotonineheropnameremmers) en SNRI's.....	53
Stemmingsstabilisatoren: Lithium.....	55
Tricyclische antidepressiva.....	56
Trombocytenaggregatieremmers.....	58
Vitamine-K-antagonisten.....	59
Bijlage 1: vier hoofdgroepen antibacteriële middelen – werkingsmechanismen.....	60
Bijlage 2: verschillende soorten oncolytica – voorbeelden (lang niet volledig) van generieke namen.....	61

ACE-REMMERS

generieke namen	merknamen
veel namen eindigen op -pril (-opril, -ipril, -april, -epril)	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- RAA-systeem met renine, angiotensine en aldosteron
- angiotensine II werkt sterk bloeddruk verhogend en heeft andere effecten (op hart en nieren)

AFM 7.5 en 12.11.4 en 12.11.5

Beknopte Integrale Ziekteleer 3.6.1, 6.2 en 9.1

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

vermindert de productie van angiotensine II en daardoor

- minder vasoconstrictie, kleine slagadertakjes worden wijder en daardoor lagere perifere vaatweerstand (gunstig bij hypertensie en hartfalen)

minder aanmaak van aldosteron en daardoor

- bestrijdt het hypertrofie van hartspiercellen bij hartfalen en te sterke toename van gladde spiertjes in de vaten
- bestrijdt het natriumretentie in de nieren

3. Bij welke indicaties?

- hypertensie
- hartfalen
- preventie hartfalen na hartinfarct (met symptoomloze achteruitgang linker ventrikelfunctie)
- preventie nierschade bij diabetes samen met hypertensie
- bestrijden toename nierschade met proteïnurie bij diabetes mellitus

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- verlagen bloeddruk tot veiliger waarden
- stabiliseren van hartfunctie, vertragen van de achteruitgang bij hartfalen
- vertragen achteruitgang nierfunctie bij diabetes

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- hypotensie met duizeligheid en valgevaar
- prikkelhoest
- angio-oedeem (zwellen van slijmvliezen vooral)
- hyperkaliëmie

6. Opvallende interacties?

- met ARB: hypotensie en te hoog kalium
- met kaliumsparende diuretica: te hoog kalium
- met NSAID's: risico op nierfalen (vaak omkeerbaar) bij ouderen (als er tegelijk ook watertekort is)
- met insuline: hypo
- met lithium: hogere lithiumspiegel

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- bij hartfalen, ernstige hypertensie en gebruik van diuretica: voorzichtig beginnen vanwege valgevaar / achteruitgang nierfunctie
- bij aanvang therapie: gebruik van diuretica paar dagen eerder stoppen
- bij angio-oedeem in gelaat / mond / keel: meteen stoppen, bij ademnood overweeg Epi-Pen / intubatie

Toelichting

Angiotensine II is dan wel een sterk hormoon, maar het moet eerst wel gemaakt worden uit een inactieve 'voorloper', en dat is angiotensine I. Dat gaat met een enzym. Dat enzym verandert angiotensine I in II, angiotensine convertering enzyme, (ACE). Veel van dat enzym zit in de bloedvaatjes van de longen. Alle bloed komt daar toch elke minuut langs, dat is een aardig 'strategische' plek om dat enzym te hebben.

Angiotensine II heeft allerlei effecten op cellen die voor dit hormoon een receptor hebben (de angiotensine-

receptor).

Belangrijkste effecten van angiotensine II

- heel sterke vasoconstrictie – door aanspannen van gladde spiertjes in kleine slagadertakjes; overal
- zeker bij afgenomen circulerend volume: sterke vernauwing van het efferente vaatje van de glomerulus (zie fysiologie van de nieren). Op deze manier houdt de ultrafiltratie op gang die anders weg zou kunnen vallen (nierfalen)
- versterken van de werking van adrenaline op bloedvaatjes
- stimuleert de aanmaak van aldosteron in de bijnierschors
- groter maken van hartspiercellen ('hypertrofie' in de hand werken)

Door de aanmaak van angiotensine II dwars te zitten worden bovenstaande effecten minder.

Een deel van de werking komt omdat ACE-remmers ervoor zorgen dat bradykinine langer kan werken. Bradykinine is betrokken bij vaatverwijding en ontstekingen. Hoe dit precies zit, is onbekend. Wel zou dit de link zijn naar de kriebelhoest.

zie ook:

antihypertensiva
angiotensinereceptor-blokkers (ARB)

ARB's: ANGIOTENSINERECEPTOR-BLOKKERS

generieke namen	merknamen
namen eindigen op -artan	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

RAAS systeem, angiotensine II, bloeddrukregeling

AFM 7.5; 12.11.4

Beknopte Integrale Ziekteleer 3.6

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Blokkeren het effect van angiotensine II doordat ze in bloedvaatjes en op andere plaatsen de receptoren voor dit hormoon bezetten, blokkeren. Het hormoon kan er dan niet meer bij en kan niet werken.

Daardoor:

- vaatverwijdend, verlagen van de perifere vaatweerstand
- remmen van de aanmaak van aldosteron en zo van de nadelige 'verbouwing' van de hartspeer bij hartfalen; afname van Na-terugresorptie (ook via aldosteron)

3. Bij welke indicaties?

- hypertensie, als een patiënt een ACE-remmer niet goed verdraagt, of als ACE-remmer niet goed werkt
- hartfalen (alternatief voor ACE-remmer)

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- verlagen van de bloeddruk tot veiliger waarden
- verminderen van de belasting voor het hart bij hartfalen
- vertragen van de verharding (fibrosering) van de hartspeer bij hartfalen

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

orthostatische hypotensie

hyperkaliëmie en slechtere nierfunctie

6. Opvallende interacties?

oppassen voor te sterke bloeddrukdaling en/of hyperkaliëmie in combinatie

- ACE-remmers
- kaliumsparende diuretica en kaliumzouten
- andere middelen tegen hypertensie

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

Opvallend grote binding aan albumine (transporteiwit) (>99%). Daarom bij te laag albumine anders doseren (taak arts).

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

bij ernstig hartfalen en hartziekten, slechte nierfunctie, diabetes: behandeling is specialistenwerk

Toelichting

Angiotensine II is een hormoon met een aantal effecten:

- heel sterke vasoconstrictie – door aanspannen van gladde spiertjes in kleine slagadertakjes; overal
- zeker bij afgenomen circulerend volume: sterke vernauwing van het efferente vaatje van de glomerulus (zie fysiologie van de nieren). Op deze manier houdt de ultrafiltratie op gang die anders weg zou kunnen vallen (nierfalen)
- versterken van de werking van adrenaline op bloedvaatjes
- stimuleert de aanmaak van aldosteron in de bijnierschors
- groter maken van hartspeerzellen ('hypertrofie' in de hand werken)

Door de receptoren voor angiotensine II te blokkeren en zo dwars te zitten worden bovenstaande effecten minder.

zie ook:

- antihypertensiva algemeen
- ACE-remmers

ANTI-EMETICA

generieke namen	merknamen
* dopamine-antagonist: metoclopramide, haloperidol * 5HT3-antagonisten eindigen op -setron * corticosteroïden: dexamethason	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- wand maag-darmkanaal en maagportier
- braakcentrum in hersenstam
- 5HT3-receptoren

Beknopte Integrale Ziekteleer 3.8.2

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

- 5HT3-antagonisten: blokkeren van speciale receptoren (5HT3) in wand maag-darmkanaal en in braakcentrum.
- Dopamine-antagonisten: blokkeren dopamine in braakcentrum (*area postrema*, *chemoreceptor-triggerzone*) en bevorderen maagontleding
- Corticosteroïden: afname hersenoedeem en verder onbekend

3. Bij welke indicaties?

Misselijkheid en braken die niet op andere maatregelen reageren, bijvoorbeeld

- postoperatief
- chemokuur
- radiotherapie
- verhoogde druk in de schedelholte
- terminaal nierfalen

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

Onderdrukt braakreflex en mogelijk ook gevoel van misselijkheid.

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

dopamine-antagonisten: sedatie, bewegingsstoornissen (extrapiramidaal, parkinsonisme, acathisie)

6. Opvallende interacties?

dopamine-antagonisten: QT-interval

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

Dosering aanpassen bij slechte nierfunctie en leverfunctie

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- Dopamine-antagonisten: niet langer dan 5 dagen (metoclopramide) of een week (domperidon); niet toepassen bij jonge kinderen.

9. Over de naamgeving

Toelichting

- Zoek eens op: Utrecht Symptoom Dagboek
- Check Pallialine
- Kijk altijd naar dosisverlaging of alternatief voor andere medicatie die iemand misselijk kan maken: bijvoorbeeld opiaten
- Bij ileus: maatregelen, hevelen, eventueel stentplaatsing palliatief; soms octreotide
- Bij chemotherapie: een vast schema, rekening houden met acute en vertraagde braken; eventueel combineren met angstremmer bij angst voor vertraagd braken.

ANTI-EPILEPTICA: VERZAMELNAAM

generieke namen	merknamen
<i>allerlei soorten</i> * benzodiazepinen: namen bevatten -azepam * vele andere	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- netwerken grijze stof in de hersenschors en in de diepte van de hersenen: stimulerende en remmende invloeden: AFM 13.3.2 en 13.4 (glutamaat, GABA)
- Beknopte Integrale Ziekteleer 3.10.10 en 12.5

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

- versterken van de dempende werking van GABA
- algemene verhoging van prikkel drempel van hersencellen; spontane prikkelvorming remmen

3. Bij welke indicaties?

behalve bij epilepsie worden een aantal van deze middelen ook toegepast bij

- neuropathische pijn (gabapentine, pregabaline)
- migraine (valproïnezuur)
- stemmingsstoornissen (valproïnezuur, carbamazepine)

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- preventie van epileptische aanvallen – terugdringen van het aantal insulten
- beëindigen van een status epilepticus
- zie andere indicaties

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- sedatie, vermoeidheid
- afgenomen reactievermogen, spierzwakte

6. Opvallende interacties?

- per middel verschillend;
- versterking versuffende bijwerkingen van andere medicijnen en alcohol

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

vaak door de lever afgebroken en daardoor komen veel interacties met medicijnen die ook via de lever worden afgebroken

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- onderbreken van de inname kan een status uitlokken
- plasmaspiegelbepaling kan zinvol zijn
- als er een doseerspuit (orale toediening) wordt gebruikt, let op de dosering (Keppra)!
- bij vergeten: altijd overleggen met arts over inhalen
- zwangerschap: aanmerkelijke problemen (natriumvalproaat bijv.)

Toelichting

- Deze medicatie kan de oorzaken van epilepsie niet wegnemen. Wel kan het aantal aanvallen verminderen.
- Om een aanval te 'couperen' (te stoppen) kun je tegenkomen: clonazepam, diazepam, midazolam (spray)
- Middel wordt door neuroloog gekozen aan de hand van het soort aanval en aan de hand van de bijwerkingen
- Veranderen van middel door de neuroloog: het ene middel langzaam uitsluipen en een andere tegelijkertijd insluipen

zie ook:

- benzodiazepinen
- stemmingsstabilisatoren
- analgetica

ANTIBACTERIËLE MIDDELEN ('ANTIBIOTICA'): ALGEMEEN

generieke namen	merknamen
verschillende groepen, zoals <ul style="list-style-type: none"> • sulfonamiden • penicillinen (β-lactam) • cefalosporinen (β-lactam) • carbapenemen (β-lactam) • glycopeptiden • tetracyclinen • aminoglycosiden • macroliden • fluorochinolonen • overige Zie bijlage 1	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

bestrijden van bacteriële infecties
Beknopte Integrale Ziekteleer 2.1

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Er zijn vier hoofdgroepen van werking:

1. de aanmaak van DNA in de bacterie verstoren door de productie van foliumzuur te remmen
2. ervoor zorgen dat de celwand van bacteriën zo slecht gemaakt wordt dat de bacterie zichzelf oplost
3. de eiwitproductie in de bacterie hinderen
4. DNA van de bacterie onbruikbaar maken

1 en 3 zijn vooral bacteriostatisch: ze brengen de vermenigvuldiging tot stilstand; 2 en 4 zijn bactericide: ze doden de bacteriën, meestal in de groeifase

3. Bij welke indicaties?

De keuze van het middel wordt bepaald door onder andere:

- wat we weten over de veroorzaker; vaak is er een vermoeden (huisartsen, plaats infectie), andere keren is een kweek nodig
- dan is ook bekend waarvoor de bacterie in principe gevoelig is (resistentiepatroon)
- de plaats van de infectie
- wat we weten / vermoeden over de conditie van de patiënt
- wat we weten over het wel of niet allergisch gereageerd hebben in het verleden

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

infectie opruimen of tot stilstand brengen, zodat de afweer de infectie opruimt

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- aantasting van commensale flora bij breed spectrum-antibiotica
- uitlokken van opportunistische infecties, zoals schimmelinfecties en *C. difficile*
- bij onoordeelkundig gebruik: resistentie-ontwikkeling
- allergieën. zeker bij toepassing op de huid

Verder per soort verschillend; regelmatig zorgen vanwege nierfunctie

6. Opvallende interacties?

Er zijn per infectie aanbevelingen over combinaties om de werking te versterken.

Over het algemeen zal alcohol maagdarmklachten versterken; zie verder FK

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

Zie FK

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- allergische reactie in het verleden
- slechte nierfunctie bij middelen die door de nieren worden uitgescheiden
- dosering en voorschrift arts goed volgen
- de effectiviteit hangt af van een constante plasmaspiegel die hoog genoeg is 24 uur. Inname / toediening goed spreiden over het etmaal
- korte kuur altijd afmaken; lange kuur eventueel en dan alleen in overleg met arts inkorten
- totaal ongeschikt voor zelfmedicatie, zeker niet restjes van vorige kuur

Er is geen effect te verwachten van antibiotica bij virusinfecties, met name niet bij keelontsteking.

Toelichting

zie bijlage 1.

Er zijn aanzienlijke verschillen. We onderscheiden (zie ook Beknopte Integrale Ziekteleer 2.1.2)

- bacteriostatische antibiotica: ze brengen de bacteriegroei tot stilstand
- bactericide antibiotica: ze doden bacteriën
- smalspectrumantibiotica: werken tegen niet al teveel verschillende soorten; andere soorten zijn van nature ongevoelig of zijn in de loop van de jaren ongevoelig (resistent) geworden, soms multiresistent
- breedspectrumantibiotica: werken tegen behoorlijk veel soorten (vooral ook Gram-negatieven)
- 'reserve-antibiotica': met een zeer breed werkingsspectrum, ook tegen multiresistente bacteriën.

Multiresistentie, die in de praktijk steeds vaker voorkomt:

- MRSA
- BRMO
- ESBL, waaronder Pseudomonas
- VRE
- carbapenemase-vormende darmbacteriën
- colistineresistentie

Voornaamste oorzaken van resistentie zijn

- bio-industrie
- onnodig voorschrijven en gebruiken
- te kort gebruiken = te korte kuur of kuur niet afmaken
- te lang in te lage doseringen (lang in hoge dosering is geen aanmerkelijk probleem)

zie ook:

ANTI-HISTAMINICA (ORAAL)

generieke namen	merknamen
H1-receptor: cetirizine, promethazine H2-receptor: ranitidine	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

histamine

AFM 9.5.2

Beknopte Integrale Ziekteleer 2.4

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Blokkeren de histaminereceptor (H1 of H2) op verschillende cellen zodat histamine minder effect heeft

3. Bij welke indicaties?

H1-receptorantagonisten:

- type 1 allergische reacties
- onderdeel van de behandeling van anafylactische reactie
- misselijkheid bij reisziekte

H2-antagonisten:

- maagklachten, zuurbranden (niet ernstig genoeg om een protonpompremmer te gebruiken);

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- bestrijden van allergische reacties (hooikoorts, jeuk, netelroos)
- bestrijden van anafylactische reacties
- maagklachten verminderen

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- slaperigheid
- vanwege anticholinerge bijwerkingen: delier

6. Opvallende interacties?

zie FK

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

kunnen erg slaperig maken; bij kinderen < 2 jaar en bij ouderen niet gebruiken.

Toelichting

Mestcellen (in het Engels 'mast cells') vind je in allerlei

weefsels; ze hebben niets met dierlijke uitwerpselen te maken. De ontdekker (Ehrlich) dacht meer aan 'vetmesten', de gedachte was dat de vele korrels in de cellen speciale voeding bevatten voor de weefsels. Later is vastgesteld dat het witte bloedcellen zijn, afkomstig uit het beenmerg. De korrels in de cellen zitten volgepropt met allerlei stoffen die bloedvaten verwijden, bloedvaatjes laten lekken, oedeem laten ontstaan, jeuk en pijn uitlokken, slijmvorming bevorderen, gladde spiertjes in luchtwegen laten verkrampen en zo meer.

De mestcellen blijven niet rondstromen met het bloed maar hechten zich aan een weefsel en blijven daar zitten, bijvoorbeeld in de huid of in het slijmvlies van de luchtwegen.

Als de mestcellen worden geprikkeld (vooral met speciale antistoffen, IgE) laten ze de korrels los en dan komen histamine, heparine, bradykinine en andere stoffen vrij, met de gevolgen die net genoemd werden. Het is een onderdeel van normale ontstekingsverschijnselen. De verzamelnaam voor deze reacties, als ze heel snel en overmatig en ongeremd optreden zonder nuttige aanleiding, is 'type I allergie'.

Een 'normale' werking van histamine is er bijvoorbeeld ook:

- het is betrokken bij de productie van maagzuur
- het is in de hersenen een neurotransmitter die de waakzaamheid verhoogt (vanuit zenuwcellen in de hypothalamus, de nucleus tuberomammillaris)

Er zijn verschillende receptoren voor histamine. Er zijn medicijnen die selectiever de H1-receptor blokkeren of de H2-receptor (in de maag)

zie ook:

ANTIHYPERTENSIVA: VERZAMELNAAM

generieke namen	merknamen
* diuretica * bètablokkers * RAS-remmers: ACE-remmers en ARB's * vaatverwijders (calciumantagonisten) (* andere: centrale α_2 -agonisten, clonidine; alfablokkers; toepassing in kliniek onder bewaking)	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

de bloeddruk wordt geregeld door een samenspel van drie factoren

1. vulling van de bloedsomloop ('circulerend volume')
2. de kracht van de linker hartkamer
3. de perifere vaatweerstand

AFM hoofdstuk 7.5

Beknopte Integrale Ziekteleer 3.6.1

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

dat hangt af van de soort: zie daar

3. Bij welke indicaties?

- hypertensie die niet genoeg reageert op leefregels en andere maatregelen
- (lichte) hypertensie bij diabetes mellitus

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- verlagen van de bloeddruk tot acceptabele waarden
- verminderen van het risico op complicaties van hypertensie
- (in de kliniek:) agressieve verlaging van de tensie bij maligne hypertensie

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- duizeligheid
- orthostatische hypotensie
- valgevaar
- zie verder aparte soorten

6. Opvallende interacties?

zie 5

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

dat hangt af van de soort

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

dat hangt af van de soort

Toelichting

Voor hypertensie gelden verschillende dingen:

- kan samenhangen met erfelijke aanleg
- kan samenhangen met leefstijl
- kan door nierziekten of door vernauwing van nierslagader worden uitgelokt (renovasculair)
- gaat alleen gepaard met klachten als het heel hoog is
- gaat gepaard met ernstige complicaties op lange termijn
- is vooral bij maligne hypertensie en bij pre-eclampsie (ernstige zwangerschapsvergiftiging) op korte termijn levensbedreigend – dan agressieve behandeling

zie ook:

- diuretica
- bètablokkers
- ACE-remmers
- ARB (angiotensinereceptorblokkers)
- calciumantagonisten

ANTIPARKINSONMIDDELEN

generieke namen / soorten	merknamen
<ul style="list-style-type: none"> * middelen die levodopa bevatten, in combinatie met een stof die de omzetting van levodopa in het bloed remt (benserazide, carbidopa) * dopamine-agonisten * COMT-remmers 	<ul style="list-style-type: none"> * Madopar; Sinemet; Duodopa * allerlei: pergolide, apomorfine, Requip * entacapon

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- * het extrapyramidale systeem voor de willekeurige bewegingen
- * de basale kernen
- * de zwarte substantie ('zwarte kern', substantia nigra)

AFM 13.9
BIZ 12.2

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

ervoor zorgen dat er meer en langer dopamine beschikbaar is in de gebieden onder in de hersenen (de basale kernen) die belangrijk zijn voor de spontane motoriek en de spierspanning.

Daarvoor zijn verschillende manieren:

- zorgen dat levodopa via het bloed in de hersenen komt om daar omgezet te worden in dopamine: dat zijn preparaten met levodopa
- zorgen dat het restje dopamine dat nog door de hersenen zelf gemaakt wordt, sterker werkt of langer werkt. Dat zijn dopamine-agonisten

3. Bij welke indicaties?

- * de ziekte van Parkinson
- * parkinsonisme als gevolg van andere aandoeningen

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

verminderen van de motorische symptomen die tot beperkingen leiden

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

Motorische bijwerkingen, zie toelichting

- * peak-dose dyskinesie
- * on-off-verschijnsel
- * end-of-dose-akinesie (freezing, off-periodes)

Slaapaanvallen
Orthostatische hypotensie
Hallucineren

Stoornissen in impulsbeheersing

6. Opvallende interacties?

Antipsychotica verminderen de werking
Niet samen met MAO-remmers

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

Levodopa een half uur vóór of meer dan een uur na de maaltijd innemen. Zeker eiwitrijke voeding kan de opname in het bloed verminderen. Niet geven met eiwithoudende drank, zoals melk of drinkyoghurt.

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

Oppassen bij hartziekten; zie verder Kompas

Toelichting

Het extrapyramidale systeem is een onderdeel van de hersenen; het is een samenwerking tussen de hersenschors en gebieden in de diepte van de grote hersenen, de basale kernen (zoals het 'gestreepte lichaam', ook wel het striatum), de tussenhersenen (thalamus) en kernen hoog in de hersenstam (de 'zwarte kern').

Het extrapyramidale systeem zorgt voor verschillende dingen:

- * het spontaan op gang komen van bewegingen die je van plan bent en het vanzelf op gang houden van bewegingen die je moet herhalen (lopen, kauwen enz.)
- * het onderdrukken van bewegingsonrust, nutteloze bijbewegingen (zoals beven, tremoren)
- * het zorgen voor een soepele spierspanning

De motorische beperkingen door de ziekte van Parkinson zijn het gevolg van een tekort aan dopamine in de basale kernen, onderaan de grote hersenen. Die dopamine wordt normaal gemaakt door zenuwcellen in de substantia nigra ('zwarte substantie'). Die kern is echter door de ziekte aangetast, zenuwcellen daar zijn verdwenen, afgestorven. Er is geen manier om dat te stoppen. De motorische verschijnselen worden onderscheiden in

- * hypokinesie, ook wel bradykinesie genoemd:

bewegingsarmoede met allerlei uitingsvormen (bewegen, houding, spraak, mimiek, slikken en ga zo maar door)

* hyperkinesie: tremoren (beven), ritmisch, vaak symmetrisch, 5-7 per seconde

* rigiditeit: stramheid van skeletspieren

Daarnaast zijn er symptomen door veranderingen in het autonome zenuwstelsel, moeite met urineren, ontlasting, seksuele functies, bloeddrukdalingen en veranderingen in de huid.

Van begin af aan kunnen patiënten ook veranderingen voelen in concentratie, denken en mentale 'spankracht'. Na vele jaren kunnen er daadwerkelijk cognitieve en andere psychische problemen ontstaan, soms tot dementie aan toe.

Hoe de ziekte bij patiënten toeslaat en het tempo waarin de ziekte progressief is, dat verschilt heel erg van persoon tot persoon.

De medicatie is bedoeld om de symptomen draaglijker te maken, om ze te verminderen. Soms is het mogelijk om met diepe hersenstimulatie goede effecten te krijgen, zodat minder (vaak) medicatie nodig is.

Voor zover bekend, veranderen de medicijnen het verloop van de ziekte niet.

Antiparkinson-medicijnen doen iets aan het tekort aan dopamine. Dat kan door de werking van de nog aanwezige dopamine te versterken (dopamine-agonisten) of door dopamine aan te vullen. Dat laatste kan alleen met levodopa. Dopamine zelf komt de hersenen niet in, maar levodopa wel en dan veranderen de hersenen de levodopa in dopamine. Omdat levodopa in het bloed heel snel wordt afgebroken, wordt de levodopa gecombineerd met een andere stof (bijvoorbeeld benserazide of carbidopa) om de afbraak te remmen en de levodopa kans te geven om in de hersenen te komen.

Omdat niet alleen de ziekte zelf maar ook de medicatie tot motorische effecten en bijvoorbeeld bloeddrukdalingen leidt, en omdat de medicatie ook psychische bijwerkingen kan hebben, is het vaak lastig om er goed achter te komen of een verschijnsel door de ziekte of door bijwerkingen van medicatie komt.

Als iemand voor een goed effect een hoge dosering nodig heeft, kunnen er nare motorische bijwerkingen ontstaan: onwillekeurige bijbewegingen, bewegingsonrust (dyskinesieën), zoals choreatische en athetotische bijbewegingen. Zeker als de bloedspiegel na inname op zijn top is, zie je die bijwerkingen. Als een dosis uitgewerkt raakt, dan 'bevriest' iemand ('freezing'), blokkeert volledig en als de ziekte steeds erger wordt, gebeurt dat steeds eerder.

Ook ontstaat plotselinge en lastige wisselingen in wat iemand kan: 'off-periodes' komen steeds vaker voor, als iemand de ziekte al lang heeft en langdurig medicijnen gebruikt.

Absoluut niet te accepteren bijwerkingen bij hogere doseringen zijn mogelijke psychiatrische gevolgen. Die kunnen door de ziekte zelf ontstaan, maar zeker ook door de medicatie die dopamine aanvult of versterkt. Denk daarbij aan psychotische verschijnselen (hallucineren en wanen), ook een delier. Verder, zeker bij dopamine-agonisten, problemen in het regelen van verlangens en impulsen. Er kunnen drangverschijnselen, ongeremd gedrag ontstaan. Dan is de grens bereikt van wat medicatie voor elkaar kan krijgen.

Een goede dosering zoeken, een goede combinatie van verschillende middelen en een goede verdeling van de medicatie in doseringen over de dag, dat vergt veel geduld en is vaak specialistenwerk.

Voor een gelijkmatige bloedspiegel overdag bestaat er de mogelijkheid om levodopa als gel via een sonde in de dunne darm toe te dienen: Duodopa via een gastro-intestinale sonde.

zie ook:

ANTIPSYCHOTICA: KLASSIEKE EN 'ATYPISCHE'

generieke namen	merknamen
* klassieke antipsychotica: fenothiazinen (levomepromazine) en butyrofenonen (haloperidol) * atypische antipsychotica: olanzapine, quetiapine, clozapine, risperidon	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- Netwerken van zenuwcellen in de grote hersenen (hersenschors en systemen in de diepte)
- Vermogen tot realiteitstoetsing
- Neurotransmitters (dopamine, serotonine, noradrenaline, histamine)
- (voor de bijwerkingen) extrapiramideel systeem

AFM 13.9.4 en 13.9.5

Beknopte Integrale Ziekteleer hoofdstuk 19

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

- Bij elk middel verschillend. In de verklaring spelen de blokkade van de werking van dopamine, serotonine, noradrenaline, acetylcholine en histamine een rol. (zie onderaan).
- Het gaat om het blokkeren van de verschillende receptoren die voor deze neurotransmitters op hersencellen te vinden zijn.
- Creëren van emotionele afstand ten opzichte van hallucinaties en wanen die actief zijn ('salience' ervan verminderen).
- Daardoor mogen we hopen dat angst en onrust als gevolg van psychose afnemen.
- Andere effecten (zie indicaties)

3. Bij welke indicaties?

- angst als gevolg van hallucinaties, wanen en chaos – bij psychose, ook bij manie; bij delier erg twijfelachtig maar mogelijk;
- misselijkheid en braken;
- (eventueel ernstige hyperkinesie en chorea)
- (eventueel pijnbestrijding)

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- voelbare en zichtbare afname van angst (rapportage, onrust, indruk)
- afname misselijkheid en braken

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- door blokkade dopaminereceptoren: parkinsonisme, acathisie, dystonie en andere; tardieve bewegingsstoornissen (tardieve dyskinesie), zoals chorea, athetose, tardieve acathisie; melkvorming; versterken negatieve symptomen bij schizofrenie (behalve clozapine)
- door blokkade histaminereceptoren: versuffing, slaperig, sedatie
- door blokkade noradrenalinereceptoren: orthostatische hypotensie

6. Opvallende interacties?

bij combinatie met andere psychofarmaca versterken de bijwerkingen (de sedatie)

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

verschilt per middel; de antipsychotische werking kan uren op zich laten wachten; in een crisissituatie met ernstige onrust is er op de korte termijn vooral behoefte aan 'rust' en dan kan ook voor sedatie worden gekozen

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- onrust kan toenemen, misschien door het voelen van de motorische bijwerkingen
- clozapine: beenmergbeschadiging (agranulocytose) en daarom bloedonderzoek; myocarditis met hartfalen en daarom letten op benauwdheidsklachten en drukkend gevoel op de borst
- bij atypische antipsychotica: let op bloedsuikers en diabetes
- zeldzaam maar levensbedreigend: hyperthermie en spieraafbraak door maligne antipsychoticasyndroom ('maligne neurolepticasyndroom')

Toelichting

1. Bij het ontstaan van psychotische symptomen is de realiteitstoetsing afgenomen, door een combinatie van factoren. Die factoren kunnen zijn:

- gedaald bewustzijn (denk aan delier)

- intoxicatie (zoals antiparkinson-medicatie)
- ernstige overbelasting (zeker bij patiënten met dementie)
- hersenziekten zoals dementie
- psychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie, bipolaire stoornis

In een aantal gevallen (schizofrenie bijvoorbeeld) komt daar een stoornis in de normale regeling van het gevoel van 'salience' bij.

2. Vroeger werd vooral gedacht dat antipsychotica hun effect hebben door invloed op dopamine D2-receptoren in delen van de hersenen die belangrijk zijn voor processen als 'salience', motivatie, integratie van prikkels en andere. Dat heet ook wel de 'dopamine-hypothese': psychose zou ontstaan door ontregeling van de neurotransmitter dopamine en van de receptoren voor deze prikkeloverdrachtsstof. Intussen is duidelijk dat deze aanname niet klopt. Andere neurotransmitters zijn zeker zo belangrijk. De werking op serotonine heeft mogelijk invloed op hallucinaties, werking op noradrenaline zorgt voor autonome bijwerkingen en mogelijk effect op 'arousal' (opwinding) en angst, remming van histamine maakt erg slaperig (sterk sederend). Remming van dopamine zorgt voor extrapyramidale bijwerkingen.

3. Belangrijk is altijd de afweging tussen de waargenomen gunstige effecten en de soms sterke gesignaleerde bijwerkingen. Speciale aandacht verdienen de grote nadelen van, om er maar een paar te noemen,

- sedatie (ongewenste versuffing)
- acathisie
- rigiditeit (stramme spieren)
- parkinsonisme
- dystonie
- orthostatische hypotensie
- seksuele stoornissen

4. Moderne antipsychotica kunnen bloedglucose verhogen, diabetes uitlokken en bestaande diabetes ontregelen. Regelmatige controle is nodig.

5. Bij angsten en agressie als gevolg van een psychotische beleving bij dementie is er weinig effect te verwachten, bij ongeveer 1 op de 7 behandelde patiënten. Altijd oppassen of er geen sprake is van 'rust' door sedatie (ook wel 'hypnosedatie' genoemd)

zie ook:

sedativa (bij sedatie)

Enkele neurotransmitters in het kort

dopamine	<ul style="list-style-type: none"> • tekort in de basale kernen: ziekte van Parkinson en parkinsonisme; • overmatige activiteit aan de basis van de grote hersenen: hallucinaties en wanen; • in het beloningscentrum sterk verband met motivatie en 'drive'; • tekort in de hersenschors: verband met negatieve symptomen bij schizofrenie; • remt melkvorming
serotonine	<ul style="list-style-type: none"> • tekort wordt in verband gebracht met ernstige depressie, agitatie en gebrekkige impulsbeheersing; • ook bij paniekstoornissen en andere angststoornissen
acetylcholine	<ul style="list-style-type: none"> • een tekort in hersenschors leidt tot verwardheid en aandachtsstoornissen; ("delirant"); • in de rest van het zenuwstelsel staat het in verband met lichamelijke functies als bloeddrukregeling; blaaslediging, zien, speekselproductie, darmwerking, regeling van de oogboldruk etc.
histamine	staat in verband met de helderheid van het bewustzijn; remming van histamine werkt sterk versuffend (sterk sederend, hypnosedatie)
noradrenaline	staat in verband met stemmingsdaling en lichamelijke functies, zoals hartwerking en bloeddruk
glutamaat	een algemeen stimulerende overdrachtsstof; zou in verband kunnen staan met 'craving'
GABA	een algemeen dempende stof; betrokken bij ontstaan van epilepsie. Stimuleren van GABA met benzodiazepinen als slaapmiddel, middel tegen angsten

BENZODIAZEPINEN

generieke namen	merknamen
bijna alle namen bevatten de letters -azep- of eindigen op -epam	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

Zenuwcellen die in de hersenen de nodige demping (*inhibitie*) voor elkaar krijgen, zodat er geen overprikkeling ontstaat.
GABA is een dempende neurotransmitter.

AFM 13.3.1, 13.3.2, 13.4

Beknopte Integrale Ziekteleer 20.4

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Hersencellen die erop uit zijn om andere hersencellen wat te dimmen, gebruiken GABA (gamma-aminoboterzuur) als prikkeloverdrachtsstof.
Hersencellen die zich laten dempen hebben receptoren voor deze stof. Deze heten de GABA-receptoren.
Benzodiazepinen maken deze receptoren gevoeliger voor GABA en hebben daarom op allerlei hersencellen een dempende werking.

3. Bij welke indicaties?

1. epilepsie: vooral een aanval laten stoppen (rectiole, slijmvlies wang, neusspray)
2. slaapstoornissen
3. sedatie, ook palliatief
4. angstgevoelens (niet-psychotische angst) (anxiolytisch)
5. pijnlijk verkrampde spieren (bijv. bij spasticiteit)
6. alcoholonthoudingsverschijnselen (o.a. delier)

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

1. epileptische aanval tot stilstand brengen (diazepam, clonazepam, midazolam)
2. snel sedatie zodat men in slaap kan vallen (temazepam)
3. voortdurende sedatie (bijvoorbeeld palliatief) (midazolam)
4. minder angstgevoelens, stress-verschijnselen (oxazepam)
5. pijnbestrijding (diazepam)
6. alcohol-onthoudingssyndroom beteugelen

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- ongewenste sedatie, die ertoe kan bijdragen dat iemand extra angstig en agressief wordt ('paradoxale onrust')
- 'kater' na gebruik als slaapmiddel
- anterograde amnesie ('black-out')
- valgevaar, zowel door trage reactiesnelheid als door spierslapte
- samen met alcohol een roes die verdriet, ongenoegen en stress doen vergeten – dat werkt verslavend en problemen blijven onopgelost

6. Opvallende interacties?

- ernstige dempende werking van alcohol en andere dempende medicatie

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

middelen met snelle werking en korte halfwaardetijd: geschikt als inslaapmiddel en voor snelle sedatie
middelen met minder snelle, maar wel langere werking – ongeschikt als slaapmiddel, wel geschikt als angstremmer
diazepam wordt in de lever afgebroken tot een stof die dagen lang kan blijven werken, wel minder sterk; maar cumulatie (stapeling) van deze 'tussenstof' ('actieve metaboliet') kan iemand wekenlang dempen, als hij/zij het vier of vijf dagen gebruikt heeft.

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- Deze middelen kunnen bij psychotische angst en heftige onrust wel een (soort van) 'hulp' zijn, maar dat komt alleen doordat ze iemand sterk sederen. Ze krijgen een onrustig persoon 'plat'. Als je dat wil, moet er een snel werkend middel gebruikt worden en niet bijv. oxazepam, want dat werkt niet snel genoeg. Het moet dan ook liefst parenteraal (lorazepam). Deze middelen zijn niet in staat om angstige hallucinaties en

- wanen te dempen.
- Combinatie met alcohol kan gevaarlijk worden.
- Voortdurende sedatie kan een onderliggende depressie uitlokken
- Het valgevaar is sterk toegenomen.
- Uitsluipen kan en moet, anders een risico op heftige onttrekkingsverschijnselen, soms komen klachten in heviger mate terug dan ze ooit waren ('rebound-effect')

Toelichting

- Ongeveer 30% van de hersencellen (in de hersenschors en in de diepte) hebben een dempende werking op andere hersencellen, vooral op die in hun directe omgeving. Ze horen tot de schakelcellen (*interneuronen*). Ze beslissen zo mee over hoe actief een functie is en ze kunnen ervoor zorgen dat hersencellen niet te erg tekeergaan. Daarvoor gebruiken deze dempende hersencellen GABA, een aparte neurotransmitter.
- Er zijn sterke aanwijzingen (en anders zijn het veronderstellingen) dat stoffen die de werking van GABA versterken bruikbaar zijn voor de indicaties, zoals hierboven genoemd.
- Je kunt je voorstellen dat zowel bij epilepsie, als bij slapeloosheid en angstgevoelens grote groepen hersencellen onvoldoende tot rust komen en flink tekeer blijven gaan, terwijl het niet nodig is. Benzodiazepinen kunnen hierbij helpen. Opvallend is dat deze stoffen niks doen met vitale functies, op één uitzondering na: bij overdosis samen met alcohol kan de ademhaling gedempt worden. Verder zijn ze

wat dat betreft veilig (ook bij poging tot zelfdoding)

- De nadelen van deze medicijnen zijn echter van dien aard dat we erg voorzichtig moeten zijn met langdurig gebruik en met combinatie met alcohol en andere dempende stoffen.
- Om over na te denken: GABA is 'het broertje' van GHB ('gamma-hydroxyboterzuur'). Beruchte party- en 'rape'-drug ('liquid ecstasy'), met verschrikkelijke ontweningsverschijnselen als je eraan verslaafd bent.
- De sederende werking en het ontstaan van gewenning, de onttrekkingsverschijnselen maken de benzodiazepinen minder geschikt voor langdurig gebruik als angstremmer en ongeschikt voor de onderhoudsbehandeling van epilepsie.

zie-ook:

- slaapmiddelen (hypnotica)
- SSRI
- antipsychotica
- anti-epileptica

BÈTA2-SYMPATHICOMIMETICA ('LUCHTWEGVERWIJDERS')

generieke namen	merknamen
eindigen op -tamol of -terol (inhalatie, oraal, parenteraal)	
daarnaast: xanthinederivaten (Theolair)	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

Bronchioli, gladde spiercellen

AFM 8.3; 13.10 over sympathicus en parasympathicus
Beknopte Integrale Ziekteleer 7.1 en 3.4

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Ze heffen verkramping van gladde spiercellen in de kleinste bronchiën en bronchioli op.

3. Bij welke indicaties?

- astma bronchiale: aanval afbreken met snelwerkende (salbutamol)
- astma bronchiale: onderhoudsbehandeling met langer werkende (salmeterol)
- COPD: onderhoudsbehandeling
- COPD: exacerbatie (plotselinge verergering) bestrijden

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

opheffen van benauwdheid, verbeteren van de ventilatie in de longblaasjes en de diffusie van

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

tachycardie, hoofdpijn
trillende handen

6. Opvallende interacties?

- wordt vaak samen gebruikt met ipratropium, een parasympathicolycum
- in combinatie met corticosteroïden: meer kans op hyperglykemie

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

Eerste verbetering dient binnen 5 minuten te gaan werken. Inhalatie mag na een paar minuten herhaald worden, een aantal keren (4-10 keer); indien binnen 15-30 min. geen verbetering of er zijn alarmsymptomen: arts en eventueel spoedverwijzing.

Bij voorzetkamer (Volumatic) komt er meer diep in de luchtwegen terecht – als iemand gewone inhalatie gewend is, is er dan dus een hogere dosis.

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

Soms is er een omgekeerde (paradoxe) werking: toename van de verkramping

Worden in principe gebruikt als 'zo-nodig'. Niet zomaar meer gaan gebruiken en niet over de maximale dagdosis heengaan – dat betekent dat er iets aan het astma aan het verschuiven en verergeren is.

Voorzichtig bij hartaandoeningen en hypertensie

Toelichting

Bij een astma-aanval worden in het algemeen een snelle en een trage reactie van elkaar onderscheiden. De snelle reactie (op een irriterende prikkel, allergisch of iets anders) is vooral de verkramping (spasme) van gladde spiercellen in de kleine en allerkleinste luchtwegtakken (bronchiën en vooral bronchioli). Dat heet bronchospasme. Tegelijkertijd worden er witte bloedcellen aangelokt. Die vormen de inleiding tot de trage reactie (vaak 's avonds en 's nachts) waarbij de ontsteking doorzet, met zwelling en slijmvorming).

De gladde spiercellen hebben β_2 -receptoren voor adrenaline, dat via het bloed passeert. De gladde spiercellen worden niet door zenuwceluitlopers van de sympathicus voorzien maar wel de door zenuwceluitlopers van de parasympathicus. De werking van adrenaline is echter genoeg om de gladde spiercellen te laten ontspannen. Medicijnen die de β_2 -receptoren stimuleren (sympathicomimetica) doen dat even goed als adrenaline. Ze verwijden de bronchi en bronchioli, wat de oorzaak van de spasme ook is.

Behalve het opheffen van de bronchospasme hebben ze een positief effect op de trilhaartjes die hun best doen om slijm naar buiten te werken.

In zeer ernstige situaties kan in de kliniek gebruikgemaakt worden van een oud middel: theofylline. De lastige en gevaarlijke bijwerkingen hiervan staan gebruik in de dagelijkse praktijk buiten het ziekenhuis meestal in de weg. Vergiftiging met dit middel leidt tot hoofdpijn, ritmestoornissen, verwardheid, bloeddruk daling (raadpleeg Kompas)

Alarmsymptomen en ernstige exacerbatie van astma

Alarmsymptomen:

uitputting (met afname ademfrequentie!), cyanose, bewustzijnsdaling; saturatie <92% (behalve bijv. bij oudere die bekend is met COPD en lage saturatie).
Spoedeisend (U1)

Ernstige exacerbatie.

Hiervan is sprake bij aanwezigheid van één of meer van de onderstaande criteria:

- (een toename van de) dyspneu in rust, moeite met uitspreken van een hele zin, niet plat kunnen liggen;
- ademhalingsfrequentie > 30/min (echter: bij zeer ernstige dyspneu neemt de ademfrequentie weer af!);
- hartslag > 120/min;
- gebruik van hulpademhalingspijpen;
- zuurstofsaturatie < 94%; deze afkapwaarde geldt niet bij pre-existent lagere saturatiewaarden zoals die bij (oudere) patiënten met astma en COPD kunnen voorkomen.

zie ook:

- parasympatholytica
- inhalatiecorticosteroïden
- bètablokkers over receptoren

BÈTABLOKKERS (BÈTA-SYMPATHICOLYTICA)

generieke namen	merknamen
<p>namen eindigt vaak op -olol</p> <p>er zijn <i>niet-selectieve</i> β-blokkers (propranolol, sotalol) en <i>selectieve</i> β-blokkers (metoprolol, atenolol)</p> <p>plaatselijk in oogdruppels: timolol</p>	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

* voor de gunstige werking denken aan de invloed van adrenaline en de sympathicus op bèta1-receptoren [β_1 -receptoren]

- prikkelvorming en prikkelgeleiding in het hart; sinusknoop, AV-knoop
- de kracht van de hartspier (myocard)

* voor bijwerkingen denken aan de plaatsen met bèta2-receptoren [β_2 -receptoren]

- bronchioli
- (levercellen en spiercellen: glycogenolyse)

* verder

- (baarmoederwand)
- (straallichaam)

AFM 13.10 over sympathisch zenuwstelsel en adrenaline
Beknopte Integrale Ziekteleer 3.5, 3.6.1; 6.1 en 6.2

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

1. niet-selectieve bètablokkers: remmen het effect van de sympathicus zowel in het hart (sinusknoop, myocard), als in de bronchioli en de lever (bijwerkingen zoals bronchoconstrictie en remming van glycogenolyse)

2. (min of meer) selectieve bètablokkers: hebben meer effect op hart ('cardioselectief') en minder bijwerkingen op luchtwegen en bloedglucose (lagere doseringen)

3. Bij welke indicaties?

- hypertensie
- angina pectoris
- hartfalen
- atriumfibrilleren en supraventriculaire tachycardie (sotalol ook VT)

daarnaast

- acute fase hartinfarct
- druppels: glaucoom
- preventie migraine-aanvallen
- te sterke schildklierwerking
- (plankenkoorts)

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- hypertensie: verlagen bloeddruk tot veiliger waarden
- AP: voorkomen van aanvallen van pijn op de borst
- hartfalen: als aanvulling op ACE-remmers en diuretica – beschermen van hart tegen (ventriculaire) ritmestoornissen en verminderen van zuurstofbehoefte van hartspier; daarnaast remmen renineproductie
- AF: vertragen van AV-prikkelgeleiding om de hartslagfrequentie in bedwang te houden (Engels: 'rate-control') (sotalol ook voor ritmecontrole)
- druppels: verlagen druk in oogbol
- minder migraine-aanvallen
- schildklier: tragere hartslagfrequentie en minder tremor

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- bradycardie en te laag hartminuutvolume (versterken hartfalen)
- vermoeidheid; koude handen/voeten
- duizeligheid

zeker bij niet-selectieve

- benauwdheid, uitlokken astma-aanval
- pas laat voelen van een hypo ('hypoglycemie-unawareness') en trager herstel hypoglykemie
- depressie (bij stemmingsklachten in voorgeschiedenis)

6. Opvallende interacties?

- calciumantagonisten
- andere middelen tegen ritmestoornissen
- ook oogdruppels kunnen interacties veroorzaken

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

voor snelle werking: parenteraal

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- bij duidelijke bradycardie: gebruik stoppen
- let op problemen met hypoglykemie
- geldt ook voor oogdruppels

Toelichting

Allerlei cellen in verschillende organen kunnen reageren op adrenaline en op stoffen die daarop lijken. Vaak zijn dat gladde spiercellen, maar ook de hartspier doet mee. Deze cellen kunnen reageren omdat ze receptoren op de celmembraan hebben voor adrenaline-achtige stoffen. Er zijn verschillen tussen deze receptoren.

1. Er zijn alfareceptoren, vooral in kleine bloedvaatjes en blaasuitgang belangrijk. Nu niet aan de orde.

2. Er zijn drie soorten bètareceptoren, en die zijn als volgt verdeeld:

- bèta1-receptoren in hartspier en prikkelgeleidingssysteem: prikkeling hiervan versnelt het hart (positief *chronotrope* werking) en versterkt de contractie van de hartspierspellen (positief *inotrope* werking). Daardoor wordt de cardiac output groter (hartminuutvolume), de ejectiefractie neemt toe maar ook de *zuurstofbehoefte* van de hartspier.
- bèta2-receptoren in bloedvaten, bronchioli (*bronchodilatatie*, verwijden), maar ook

baarmoeder (*ontspannen, relaxatie*), blaas, straallichaam in het oog (aanmaak glasvocht, levercellen (glycogeen omzetten in glucose, *glycogenolyse*), spiercellen (zelfde, daarnaast ook tremor = trillen); ook in de nieren (stimuleren renine-productie)

- bèta3-receptoren in lever en skeletspieren: niet aan de orde

Door bètablokkers worden deze receptoren geblokkeerd zodat de sympathicus en adrenaline hun effect niet kunnen doen. Dus alles wat hierboven staat kun je 'andersom denken'. Daardoor kun je de gewenste werking en de bijwerkingen proberen te begrijpen. Dan zijn ze ook iets gemakkelijker te onthouden of te zien als je ze tegenkomt.

zie ook:

- alfablokkers
- bèta-2-sympathicomimetica

CALCIUMANTAGONISTEN

generieke namen	merknamen
er zijn middelen voor het hart (diltiazem, verapamil) er zijn 'dihydropyridinen', naam eindigt op -dipine (amlodipine, nifedipine, nimodipine)	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- gladde spiertjes die samentrekken; hartspier en prikkelgeleidingssysteem
- perifere vaatweerstand en bloeddrukregeling

AFM 7.5

Beknopte Integrale Ziekteleer 6.1 en 3.6.1

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

- [hartritmemiddelen:] vertraging van de prikkelvorming en de prikkelgeleiding in het hart;
- de contractiekracht van de hartspier en daarmee de zuurstofbehoefte van de hartspier verminderen;
- ['dihydropyridinen:] vaatverwijdend (perifeer en sommige ook kransslagader); de balans tussen zuurstofbehoefte en zuurstofaanbod in de hartspier wordt beter

3. Bij welke indicaties?

- hypertensie (vaak als aanvulling op andere soorten)
- (chronische stabiele) angina pectoris (als andere middelen niet goed werken)
- (atriumfibrilleren en supraventriculaire tachycardie, om de tachycardie te bestrijden)
- (nimodipine: alleen acute fase subarachnoïdale bloeding)
- (nifedipine: weënenreming [off-label])

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- bloeddruk omlaag brengen tot veiliger waarden
- klachten van angina pectoris verminderen
- tachycardie door AF bestrijden
- (nimodipine: verminderen vaatkramp in hersenen na een SAB)

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- vooral bij hartmiddelen: bradycardie, AV-blok
- hoofdpijn, blozen, rode kleur, duizelig, opgezette enkels

6. Opvallende interacties?

- andere middelen tegen hypertensie
- een hele lijst van andere medicatie (vanwege invloed op de afbraak en de halfwaardetijd van die medicijnen)

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

erg oppassen bij hartfalen;
acute fase van hartinfarct met afgenomen werking van linker kamer; shock;

Toelichting

Spiercellen worden elektrisch geprikkeld, anders kunnen ze niet werken. Om de elektrische prikkel om te zetten in een actie moeten deze cellen een 'truc' uithalen, waarbij ze calcium (Ca^{2+} -ionen) naar binnen halen. Binnen in de spiercel zorgt dit calcium ervoor dat eiwitdraden langs elkaar gaan schuiven, om zo de cel te laten samentrekken (contraheren).

In deze spiercellen, vooral gladde spiercellen, de hartspiercellen en in cellen van het prikkelgeleidingssysteem van het hart (ook een soort spiercellen) zijn er *calciumkanalen* die het calcium van buiten naar binnen kunnen laten gaan. De calciumantagonisten kunnen deze kanalen voor een deel dichtmaken, zodat er binnen in de cel minder calcium beschikbaar is.

De transportkanalen in de gladde spieren van de bloedvaten en de kanalen in het hart verschillen van elkaar. Daar werken de verschillende calciumantagonisten anders.

Sommige kunnen vooral het hartritme gunstig beïnvloeden (verapamil, diltiazem), maar kunnen de kracht van de hartspier nadelig beïnvloeden. Dat mag niet bij hartfalen. Van de andere kant kan door deze middelen de zuurstofbehoefte van de hartspier minder worden. Dat is bruikbaar bij angina pectoris, die verder stabiel is.

Dihydropyridinen kunnen vooral de gladde spiertjes in bloedvaten laten ontspannen en werken vaatverwijdend.

Je kunt dan de term 'Prinzmetal-angina' tegenkomen. Dat is een uitgesproken zeldzame vorm van pijn op de borst, maar dan is de pijn vaak in rust; met verkramping van kransslagadertakjes. Dit is de enige vorm van pijn op de borst waarbij het woord 'hartkramp' gebruikt zou kunnen worden.

zie ook:

antihypertensiva

CHOLESTEROLVERLAGENDE MIDDELEN: "STATINEN"

generieke namen	merknamen
de meeste namen eindigen op -statine	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

Productie van cholesterol in de lever;
De rol van cholesterolgehalte van het plasma bij het ontstaan van hart- en vaatziekte: atherosclerose

Beknopte Integrale Ziekteleer 2.3

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Remmen van een enzym dat de aanmaak van cholesterol stimuleert; als reactie daarop nemen de levercellen meer cholesterol (in de vorm van LDL) op uit het bloed, zodat het LDL en daarmee het cholesterol daalt. Het HDL kan hoger worden.

Er zijn nog meer effecten, die met cholesterol weinig te maken hebben (zie toelichting)

3. Bij welke indicaties?

- behandeling van een veel te hoog cholesterol in het bloed, zonder dat het in de familie zit
- erfelijke vormen van te hoog cholesterol
- preventie van complicaties van slagaderverkalking bij patiënten bekend met gevolgen van hartvaatziekten
- diabetes mellitus met een normaal of een te hoog cholesterol

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

het verlagen van het LDL ('cholesterol') tot veiliger waarden

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

spierpijn
maagdarmlaatsen

6. Opvallende interacties?

zie FK

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

de meeste statinen werken kort. 's Avonds innemen, behalve als de halfwaardetijd lang is (zie FK)

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

Zeldzaam (erfelijk bepaald): spieraafbraak door ontsteking; risico wordt groter bij overmatig alcoholgebruik.

Toelichting

De stofwisseling van vet zit ingewikkeld in elkaar. In de jaren '80 van de vorige eeuw is een hypothese ontwikkeld dat een 'te hoog cholesterol' levensgevaarlijk is vanwege sterke slagaderverkalking.

Cholesterol is een lipide (een soort vet) in voedsel. Veel meer nog wordt het door het lichaam gemaakt. Cholesterol is een standaard bouwsteen voor alle celmembranen; het is bijvoorbeeld ook de grondstof om allerlei hormonen te maken (steroiden en geslachtshormonen) en het is de grondstof voor galzuren in de gal, die helpen bij de vetvertering. Het is een basisstof.

De lever maakt het en geeft het mee aan het bloed. Daarin wordt cholesterol vervoerd in een transporteiwit (het *low-density lipoproteïne*, LDL). Dit wordt door allerlei cellen opgenomen, ook door cellen in de vaatwand. Als de vaatwand geprikkeld is en er begint atherosclerose te ontstaan, zal het LDL de vervetting van de wand (het maken van *atheromateuze plaques*) versterken. HDL (*high-density lipoproteïne*) is het omgekeerde van LDL: het voert als een soort 'bezemploeg' cholesterol af uit de vaatwand en brengt het terug naar lever. Dat wordt ook wel het 'goede cholesterol' genoemd, een hoog HDL lijkt tegen slagaderverkalking te beschermen.

De piek van de productie van cholesterol is 's ochtends in de vroege, nog voor het ontwaken. Daarom 's avonds innemen (behalve bij langwerkende, dan maakt het minder uit).

Wat betreft de primaire preventie bij mensen zonder aantoonbare hartvaatziekte:

Al jarenlang wordt een 'te hoog cholesterol' in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontstaan van slagaderverkalking en op sterk toename ervan. De getallen laten zien dat bij geringe verhoging van het cholesterol (LDL) er vele tientallen tot honderden patiënten 5 jaar een statine moeten slikken om één

hartaanval of herseninfarct te voorkomen of al die tijd uit te tellen. Bij diabetes zijn die getallen gunstiger. Van de andere kant: als stoppen met roken niet lukt zijn er niet zoveel andere manieren om met medicijnen slagaderverkalking terug te dringen. De maatschappelijke kosten van deze medicijnen en de besparing op sterfte aan hartvaatziekten zullen komende tijd opnieuw afgewogen worden.

De preventie van een recidief: de getallen hierboven komen anders te liggen als er al aantoonbare gevolgen van slagaderverkalking spelen.

Er bestaan erfelijke aandoeningen waarbij de hele stofwisseling van vetten en ook cholesterol verstoord is. Deze erfelijke (familiaire) hypercholesterolemie leidt tot heel hoge cholesterolwaarden en sterke, gevaarlijke slagaderverkalking op jonge leeftijd.

De statinen remmen het enzym HMG-CoA reductase in de levercellen; ze lijken ook betrokken bij heel andere functies, daarnaar wordt onderzoek gedaan. Wat daar allemaal voor nuttigs uit te halen is, dat is nog onbekend. Voorbeelden zijn:

- al langer bekend: dat het de ontwikkeling van embryo en foetus ernstig kan schaden. Daarom verboden in de zwangerschap.
- relatie met Alzheimer?
- relatie met prostaatacarcinoom?
- bescherming tegen beschadiging vaatwand
- remmen van ontsteking van vaatwand
- remming van trombocytenaggregatie
- stabiel maken van een atheromateuze plaque, zodat die minder snel openbarst en trombose in de slagader uitlokt
- bescherming tegen sepsis
- immunosuppressief

Andere middelen (echt andere soorten) die je tegen kunt komen:

- ciprofibrat
- colestyramine
- ezetimib

Deze komen o.a. in aanmerking als statinen niet verdragen worden of onvoldoende werken.

zie ook:

CORTICOSTEROÏDEN (BIJNIERSCHORSHORMONEN)

generieke namen	merknamen
<p>prednison; prednisolon; methylprednisolon; cortison; dexamethason; betamethason; triamcinolon</p> <p><i>lokaal (niet volledige lijst)</i></p> <p>budesonide: nasaal, inhalatie, maag-darm fluticason: inhalatie, huid beclamethason: inhalatie, nasaal, maag-darm betamethason, triamcinolon, clobetason: huid dexamethason: oogdruppels</p>	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

Bijnierschors: glucocorticoïden en mineralocorticoïden ('aldosteron-achtig')
Ontstekingsverschijnselen
Cytokinen, prostaglandinen

AFM hoofdstuk 12.8
BIZ 2.1.8; tabel 11.3

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

- * ervoor zorgen dat er minder afweercellen de weefsels in gelokt worden bij ontstekingen;
- * ervoor zorgen dat witte bloedcellen niet zo gemakkelijk door een haarvaatje naar buiten kunnen (immunosuppressief)
- * zorgen dat kleine bloedvaatjes niet zo wijd open gaan staan (ontstekingsremmend)
- * zorgen dat er minder prostaglandinen, cytokinen, histamine en andere ontstekingsstoffen gemaakt worden ('ontstekingsmediatoren')
- * in hoge doseringen: remming van de aanmaak van antistoffen (immunosuppressief) en remming van allerlei lymfocyten

3. Bij welke indicaties?

- * ontstekingen die meer schade en overlast toebrengen dan dat ze goed zijn: ernstige allergieën, auto-immuunziekten, afstotingsreacties na transplantatie:
 - astma bronchiale (COPD), sarcoïdose
 - ziekte van Crohn, colitis ulcerosa
 - psoriasis
 - chronische gewrichtsontstekingen (RA)
 - SLE, arteriitis temporalis
 - nieraandoeningen, zoals nefrotisch syndroom
 - exacerbatie MS
 - ontstekingen rond de iris en de pupil

- * ondersteunen van de werking van chemotherapie, vooral bij vormen van leukemie, ziekte van Kahler
- * bij chemotherapie: onderdrukken misselijkheid
- * overnemen van de werking van de bijnierschors: ziekte van Addison

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- * schade (en overlast) door nutteloze, ongewenste of te fanatieke ontstekingsreacties binnen de perken houden
- * overnemen van de bijnierschors, als deze het niet meer doet (bijnierschorsinsufficiëntie, ziekte van Addison)

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- * vertraging van de wondgenezing (minder granulatiweefsel)
- * maagzweren
- * verhoogde gevoeligheid voor infecties
- * opvlammen van sluimerende ('latente') infecties
- * opportunistische infecties
- * Cushing-syndroom: spieraftbraak, vetophoping, vollemaansgezicht; dunne huid met striae (felrode strepen); 'buffalo hump'; mannelijk neharingspatroon (hirsutisme)
- * osteoporose
- * diabetes mellitus (uitlokken en/of ontregelen)
- * hypertensie
- * verhoogde druk in het oog
- * prikkelbaarheid, depressieve verschijnselen, psychotische verschijnselen
- * bij kinderen: groeivertraging

6. Opvallende interacties?

bij systemisch gebruik (oraal, injecties): combineren met protonpompremmer bij langdurig gebruik

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- * iemand kan ernstig infecties oplopen (en besmettelijk zijn) zonder dat we dat op tijd merken
- * necrose van de dijbeenhals en kop
- * na langdurig systemisch gebruik in hoge doseringen duurt het lang voordat de eigen bijnierschors weer genoeg op gang gekomen is om in stress-situaties genoeg cortisol te leveren. Om de bijnierschors tijd te geven om weer goed 'in vorm' te komen, vinden we langdurig uitsluipen nodig. Ook als het gebruik al een tijdje helemaal gestopt is, dan nog is het verstandig dat te onthouden en te melden bij doktersbezoek en ziekenhuisopname.

Toelichting

Cortisol en aldosteron zijn de twee belangrijkste eigen bijnierschorshormonen. Aldosteron is alleen voor de elektrolyten (natrium, kalium) en water belangrijk. De werking van cortisol is heel breed – met sterke effecten op de stofwisseling van koolhydraten en eiwit en met grote effecten op ontstekingen en afweer.

Bij plaatselijke toediening kunnen de bijwerkingen binnen de perken blijven. Bij systemisch gebruik zijn bijwerkingen op den duur niet te vermijden. Dat stelt grenzen aan het gebruik.

De synthetische bijnierschorshormonen (corticosteroïden) hebben allemaal een eigen mengsel van cortisol-achtige en aldosteron-achtige effecten. Het is niet vaak nodig om aldosteron over te nemen,

zie ook:

DIURETICA: VERZAMELNAAM

generieke namen	merknamen
1. lisdiuretica: furosemide, bumetanide 2. thiaziden: hydrochloorthiazide, chloortalidon 3. kaliumsparende diuretica: spironolacton, triamteren 4. overige diuretica	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- Terugresorptie van natrium en water in de nierkanaaltjes (lis van Henle, distale tubulus)
- Natriumretentie
- RAAS, aldosteron

AFM 10.2

Beknopte Integrale Ziekteleer 3.6; 3.7.2; 6.2;

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Bevorderen de urineproductie (de diurese). De uitscheiding van natrium en water verhogen. Daardoor wordt het circulerend bloedvolume kleiner, de bloeddruk kan dalen en oedeemvocht kan uit weefsels naar de bloedsomloop gaan.

De namen 'plastablet' of 'plasmiddelen' in de volksmond wekken de foute suggestie dat iemand wordt geholpen met plassen, de urinelozing. Deze medicijnen doen echter helemaal niets in de blaas.

3. Bij welke indicaties?

1. hypertensie
2. hartfalen (chronisch en acuut)
3. oedeem afdrijven bij cirrose, nefrotisch syndroom (lisdiureticum)
4. forceren urinevorming (nierfalen, intoxicaties): lisdiureticum

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

1. verlagen van de bloeddruk tot veiliger waarden
2. bestrijden van natriumretentie, snel afdrijven van levensbedreigend oedeem uit de longen (furosemide)
3. gegeneraliseerd oedeem afdrijven
4. forceren van urinevorming (ook bij vergiftigingen)

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

te lage bloeddruk; verstoringen van natrium en kalium (vaak te laag)

6. Opvallende interacties?

vele, zie aparte middelen en FK

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

als snelle werking nodig is (longoedeem) kiezen voor intraveneuze toediening (oraal en i.m. onbetrouwbaar en langzaam)

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

geforceerde diurese kan bij ouderen gevaren veroorzaken: zie lisdiuretica

Toelichting

Het overgrote deel van het water uit de voorurine wordt in de nierkanaaltjes teruggehaald naar de bloedsomloop. Om dat voor elkaar te krijgen moet er eerst natrium door aparte transporteiwitten in de cellen van de nierkanaaltjes teruggehaald worden naar het bloed (terugresorptie). Water volgt dan vanzelf, via osmose. *Lisdiuretica* en *thiaziden* blokkeren deze natrium-terugresorptie. Meer natrium en water zullen via de urine het lichaam verlaten. Het rondstromend bloedvolume neemt af, de bloeddruk wordt lager.

De nieren merken echter dat er meer natrium in de voorurine achterblijft. Er ontstaat een reactie via het RAAS, zodat in de distale tubulus, met hulp van aldosteron, toch nog natrium teruggehaald wordt. Daarbij gaat extra kalium verloren. Dat is de oorzaak van te laag kalium (hypokaliëmie) bij langdurig gebruik van deze twee soorten diuretica.

Kaliumsparende diuretica blokkeren deze reactie, en houden het kalium hoog.

zie ook:

- lisdiuretica
- thiaziden
- kaliumsparende diuretica
- overige diuretica

DIURETICA: KALIUMSPARENDE

generieke namen	merknamen
spironolacton triamteren	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- Terugresorptie van natrium en water in de distale tubulus
- Natriumretentie
- RAAS, aldosteron

AFM 10.2

Beknopte Integrale Ziekteleer 3.6; 3.7.2; 6.2;

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Blokkeren het transporteiwit waarmee in de distale tubulus en aan het begin van de verzamelbuis natrium en kalium tegen elkaar geruild worden.

Bevorderen de urineproductie (de diurese), maar niet zo sterk als andere diuretica. Daardoor wordt het circulerend bloedvolume kleiner, de bloeddruk kan dalen

3. Bij welke indicaties?

- hypertensie
- voorkomen van hypokaliëmie bij gebruik van andere diuretica
- hartfalen
- ascites en oedeem

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- verlagen van de bloeddruk tot veiliger waarden;
- normaliseren van kaliumgehalte in het bloed
- bestrijden oedeem verbeteren van overlevingskansen bij hartfalen (spironolacton)
- bestrijden oedeem en ascites

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

te lage bloeddruk; hyperkaliëmie

spironolacton: heeft ook geslachtshormoon-achtige werking (borstvorming, seksuele stoornissen)

6. Opvallende interacties?

- niet combineren met kaliumsuppletie
- niet combineren met andere medicijnen die via RAAS kalium beïnvloeden en tot hyperkaliëmie leiden: ACE-remmers, ARB

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

werking begint na een paar dagen en na stoppen werkt het enige dagen door

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- ernstig nierfalen
- hyperkaliëmie en hyponatriëmie
- oppassen met voedsel waar veel kalium in zit

Toelichting

Zie eerst algemene tekst diuretica.

Lisdiuretica en thiaziden kunnen leiden tot een hypokaliëmie met alle nadelen die daarbij horen. Dat komt omdat de nieren zich verzetten tegen de extra natrium-uitscheiding. Dat doen ze door 'via een achterdeur' toch natrium vast te houden en terug te sturen naar de bloedsomloop en tegelijkertijd extra kalium de urine in de sturen. Dat gebeurt in de 'corticale verzamelbuizen', het allereerste begin van de verzamelbuisjes, als ze nog in de nierschors zitten. Die plaats wordt vaak op één hoop gegooid met de distale tubulus.

Deze uitruil gebeurt in opdracht van aldosteron uit de bijnierschors (eindproduct van het RAAS). Spironolacton is een aldosteronantagonist ('blokker').

Het blokkeren van aldosteron heeft ook gunstig effect op overleving bij hartfalen; aldosteron heeft namelijk een rol bij de nadelige 'verbouwing' van de hartspier bij hartfalen (bindweefselvorming in de hartspier).

Triamteren werkt anders, niet via aldosteron.

zie ook:

- lisdiuretica
- thiaziden
- overige diuretica

DIURETICA: OVERIGE

generieke namen	merknamen
osmotisch diureticum: mannitol koolzuuranhydraseremmer: acetazolamide	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- Terugresorptie van natrium en water in de nierkanaaltjes (lis van Henle, distale tubulus)

AFM 10.2

Beknopte Integrale Ziekteleer 3.6; 3.7.2; 6.2;

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Mannitol: komt in de voorurine en blijft daar ook – het wordt niet opnieuw naar de bloedsomloop teruggestorbeerd. Door osmose wordt water mee naar de urine getrokken. Daardoor wordt het circulerend bloedvolume kleiner, de bloeddruk kan dalen en oedeemvocht kan uit weefsels naar de bloedsomloop gaan.

3. Bij welke indicaties?

mannitol:

- acuut glaucoom; acuut nierfalen samen met andere middelen; verhoogde intracraniele druk; geforceerde urinevorming bij vergiftigingen

acetazolamide

- forceren urinevorming (nierfalen, intoxicaties)

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

oedeem op gevaarlijke plaatsen afdrijven
andere diuretica ondersteunen

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

te lage bloeddruk; verstoringen van natrium en kalium
snelle terugkeer van oedeem in de bloedsomloop kan tot hartfalen leiden met longoedeem

6. Opvallende interacties?

vele, zie aparte middelen en FK

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

intraveneus

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

geforceerde diurese kan bij ouderen gevaren veroorzaken: zie lisdiuretica

Toelichting

Zie eerst algemene tekst diuretica.

zie ook:

- lisdiuretica
- thiaziden
- kaliumsparende diuretica
-

DIURETICA: THIAZIDEN

generieke namen	merknamen
hydrochloorthiazide chloortalidon	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- Terugresorptie van natrium en water in de distale tubulus
- Natriumretentie
- RAAS, aldosteron

AFM 10.2

Beknopte Integrale Ziekteleer 3.6; 3.7.2; 6.2;

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Blokken het transporteiwit voor natrium in de distale tubulus.

Bevorderen de urineproductie (de diurese), maar niet zo sterk als de lisdiuretica. De uitscheiding van natrium en water snel verhogen. Daardoor wordt het circulerend bloedvolume kleiner, de bloeddruk kan dalen

3. Bij welke indicaties?

- op de eerste plaats hypertensie
- bij chronisch hartfalen (mild)
- andere vormen van oedeem
- preventie van terugkerende nierstenen (bij te hoge calciumuitscheiding in de urine)

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

verlagen van de bloeddruk tot veiliger waarden;
bestrijden van natriumretentie bij hartfalen;
gegeneraliseerd oedeem afdrijven; forceren van urinevorming (ook bij vergiftigingen)
Verlagen van teveel calcium in de urine, afname van ontstaan van nierstenen

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

te lage bloeddruk; hypokaliëmie

6. Opvallende interacties?

- versterkt de werking van andere middelen tegen hypertensie (ACE-remmers)
- samen met NSAID's: hyperkaliëmie en achteruitgang nierfunctie
- kan bloedglucose verhogen
- kan uitscheiding van middelen die via de nieren uitgescheiden worden verminderen, zoals metformine

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

Orale toediening; wordt door de nieren uitgescheiden

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- Ernstig nierfalen, zeker prerenaal nierfalen (cardiogeen)
- Ernstige hypokaliëmie
- Jicht (te hoog urinezuur in het bloed)

Toelichting

Zie eerst algemene tekst diuretica.

Thiaziden blokkeren de natrium-terugresorptie in de distale tubulus. Deze middelen werken minder snel en agressief dan lisdiuretica. Ze worden daarom ook beter verdragen.

Deze middelen kunnen de calciumuitscheiding remmen – daardoor hypercalciëmie

zie ook:

- lisdiuretica
- kaliumsparende diuretica
- overige diuretica

DIRECT WERKENDE ORALE ANTICOAGULANTIA (DOAC)

generieke namen	merknamen
rivaroxaban dabigatran	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

trombine en factor Xa

AFM 6.10

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

- dabigatran remt trombine
- rivaroxaban remt factor Xa, een belangrijke hulpstof voor trombine

In de volksmond 'bloedverdunners', maar ze verdunnen het bloed niet; het bloed stolt minder snel.

3. Bij welke indicaties?

- preventie diepe veneuze trombose bij orthopedische ingrepen aan benen (knievervanging, heupvervanging)
- preventie herseninfarct bij atriumfibrilleren bij aanwezigheid van andere risicofactoren (hypertensie, hartfalen, diabetes)
- behandeling DVT en longembolie; preventie van recidieven (als het aan of meer keren is teruggekomen)
- (rivaroxaban:) aanvulling op plaatjesremmers (trombocytenaggregatieremmers) na acuut coronair syndroom

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

zie indicaties

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- bloedingen; er wordt gekeken naar 'risicoprofiel'. Bij deze middelen gemiddeld genomen wat meer risico op maag-darmbloeding maar minder risico op hersenbloedingen.
- anemie

6. Opvallende interacties?

- alle andere medicatie die de stolling remt
- dabigatran: medicatie die de nierfunctie kan laten dalen, zeker als de nierfunctie door negatieve vochtbalans al onder druk staat
- (rivaroxaban:) behalve slechte nierfunctie ook slechte leverfunctie

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

- dabigatran wordt alleen door de nieren uitgescheiden; gevaar voor cumulatie bij afgenomen nierfunctie;
- rivaroxaban wordt door lever en door nieren uitgescheiden

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- bij ouderen (>60 – 65 jaar) zijn er weinig gegevens over veiligheid
- voor begin behandeling en daarna (een keer per jaar) nierfunctie bepalen; oppassen met situaties met afgenomen nierfunctie (dehydratie, diarree)
- voorafgaand aan operaties / invasieve onderzoeken stoppen met deze middelen, of de operatie uitstellen
- recente bloedingen
- tegen dabigatran is er sinds kort een tegengif (idarucizumab), bij levensbedreigende bloedingen ('add-on-geneesmiddelenlijst')
- tegen rivaroxaban geen tegengif beschikbaar
- inbrengen / verwijderen epidurale katheter timen op tijdstip met vermoedelijk laagste plasmaspiegel

Toelichting

Trombine bevordert de stolselvorming: het zorgt ervoor dat een stolsel groot genoeg wordt, als de stolling eenmaal in gang is gezet. Daarom is het ook een alles bepalend plasma-eiwit bij trombose.

Factor Xa is een belangrijke hulp voor trombine, als het eenmaal bezig is.

zie ook:

vitamine K-antagonisten

GLUCOSEVERLAGENDE MIDDELEN: INSULINES

generieke namen	merknamen
insuline gewoon: snel en kort insuline isofaan: middellang werkend insuline aspart: snel en kort; insuline glargine: langwerkend	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- eilandjes van Langerhans, insulinerceptor, glucosetransport celmembraan, glycogeenproductie in de lever, productie van ketonen
- hypoglykemie; adrenaline, glucagon

AFM 12.9

Beknopte Integrale Ziekteleer 11.1

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

zie de werking van insuline: bloedglucosespiegel daalt

3. Bij welke indicaties?

- diabetes type 1
- diabetes type 2 als aanvulling op andere behandeling
- diabetes type 2 in gevorderd stadium, als de eigen insulineproductie verdwenen is
- (spoed, intraveneus): diabetische keto-acidose, levensbedreigende hyperkaliëmie

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- een stabiele glucosespiegel zonder dat hypoglykemie ontstaat
- in spoedsituaties: opheffen keroacidose, verlagen kaliumspiegel

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- hypoglykemie
- gewichtstoename
- allergische reactie (zelden)
- onderhuidse beschadiging op injectieplaatsen (lipodystrofie)

6. Opvallende interacties?

- Medicatie die de insulinebehoefte verlaagt: onder andere RAAS-remmers (zie FK)
- Medicatie die de insulinebehoefte vergroot: corticosteroiden, diuretica, atypische antipsychotica
- Medicatie die hypo-verschijnselen kan maskeren en herstel van de bloedglucosespiegel vertragen: (niet-selectieve) bètablokkers

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

zie overzicht op FK

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

Toelichting

Insuline is een eiwit. Na orale inname wordt het helemaal verteerd zodat er niets meer van overblijft. Daarom is parenterale toediening noodzakelijk.

Door insuline te koppelen aan andere stoffen kan de opname in het bloed na s.c. injectie langzamer worden gemaakt. Zo zijn er insulines met kortere en langere werkingsduur.

Na onderzoek is het gelukt om stoffen te maken die alleen het actieve stukje van insuline bevatten met wat toevoegingen. Dat zijn kunstmatige (synthetische) stoffen. Die verschillen van elkaar in werkingsduur, werkingssnelheid. De verzamelnaam van deze stoffen is 'insuline-analoga'.

Insuline bevordert ook de opname van aminozuren in de spieren. Dat maakt insuline populair in het circuit van bodybuilders en fitness – levensgevaarlijk natuurlijk.

Glucagon

Glucagon moet binnen handbereik zijn. Dosering i.m. of s.c. 1 mg. Als de patiënt reageert, oraal koolhydraten geven om de glycogeenvoorraad in de lever aan te vullen en herhaling van de hypoglykemie te voorkomen. Indien de patiënt niet binnen 10 minuten reageert, glucose i.v. geven.

zie ook:

GLUCOSEVERLAGENDE MIDDELEN: METFORMINE

generieke namen	merknamen
hoort tot de groep van biguaniden	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- insulineproductie, insulinebehoefte
- insulinerceptor en insulineresistentie

AFM 12.9

Beknopte Integrale Ziekteleer 11.1

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

- vermindert vooral glucoseproductie (uit vet en eiwit) in de lever en de afbraak van glycogeen in de spieren
- bestrijdt insulineresistentie, verhoogt de gevoeligheid voor insuline vooral in spierweefsel en vetweefsel
- (in geringe mate): remming van glucose-opname in dunne darm

3. Bij welke indicaties?

- diabetes type 2 waarbij dieetmaatregelen en meer bewegen niet genoeg zijn
- diabetes type 2 met overgewicht

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- een stabiele glucosespiegel zonder dat hypoglykemie ontstaat
- verbeteren van insulineresistentie en verlagen insulinebehoefte

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- diarree, misselijkheid, buikpijn
- afname van opname van vitamine B12
- zolang alleen metformine wordt gebruikt, is een hypoglykemie niet mogelijk

6. Opvallende interacties?

- alle medicijnen die de nierfunctie verlagen kunnen leiden tot cumulatie van metformine

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

Metformine wordt alleen door de nieren uitgescheiden, de lever kan er niks mee. Bij achteruitgang van de nierwerking (ultrafiltratie) dreigen cumulatie en vergiftiging.

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

Vergiftiging met metformine kan ontstaan door nierfalen, door overdosering, door interactie met andere medicatie, zoals diuretica of RAAS-remmers. Bij negatieve vochtbalans (ziekten met braken, diarree, transpireren, infecties) en bij aandoeningen die hypoxie in weefsels veroorzaken (shock, acuut hartfalen): gevaar voor intoxicatie.

Metformine-intoxicatie leidt tot lactatacidose. Symptomen daarvan zijn:

- zwaktegevoel in armen, benen
- spierkrampen
- diarree, misselijkheid
- kortademigheid (kussmaul)
- temperatuurdaling (tot hypothermie toe)
- bewustzijnsdaling

Toelichting

Bij diabetes mellitus type 2, zeker met overgewicht, speelt insulineresistentie een grote rol. Metformine kan dat aanpakken.

Metformine heeft geen enkel effect op de productie van insuline. Daarom is metformine nooit verantwoordelijk voor een hypoglykemie. Als behalve metformine ook andere medicijnen worden gebruikt die wel de insulineproductie stimuleren, of bij gelijktijdig gebruik van insuline, zijn die andere medicijnen (mede) de oorzaak van de hypoglykemie.

zie ook:

GLUCOSEVERLAGENDE MIDDELEN: SULFONYLUREUMDERIVATEN

generieke namen	merknamen
1. sulfonyleureumderivaten: tolbutamide, gliclazide alternatieven of aanvulling: 2. GLP1-agonisten: liraglutide (injectie) 3. DPP4-remmers: naam eindigt op –gliptine 4. SGLT2-remmers: naam eindigt op –glifozine	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- insulineproductie, insulinebehoefte
- incretine

AFM 12.9 en voor incretinen: 12.9.1

Beknopte Integrale Ziekteleer 11.1

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

- sulfonyleureumpreparaten bevorderen de afgifte van de insuline die klaar ligt in de eilandjes van Langerhans aan het bloed

3. Bij welke indicaties?

- diabetes type 2 waarbij dieetmaatregelen, meer bewegen en metformine in zijn eentje niet goed genoeg werken

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- een stabiele glucosespiegel zonder dat hypoglykemie ontstaat

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- hypoglykemieën; bij langwerkende sulfonyleureumderivaten kunnen die heel hardnekkig zijn en terugkomen.

Zie verder FK

6. Opvallende interacties?

- middelen tegen schimmelinfecties; ACE-remmers, vitamine K-antagonisten: meer kans op hypo

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

door de lever afgebroken, dat zorgt voor nogal wat interacties

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

Berucht zijn langdurige diepe hypoglykemie bij overdosering van sulfonyleureumderivaten (12-72 uur) Moeilijk te bestrijden. Na aanvankelijk herstel kan de hypo terugkeren.

Toelichting

De bètacellen in de eilandjes van Langerhans slaan de geproduceerde insuline op in blaasjes. Die liggen in de cel te wachten tot er glucose in de dunne darm komt en de glucosespiegel stijgt. Zo komt er een snelle reactie van de eilandjes, die een snel stijgende glucosespiegel opvangt. In de uren daarna wordt er ook meer insuline afgegeven, maar niet meer zo'n piek. Bij diabetes type 2 is vooral die eerste piek weg. Het gaat allemaal veel te langzaam. De bloedglucose blijft te lang hoog.

Incretinen worden na de maaltijd door de darmwand geproduceerd (zie AFM 12.9.1)

Enkele alternatieven

- GLP1-agonisten doen de werking van incretinen (GLP-1) na, versterken de werking – stimuleren insuline-afgifte / remmen glucagonafgifte
- DPP4-remmers: remmen de afbraak van incretinen, zie GLP1-agonisten
- pioglitazon (veel bijwerkingen) vergelijkbaar met metformine
- SGLT2-remmers: zorgen dat glucose in de urine wordt uitgescheiden (werkt dus dehydratie in de hand)

Er is nog veel wetenschappelijke discussie over wat precies de toegevoegde waarde is van dit soort middelen, voor wie, en over de balans tussen effecten en bijwerkingen.

zie ook:

HEPARINEN, LMWH'S

generieke namen	merknamen
namen eindigen op -parine	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

Trombine en antitrombine
Diepe veneuze trombose, longembolie

AFM 6.10
Beknopte Integrale Ziekteleer 6.4

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Activeert antitrombine en zo wordt trombine afgeremd. Ook factor Xa wordt geremd. Zo wordt er minder fibrinogeen omgezet in fibrine. Dat legt de aangroei van een stolsel stil. Het bloed krijgt de tijd om het stolsel zelf af te breken.

In de volksmond 'bloedverdunners', maar ze verdunnen het bloed niet; het bloed stolt minder snel.

3. Bij welke indicaties?

- preventie en behandeling van diepe veneuze trombose en longembolie; bedlegerigheid, postoperatief
- bij hemodialyse: bloed in de shunt kan stollen
- in combinatie met trombocytenaggregatierepressoren in acute fase van (non-Q)hartinfarct en instabiele angina pectoris

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

zie indicaties

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

bloedingen; daarom ook nooit i.m.

6. Opvallende interacties?

- andere antistollingsmiddelen
- voorzichtig bij combinatie met corticosteroïden (maagzweervorming)

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

- bij hoge doseringen wordt de afbraak van heparine langzamer; LMWH's hebben een constante uitscheiding

- LMWH's worden alleen door de nieren uitgescheiden; dosis moet worden aangepast bij afgenomen nierfunctie

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- als er verhoogd risico op bloedingen is
- ernstige hypertensie
- lumbale punctie / ingrepen aan hersenen, oog, ruggenmerg
- ernstige nierfunctiestoornissen
- er is een tegengif: protaminesulfaat

Toelichting

De afkorting LMWH's staat voor Low Molecular Weight Heparinoids – stoffen die even actief zijn als heparine; niet uit de natuur afkomstig, maar synthetisch.

Antitrombine is een eiwit in het plasma dat trombine remt. Door koppeling van een heparine-achtige stof aan antitrombine verandert dit eiwit een beetje van vorm, zodat het veel beter bindt aan trombine. LMWH werken op een vergelijkbare manier, maar dan alleen met factor Xa en niet met trombine.

Heparine is van dierlijke oorsprong, het wordt bijvoorbeeld verkregen uit de longen van runderen. Heparine is een mengsel van verschillende stoffen. Daardoor is de werking van een injectie niet altijd dezelfde. De werking van heparine moet daarom met de aPTT worden gecontroleerd.

De injecties met een LMWH zijn echter wel altijd hetzelfde; ze zijn voorspelbaar genoeg en daarom is geen bloedonderzoek nodig.

Heparine kan heel soms de werking van aldosteron onderdrukken met hyperkaliëmie als gevolg. Soms kan er een gebrek aan trombocyten ontstaan.

zie ook:

DOAC's

IMMUNOSUPPRESSIVA

generieke namen	merknamen
verschillende soorten zoals: TNF- α -blokkers monoklonale antistoffen selectieve immunosuppressiva er zijn ook immunomodulerende middelen, zoals interferonen middelen bij MS	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

Cytokinen, beenmerg, lymfocyten
 AFM hoofdstuk 6.6; 6.9
 BIZ hoofdstuk 2.5

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

selectieve afweeronderdrukkers: bij speciale ziekten werkzaamheid aangetoond of verondersteld. Daarvan zijn er verschillende soorten; wat kun je zoal tegenkomen

- * remming van T-lymfocyten of B-lymfocyten
- * remming van aanmaak van cytokinen (TNF- α)
- * verstoring van de werking van interleukine (een stof die voor de communicatie tussen lymfocyten dient)

3. Bij welke indicaties?

- * auto-immuunziekten: SLE; RA; colitis ulcerosa, ziekte van Crohn
- * andere ziekten waarbij de afweer op een ongewenste manier tekeer gaat, zoals psoriasis
- * na orgaantransplantatie
- * als ondersteuning bij chemotherapie

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- * schade, complicaties en symptomen van auto-immuunziekten tegengaan
- * afstotingsreacties voorkómen
- * het effect van chemotherapie versterken

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- * minder afweer, gevoeliger voor infecties
- * per middel anders, huidreacties, giftig voor hart, nieren of lever

6. Opvallende interacties?

verschilt per middel

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

Methotrexaat in onderhoudsdosering wordt niet dagelijks

gegeven maar één keer per week. Daarin mogen geen vergissingen worden gemaakt

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

* latente infecties kunnen actief worden: virussen zoals CMV, HBV, herpes en bacteriën/parasieten zoals tuberculose, toxoplasmose

Toelichting

Er zijn middelen die onderdelen van de afweer kunnen onderdrukken, vooral de werking van lymfocyten en de aanmaak van cytokinen. Dat zijn de stoffen die o.a. door lymfocyten worden gemaakt om de afweer te regelen.

Van die middelen zijn er een heleboel aparte soorten, vaak toepasbaar bij één aandoening. Die noemt men daarom selectief.

Behalve medicijnen die onderdrukken heb je ook middelen die de afweer 'veranderen', een beetje bijstellen. Dat noemt men dan 'immunomodulatie': afweer'verandering'. Sommige middelen bij MS vallen in die groep.

Bij reumatoïde artritis komt de term DMARD's voor: 'disease modifying anti-rheumatic drugs' – middelen die het ziekteverloop kunnen beïnvloeden (meer dan alleen de symptomen en de ontstekingen). Daarbij horen middelen als infliximab (Remicade®) etanercept (Embrex®)

zie ook:

LAXANTIA (LAXERENDE MIDDELEN) : VERZAMELNAAM

generieke namen	merknamen
<p>er zijn verschillende soorten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. volume vergrotende middelen (o.a. Psylliumzaad) 2. osmotisch werkende middelen (macrogol / elektrolyten; magnesiumoxide; lactulose) 3. middelen die ontlastend zachter maken 4. middelen die darmslijmvlies irriteren 5. aparte plaats voor obstipatie bij opiaten 6. (* andere) 	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- Passage van darminhoud door dunne en dikke darm
- Peristaltiek in de dikke darm
- Zintuigjes in slijmvlies van dikke darm

Beknopte Integrale Ziekteleer 3.8.3

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

1. Volume vergrotende middelen: vezels worden niet verteerd, zuigen zich vol met water in de dikke darm en zwellen op – meer volume zorgt voor meer peristaltiek;
2. Osmotisch werkende middelen: niet te verteren, worden niet in bloed opgenomen, trekken water naar de darminhoud toe (via osmose) – daardoor meer volume; *lactulose* wordt omgezet in zure stoffen die de peristaltiek prikkelen, werkt ook osmotisch
3. Natriumlaurylsulfo-acetaat en andere: harde feces neemt snel extra water op (klysma)
4. Bisacodyl en sennosiden prikkelen de darmwand direct.
5. Methylnaltrexon: blokkeert perifere opiaatreceptoren (in het maagdarmkanaal, dus niet in het centrale zenuwstelsel) die betrokken zijn bij de peristaltiek.

3. Bij welke indicaties?

- Obstipatie waarvan de oorzaak niet (snel genoeg) verholpen kan worden
- Obstipatie waarvan de oorzaak (nog niet) gevonden is en die niet genoeg reageert op andere maatregelen (stappenplan)
- Voorbereiding op darmonderzoek of darmoperatie
- Methylnaltrexon: bij obstipatie door opiaten die

niet op een andere manier te beïnvloeden is

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

Gemakkelijker maken van de defecatie; verminderen van klachten als gevolg van verstopping

Magnesiumoxide – na enkele uren

Macrogol kan snel werken (paar uren) of binnen twee dagen

Lactulose werkt na een paar dagen

Bisacodyl oraal: 5-10 uur; rectaal ongeveer een uur

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- bij middelen die slijmvlies prikkelen en de peristaltiek opwekken: krampen
- bij lactulose (moet eerst door bacteriën worden gesplitst): gasvorming, winderigheid, buikkrampen
- algemeen: buikpijn, misselijk, diarree

6. Opvallende interacties?

- sommige volume vergrotende middelen en alle middelen die de darmpassage versnellen kunnen opname van andere medicijnen remmen; apart innemen (2 uur)
- lactulose versterkt werking van vitamine-K-antagonisten
- middelen die de darmwand prikkelen kunnen zorgen voor extra verlies van kalium
- magnesiumoxide kan de opname van nogal wat medicatie verminderen (zie FK)

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

voor alle middelen verschillend; zie punt 4

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- Middelen die volume vergroten alleen

toepassen als iemand zeker 1,5 liter drinken kan, waarvan een deel snel na inname

- Middelen die de peristaltiek prikkelen mogen niet worden toegepast bij aanwijzingen voor darmobstructie en darmpassagestoornis (ileus).
- Middelen die peristaltiek prikkelen kunnen de spierspanning van de dikke darm langdurig verlagen; dat werkt gewenning en lichamelijke afhankelijkheid in de hand.
- Obstipatieklachten en daardoor zelfmedicatie met laxerende middelen kunnen (op hogere leeftijd) een eerste signaal zijn van tumorgroei in de dikke darm.
- Bij aanhoudende verstoppingsklachten is een stappenplan nodig
- Magnesiumoxide: langdurig gebruik kan leiden tot te hoge magnesiumspiegels in bloed (giftig); ook bij nierfunctiestoornis kan dat gebeuren. Intoxicatie: coma, ademhalingsstoornissen

doen (vezels zachter maken)

- Naarmate darminhoud langer in de dikke darm verblijft, wordt de ontlasting droger en harder. Allerlei maatregelen zijn daarvoor (samen met de cliënt) te bedenken.
- Sommige middelen zorgen er vooral voor dat de passage door de dunne darm sneller wordt, zodat er meer water doorloopt naar de dikke darm. Daarom is het altijd verstandig om ruim te drinken bij obstipatie en zeker bij gebruik van laxantia. Extra toegevoegde vezels moeten altijd gepaard gaan met extra drinken.
- Lactulose wordt ook toegepast bij ernstig leverfalen met als doel bacteriën te remmen die ammoniak produceren (ammoniak vergiftigt deze patiënten)

Toelichting

Voor een vlotte stoelgang zijn nogal wat dingen nodig, om er een paar te noemen:

- genoeg vezels in de voeding moeten zorgen voor genoeg vulling van de dikke darm
- lichaamsbeweging
- vrije doorgang door de dikke darm en de endeldarm
- goed werkende zintuigjes in het slijmvlies
- zenuwcellen in de darmwand die de peristaltiek kunnen aansturen
- geen angst voor pijn of persen
- dikkedarmbacteriën die normaal hun werk

zie ook:

MIDDELEN TEGEN JEUK

generieke namen / soorten	merknamen
indifferente middelen (zonder werkzame stof) levomenthol (eventueel in combi met zinkoxide) antihistaminica (oraal) corticosteroïden in crème lokale anesthetica: lidocaïne-zalf	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

Zintuigjes in de huid
Zie BIZ 3.12.1

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Ligt aan het soort medicijn:

- * de werking van histamine op de zintuigjes blokkeren
- * ontsteking remmen
- * zenuwuiteinden verdoven die jeukprikkels vervoeren
- * 'verkoelen': door andere huidzintuigjes te prikkelen de jeuk 'opzij duwen'

3. Bij welke indicaties?

jeuk

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

jeuk laten afnemen

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- * antihistaminica: toch altijd uitkijken voor slaperigheid en afgenomen reactiesnelheid
- * corticosteroïden: de huid wordt dunner, kwetsbaarder als het lang wordt gebruikt; glucosespiegel kan stijgen

6. Opvallende interacties?

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

histamine een rol, bijvoorbeeld allergie. Niet-sederende anti-histaminica kunnen dan helpen. Oraal, niet lokaal. Als ontsteking van de huid een rol speelt, bij verschillende soorten eczeem, kunnen corticosteroïden helpen. Er mag geen infectie zijn.

Jeuk kan een bijwerking zijn van opiaten. Plaatselijk behandelen.

Pijn door galwegobstructie kan het beste behandeld worden door ervoor te zorgen dat de gal weg kan lopen (stent of anders).

zie ook:

Toelichting

Er zijn veel verschillende soorten oorzaken van jeuk (pruritus). Zoek ze na in Beknopte Integrale Ziekteleer 3.12 of in het FK

Bij sommige oorzaken van jeuk speelt het vrijkomen van

NITRATEN

generieke namen	merknamen
nitroglycerine: sublinguaal of pleister isosorbidedimonittraat of isosorbidedinitraat	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- aders en slagadertakjes: vasodilatatie
- de doorbloeding van de hartspier
- einddiastolische druk in de hartkamers
- zuurstofbehoefte van de hartspier bij angina pectoris en hartfalen

AFM 7.2.4

Beknopte Integrale Ziekteleer 6.1 over angina pectoris en acuut coronair syndroom

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Nitraten worden omgezet in NO (stikstofoxide); dat werkt sterk en snel vaatverwijdend. Zie de toelichting over hoe het bloed anders verdeeld wordt over de bloedsomloop.

3. Bij welke indicaties?

- angina pectoris: aanval afbreken (of een verwachte aanval voorkomen) (nitroglycerine)
- angina pectoris: onderhoudsbehandeling (isosorbide)
- acuut hartfalen (samen met lisdiureticum en morfine)
- hartfalen (isosorbidedinitraat), als alternatief voor ACE-remmer of ARB

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- aanval angina pectoris volledig stoppen – 1 of 2 verstuiwingen direct; na 5 minuten eventueel herhalen, maximaal 3 verstuiwingen; als dat niet binnen 15 min. volledig helpt: spoed
- verminderen van het aantal aanvallen van angina pectoris
- benauwdheid bestrijden en longoedeem verminderen

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

duizeligheid en vallen
hoofdpijn; tachycardie (als reflex)

6. Opvallende interacties?

Niet combineren met andere vaatverwijdende stoffen, zoals sildenafil (Viagra®),
Beter niet combineren met combineren en middelen tegen hypertensie (hypotensie wordt erger)

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

First-pass-effect is zo groot dat orale toediening zinloos is. Werkt snel en kort.

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

Nooit staand innemen vanwege duizeligheid.

Langdurig onafgebroken gebruik: verliest zijn werking – daarom isosorbide maar één keer per dag geven, liefst 's ochtends, en niet later dan avondeten, zodat er 's nachts een pauze is.

Dragers van pleisters ver uit de buurt van magnetrons blijven, vanwege verbranding door lekstraling (defecte magnetrons). Pleisters 's nachts afdoen (of alleen 's nachts gebruiken, als de klachten 's nachts zijn). Pleister verwijderen bij reanimatie en defibrillatie.

Toelichting

Stikstofmonoxide (NO) is een stof die bloedvaten snel kan verwijden. Dat heet vasodilatatie. Nitraten worden in de bloedsomloop omgezet in NO (ook in andere stoffen).

- Dat gebeurt in aders: daardoor gaan aders snel meer bloed bevatten en het bloed doet er langer over om terug te keren naar het hart. Dat heet ook wel afname van de 'veneuze return'. De centraalveneuze druk daalt daarbij. Ook de einddiastolische druk in de linker kamer daalt. Dat heeft twee voordelen: de hartspier heeft minder te doen, en vraagt minder zuurstof. Ook wordt het gemakkelijker voor de takjes van de kransslagaders om het zuurstofrijke bloed tot helemaal van buiten de hartspier tot direct onder het endocard te krijgen. De daling van de veneuze return leidt wel tot snelle daling van de bloeddruk (bijwerkingen)
- Dat gebeurt (minder) in arteriolen en dat verlaagt de perifere vaatweerstand.
- Dat gebeurt in sterkere mate in de middelgrote slagaders met veel gladde spiercellen (musculaire arteriën), zoals ook de kransslagaders. Het hele coronaire vaatstelsel krijgt meer bloed, ook de collateralen die bij vernauwingen in de kransslagaders zo belangrijk zijn om zuurstof te brengen naar plaatsen waar te weinig komt.

zie ook:

NSAID's (PROSTAGLANDINESYNTHETASEREMMERS)

generieke namen	merknamen
acetylsalicylzuur (aspirine) ibuprofen diclofenac naproxen indometacine ook paracetamol (wordt door velen niet als NSAID beschouwd)	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

Prostaglandine bij ontstekingen
 Prostaglandinen op andere plaatsen in het lichaam

AFM 6.9.7

Beknopte Integrale Ziekteleer 2.1.8 en 3.1

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Remmen de productie van verschillende soorten prostaglandinen.

Zie ook Toelichting over paracetamol

3. Bij welke indicaties?

- nociceptieve pijn, menstruatiepijn (diclofenac)
- koorts
- uitgebreidere ontstekingsremming (hogere doseringen)
- (ook: trombocytenaggregatieremming: aspirine)

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

zie indicaties

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- werkt ontstaan van maagzweer, maagbloeding, maagperforatie in de hand;
- vaak kleine 'schaafwondjes' in maagdarmkanaal en chronisch onzichtbaar bloedverlies: werkt anemie in de hand
- achteruitgang van nierfunctie (prerenaal), in situaties met negatieve vochtbalans
- langer bloeden van wondjes (alleen acetylsalicylzuur)
- astma-aanval (bij daarvoor gevoelige mensen, vooral acetylsalicylzuur)
- bloeddruk verhogend
- bij chronisch gebruik: nierschade

6. Opvallende interacties?

De combinatie met een protonpompremmer moet het risico en aantal maagbloedingen en maagperforaties terugdringen.

Dat wordt geadviseerd bij:

Vele andere interacties: zie FK en bijwerkingen
 – bloedglucose verlagende medicatie
 – RAAS remmers (nierfunctie!)

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

Gezien de vele bijwerkingen, met name maagslijmvlies en nierfunctie is gebruik op hoge leeftijd in principe ongewenst. Alleen uiterst voorzichtig.

Niet bij hartfalen en slechte nierfunctie

NSAID's (en ook andere pijnstilling) die om de ene reden wordt gebruikt kan ervoor zorgen dat pijn van een mogelijk ernstige andere aandoening pas laat gevoeld wordt. Bij het signaleren van bijvoorbeeld buikpijn is het nodig daarbij al rekening te houden met gebruik van pijnstillers. Anders kan het leiden tot vertraging in de diagnostiek.

Toelichting

NSAID is de afkorting voor Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug, een middel tegen ontstekingsverschijnselen, maar zonder de chemische opbouw (structuur) die hoort bij bijnierschors hormonen. De andere naam "prostaglandinesynthetaseremmers" valt uiteen in: het remmen van de synthese (=aanmaak) van prostaglandine.

Prostaglandine is een verzamelnaam voor ongeveer voor een hele familie aan elkaar verwante stoffen, die overal in het lichaam door cellen gemaakt kunnen worden, en die in de directe omgeving allerlei effecten hebben. Een paar 'broertjes en zusjes' van prostaglandine zijn thromboxanen en leukotriënen

Het effect hangt daarom van drie dingen af:

- welk prostaglandine is het precies?
- over welk weefsel hebben we het?
- welke prostaglandine-receptor is in het geding?

Dan kom je uit op een wirwar van allerlei dingen.

Cellen die prostaglandine maken, en dus de plaatsen waar prostaglandine actief kan zijn en waar NSAID processen kunnen bijsturen (doordat ze de aanmaak van prostaglandine remmen) vind je onder andere in:

- bloedvaatjes en pijnzintuigjes op plaatsen waar iets beschadigd of ontstoken is
- temperatuurcentrum
- maagslijmvlies
- bloedplaatjes (trombocyten)
- gladde spieren in baarmoeder
- luchtwegen
- nieren

Prostaglandine E2 (PGE2) is de voornaamste prostaglandine die bij ontstekingen betrokken is; effecten van PGE2 zijn

- (EP1 receptor): aanspannen van gladde spiertjes in luchtwegen / maagdarmkanaal
- (EP2 receptor): luchtwegverwijding, vaatverwijding, ontspannen van gladde spiertjes in maagdarmkanaal
- (EP3 receptor): remming maagzuurproductie, toename maagslijmproductie; aanspannen baarmoederwand
- (EP4 receptor): verstrijken baarmoederhals voorafgaande / tijdens ontsluitingsperiode; remmen van leukocyten

In de nieren zijn prostaglandinen hard nodig om in situaties van beginnende uitdroging en ondervulling een goede bloeddruk te handhaven in de glomeruli; deze druk is nodig voor ultrafiltratie. Gebruik van NSAID's in zo'n situatie kan leiden tot anurie (omkeerbaar).

Apart: paracetamol

De pijnstillende en koortsverlagende werking van paracetamol berust mogelijk op de remming van prostaglandine in het centrale zenuwstelsel. Er is in ieder geval geen sprake van remming van ontstekingsverschijnselen, geen bijwerkingen op maag, bloedplaatjes en nieren. Daarom wordt het vaak niet eens een NSAID genoemd

Een nadeel van paracetamol is het risico voor ernstige

(levensbedreigende) leverschade bij overdosering (10-15 gram)

Maagbescherming

Bron: FK

Indicaties voor maagbescherming met protonpompremmer bij gebruik van een niet-selectief NSAID zijn:

- leeftijd > 70 jaar;
- ulcus of maagcomplicaties in voorgeschiedenis ongeacht de leeftijd.
- Tevens bij aanwezigheid van 2 of meer van de volgende factoren:
 - leeftijd tussen 60 en 70 jaar;
 - ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes;
 - hoge dosering van het niet-selectieve NSAID;
 - comedatie met meer kans op maagcomplicaties, zoals antistolling en corticosteroïden (zie FK)

Indicaties voor maagbescherming met protonpompremmer bij gebruik van een laaggedoseerde salicylaat zijn:

- leeftijd > 80 jaar;
- leeftijd vanaf 70 jaar en co-medicatie met groter risico van maagcomplicaties, zoals antistolling en corticosteroïden (zie verder FK)
- leeftijd vanaf 60 jaar in combinatie met een ulcus of complicatie daarvan in de voorgeschiedenis.

zie ook:

- protonpompremmer

ONCOLYTICA: VERZAMELNAAM

Alle middelen die gebruikt worden om kwaadaardige tumorcellen te bestrijden vallen onder de gemeenschappelijke noemer 'oncolytica' – dat betekent 'kanker-oplossende middelen'

Ze verschillen onderling, hebben allemaal een eigen werkingsmechanisme.

Ze worden vaak gecombineerd om de effecten te versterken.

Zie Bijlage 2 voor een overzicht van namen.

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

mitose, DNA, spoeldraden; apoptose

AFM 2.4, 2.5; 6.9.2

Beknopte Integrale Ziekteleer 2.2

Cytotoxische middelen: 'chemotherapie'

Cytotoxisch betekent 'celvergift'. Voorbeelden

1. alkylerende stoffen: hechten zich aan DNA en blokkeren de DNA-verdubbeling nodig voor de celdeling.

2. antimetaboliëten: blokkeren de stofwisselingsstappen die voorbereiden op celdeling, namelijk het maken van DNA-bouwstenen

3. cytotoxische antibiotica: remmen celdeling

4. uit planten gewonnen: alkaloiden en vinca-alkaloiden, vaak verhinderen ze de productie van de spoeldraden die voor de mitose nodig zijn

Hormonen

1. corticosteroïden

2. geslachtshormonen: productie van oestrogeen / testosteron verhinderen; blokkeren van de hormoonreceptoren op kankercellen

Proteïnekinaseremmers

namen eindigen op -imib of -amib

Remmen meestal tyrosinekinase, dat is een enzym dat nodig is om een groeisignaal dat door de celmembraan wordt opgevangen, wordt omgezet in een actie binnen in de cel. Zorgen ervoor dat kankercellen minder gevoelig worden voor 'groefactoren': stoffen in bloed en weefsel die celdeling stimuleren.

Monoklonale antistoffen

namen eindigen vaak op -imab of -umab

Het zijn specifieke antistoffen, in het laboratorium gemaakt, gericht op

– het stimuleren van T-lymfocyten en andere onderdelen

van de afweer, zodat de tumorcel gedood wordt door de afweer (via apoptose)
– het blokkeren van een receptor voor een groefactor of binden aan een groefactor

Deze middelen worden steeds meer ontwikkeld, de torenhoge prijzen vormen een belangrijk probleem; een aantal worden voor immunosuppressie gebruikt.

Overige

Zie FK; er zijn bijv. middelen die ervoor zorgen dat een cel kleinere of grotere DNA-fouten niet meer kan repareren. Enzymen die daarvoor zorgen (bijv. PARP-1, PARP-2, PARP-3) worden geblokkeerd. Vooral kankercellen kunnen daar niet tegen en gaan daardoor eerder dood dan andere cellen.

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- misselijkheid en braken
- onderdrukking beenmerg
- vertraagde wondgenezing
- haaruitval
- aantasting slijmvlies maagdarmkanaal
- groeivertraging bij kinderen
- vruchtbaarheid verdwijnt
- aangeboren afwijkingen
- kankerverwekkend
- vooral bij middelen tegen leukemie: verhoging urinezuur en daardoor jichtaanval
- (vaak: zenuwaantasting)
- (niet goed onderzocht / moeilijk te onderzoeken: cognitieve problemen en stemmingsproblemen 'chemobrain')

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

zwangerschap

Beenmerg sneller laten herstellen

erytropoëtische groefactoren:

- namen eindigen op -poetine
- stimuleren in het beenmerg de productie van erythrocyten
- bij chronisch nierfalen, voor sneller herstel na chemotherapie

koloniestimulerende factoren

- naam is filgrastim (soms met letters ervóór)
- stimuleren in beenmerg aanmaak en differentiatie van neutrofiële granulocyten

zie ook:

OPIATEN EN OPIOÏDEN

generieke namen	merknamen
<ul style="list-style-type: none"> • zwak werkend: codeïne, tramadol • morfine • oxycodon (ook in vertraagde afgifte) • fentanyl (injectie, pleisters, mondslijmvlies) • andere: pethidine, methadon 	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- geleiding van pijnprikkels in ruggenmerg en hersenen
- endorfinen

AFM hoofdstuk 13.7.3

Beknopte Integrale Ziekteleer 3.1

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Stimuleren van opiaatreceptoren in ruggenmerg en hersenen. Daardoor wordt de voortgeleiding gedempt van pijnsignalen die in ruggenmerg en hersenen onderweg zijn naar bewustwording

3. Bij welke indicaties?

- (acute en chronische) ernstige nociceptieve en ischemische pijn (trauma, brandwonden, postoperatief, myocardinfarct, oncologisch) die onvoldoende op andere manieren bestreden kan worden
- niersteenkoliekpijn, als NSAID niet werkt
- neuropathische pijn (onvoorspelbaar of het effectief is)
- doorbraakpijn (fentanyl, bijv. neusspray)
- acuut hartfalen en longoedeem (morfine)
- palliatieve fase longemfyseem en uitzichtloze oorzaken van ernstige benauwdheid / dreigende verstikking – palliatief
- (buprenorfine en methadon): bij heroïneverslaving – bestrijden ontweningsverschijnselen en onderhoudsbehandeling
- codeïne: hoestprikkel onderdrukken

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

zie indicaties

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

onder andere:

- obstipatie
- misselijkheid en braken
- jeuk
- sufheid, slaperig en reactievermogen

- euforie
- hallucineren (delier!)
- onderdrukken hoestprikkel
- ademdepressie

verder (minder vaak):

hypotensie, bronchospasme, bradycardie of tachycardie

6. Opvallende interacties?

- alcohol en andere stoffen die het brein dempen: meer kans op ademdepressie
- tramadol met MAO-remmers of andere middelen die o.a. serotonine verhogen: serotoninesyndroom
- door vertraging van de werking maagarmkanaal verandert de opname van andere medicijnen
- obstipatie door opioïden is evt. te bestrijden met methylalntrexon

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

Er is orale en parenterale toediening; epidurale en transdermale toediening.

Er zijn orale middelen met snelle werking en met vertraagde afgifte

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

Niet bij hersenletsel, verhoogde intracraniele druk; niet bij alcoholisme

Niet bij acute buik, paralytische ileus, galwegkoliek

Ademdepressie en zelfs apneu zijn een gevolg van overdosering.

Bij COPD daarom heel voorzichtig zijn.

Onderdrukking hoestprikkel kan pneumonie in de hand werken.

Toelichting

Morfine en codeïne komen van nature voor in de zaden van papaverplanten (niet in klaprozen overigens). Dat zijn opiaten. Al sinds mensenheugenis worden deze stoffen gebruikt, bijvoorbeeld als opium om te roken. Stoffen die een vergelijkbare werking hebben (soms veel sterker) noemen we opioïden, ook wel opiaat-agonisten. In het zenuwstelsel worden endorfinen gemaakt; ze

hebben chemische overeenkomsten met morfine. Dat berust waarschijnlijk op toeval. Door deze endorfinen verder te onderzoeken werden verschillend 'opiaat-receptoren' gevonden, verspreid over hersenen en ruggenmerg. Een opiaatreceptor is een plek op de membraan van een zenuwcel, waar morfine contact mee maakt als het er in de buurt komt (via het bloed, via een epidurale katheter). Als de morfine contact heeft gemaakt met de receptor, zal de betreffende zenuwcel een lange tijd (uren) geen zenuwprikkels meer doorgeven naar boven toe, richting hersenen. En laat dat nu net pijnsignalen zijn die omgezet waren in zenuwprikkels. Dat belemmert dus het doordringen van het signaal in de hersenen, in het bewustzijn en op de andere plaatsen waar de pijn prikkel nadelige invloeden heeft (stress-systeem bijvoorbeeld). De belangrijkste werking en bijwerkingen van morfine berusten op het stimuleren van de μ -receptoren (spreekt uit als 'mu'). Andere receptoren zijn κ -receptoren (betrokken bij hallucinaties en ontstemming) en δ -receptoren.

Alle opiaten hebben een mengeling van effecten op de verschillende receptoren, stimulerend en remmend. Alle bruikbare middelen werken op de μ -receptoren.

Een krachtig tegengif tegen morfine is naloxon (i.v.)

Voordelen van opiaten zijn

- krachtige werking
- geen plafond: dosisverhoging kan helpen als een bepaalde dosis niet meer goed werkt.
- behalve dosisverhoging is het overstappen op een andere opiaat mogelijk (*opiaatrotatie*)

Om te bedenken

- de werkzaamheid tegen neuropathische pijn is erg beperkt – niet te voorspellen of het werkt, grote individuele verschillen)
- gewenning geldt zowel voor de werking als voor de meeste bijwerkingen. Voor obstipatie is er geen gewenning.
- na langdurig gebruik ontstaan onttrekkingsverschijnselen
- sterke pijnstilling zorgt ervoor dat nieuw ontstane pijn, die normaal gesproken een alarmsignaal zou zijn (bijvoorbeeld door acute buik of longvliesprikkeling), pas laat gesignaleerd wordt
- de verslavende werking van morfine zelf als pijnstiller is gering, komt zelden voor
- verslavende werking wegens de euforie is een gevaar bij mensen die (bovengemiddeld) gevoelig zijn voor verslaving; dat kan uit de voorgeschiedenis blijken.
- de onttrekkingsverschijnselen van oxycodon (ook OxyNorm) zijn bij nogal wat mensen heel vervelend en hardnekkig; dat lijkt meer dan morfine

- zorgeloos en op grote schaal gebruiken van een opiaat is daarom onverstandig bij (niet-oncologische) pijn terwijl er [a] geen sprake is van een terminale fase of palliatief traject, waarbij [b] de oorzaak van de pijn niet goed in kaart is gebracht en [c] tegelijkertijd niet duidelijk is hoe lang de oorzaak van de pijn aanwezig blijft. Anders gezegd: langdurig gebruik van opiaten bij chronische niet-maligne pijn zonder bekende oorzaak en zonder goede begeleiding, dat is spelen met het risico op verslaving.
- daar staat tegenover dat angst voor opiaten niet gefundeerd is bij maligne pijn en bij pijn die anders niet te bestrijden is (trauma, brandwonden)
- morfine is niet geschikt als versuffend middel. Morfine toepassen als sederend middel wordt door artsen als een kunstfout gezien, vooral vanwege de hallucinaties, de onrust en de obstipatie
- bij palliatieve sedatie (intermitterend of continue) is midazolam (of een ander sederend middel) verantwoordelijk voor het wegnemen van het bewustzijn en morfine wordt erbij gegeven (meestal wordt het al gegeven) om pijnprikkels uit het lichaam niet te laten doordringen tot het brein (wat toch onrust zou kunnen veroorzaken).

zie ook:

PROTONPOMPREMMERS ('MAAGBESCHERMERS', PPI's)

generieke namen	merknamen
namen eindigen op -prazol	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

De productie van maagzuur; de bescherming door maagslijm, de rol van prostaglandinen.

AFM 9.5

Beknopte Integrale Ziekteleer 8.2.2

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Remmen de productie van maagzuur en zorgen dat het maagsap minder sterk bijtende werking heeft.

3. Bij welke indicaties?

- gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)
- preventie en behandeling van zweren in maag / duodenum
- preventie maagklachten en wondjes bij gebruik van NSAID's, bijnierschorschormonen

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- beschermen van slokdarm en twaalfvingerige darm tegen maagzuur (bij gebruik van NSAID's en bijnierschorschormonen)
- bestrijden van 'zuurbranden', 'brandend maagzuur'
- zweren in maag en twaalfvingerige darm de kans geven om te genezen
- in combinatie met antibiotica het uitmoorden van *H. pylori*, de veroorzaker van maagklachten, 'maagzweren'

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- problemen en klachten met de vertering; bovenbuiksklachten; uitsluipen is dan nodig
- een iets verhoogd risico op bacteriële enteritis (dysenterie) en pneumonie
- langdurig gebruik: afname van de opname van vitamine B12 in het bloed; toename fractuurrisico is gemeld; mogelijk toename nierschade is gemeld; verhoogd risico dementie?
- langdurig gebruik: te laag magnesium in bloed (moe, delier, epilepsie, hartritme)

6. Opvallende interacties?

- door de hogere pH van het maagsap afname van opname en werkzaamheid van nogal wat

medicatie; zie FK

- andere middelen gaan sterker werken (methotrexaat, acenocoumarol)
- combinatie met diuretica: te laag magnesium

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

Tablet niet kauwen; niet malen; zie FK voor aanwijzingen

Bij plotseling stoppen kunnen maagklachten tijdelijk sterker terugkomen, daarom uitsluipen

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- De symptomen van maagkanker (namelijk maagklachten) kunnen worden 'gemaskeerd' – ze worden niet of pas later opgemerkt.
- Maagklachten, bovenbuikklachten kunnen een bijwerking van deze middelen zijn.

Toelichting

In de 2 tot 2,5 liter maagsap die elk etmaal geproduceerd wordt zitten de nodige enzymen om eiwit te verteren, een factor die helpt bij de opname van vitamine B12 en een hele grote hoeveelheid zoutzuur, HCl. De pH van het maagsap is ongeveer 1. In de natuur kom je niet zoveel tegen dat sterker is.

Het zoutzuur heeft functies:

- eiwit splitsende enzymen goed laten werken
- helpen bij de opname van ijzer in het bloed
- doden van micro-organismen

De cellen in de maagwand moeten het zuur maken uit water en dat zuur (losse H⁺-deeltjes, waterstofionen) via een aparte pomp het sap in werken. Deze pomp heet de protonpomp.

De productie van maagzuur wordt bestuurd door

- een plaatselijk werken 'hormoon': histamine
- gastrine, ook een plaatselijk hormoon
- de parasympathicus, via de nervus vagus met hulp van acetylcholine als prikkeloverdrachtsstof
- prostaglandinen (PGE2 en PGI2): die remmen de productie
- somatostatine

Om de maagwand te beschermen tegen de heftig bijtende werking van het zuur, maakt de maagwand heel veel

slijm. De kwaliteit en de hoeveelheid van het slijm worden bevorderd door prostaglandinen en geremd door alcohol en gal.

Maagzuur kan de slokdarm aantasten als het voortdurend en ongehinderd terug kan stromen vanuit de maag naar de slokdarm. De sluitspier onderaan de slokdarm werkt niet goed, vaak doordat hij boven het middenrif terecht is gekomen. Zuurbranden, ontsteking, slikstoornissen en slokdarmvernauwing zijn het gevolg. Het heet gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ).

NSAID's en corticosteroïden kunnen het beschermende slijm heel snel afbreken – zo ontstaan er snel wondjes, zweren, perforatie en bloeding in de maag. Bij de preventie van maagbeschadiging door deze middelen zijn de PPI's middelen van eerste keus. Bij andere soorten maagklachten, ook door andere soorten medicijnen zijn er even goede resultaten met oudere middelen.

Andere "maagbeschermers"

Toen er nog geen protonpompremmers waren werd er gebruik gemaakt van

- middelen die maagzuur binden (neutraliseren); nog steeds kan men die tegenkomen, zoals algeldraat met magnesiumhydroxide
- een antihistaminicum (H2-receptorantagonist) zoals ranitidine
- slijmvliesbeschermer (sucralfaat)

Deze middelen kun je nog steeds tegenkomen, ook als zelfzorgmiddel.

zie ook:

SLAAPMIDDELEN EN SEDATIVA

generieke namen / soorten	merknamen
<ul style="list-style-type: none"> * kort en snel werkende benzodiazepinen: temazepam; zopiclon; midazolam * (erg ongunstig en impopulair) lang werkende benzodiazepinen: nitrazepam * (bij jet-lag): melatonine <p>bij palliatie</p> <ul style="list-style-type: none"> * midazolam * chlopropromazine of levomepromazine ('off-label') (in ziekenhuis, m.m.v. anesthesist): propofol 	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- * benzodiazepinen: demping van hersenschors via versterken van GABA – zie benzodiazepinen
- * melatonine: de epifyse ('pijnappelklier') en hersenstam ('formatio reticularis')

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

- * Benzodiazepinen versterken de dempende werking van GABA. Als dat snel genoeg gebeurt, valt iemand in slaap.
- * Melatonine zorgt dat gedrag ontstaat dat bij de nacht hoort – bij mensen betekent dat gaan slapen, bij nachtdieren betekent het actief worden.
- * middelen die histamine tegenwerken ('antihistaminerge' werking): slaperigheid als gevolg van remming van histamine in het brein

3. Bij welke indicaties?

- * slaapproblemen
- * ondraaglijke onrust die niet reageert op andere maatregelen of angstremming

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- * kalmeren
 - * slaap bevorderen
- (palliatief:) refractaire symptomen (die niet reageren op de normale middelen) bestrijden

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- * vallen
- * te grote demping
- * toename van de angst bij bewustzijnsdaling
- * grotere gevoeligheid voor decubitus, contracturen, trombose en longontsteking door afgenomen draaien en hoesten; verslikken

6. Opvallende interacties?

Andere dempende middelen / alcohol

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

Benzodiazepinen: gewenning, verslaving; ontwenningsverschijnselen, 'rebound'-effecten (slapeloos en nachtmerries bij plotseling stoppen)

Toelichting

Iedereen heeft wel eens periode dat het slapen niet wil lukken. Lang wakker liggen, te vroeg wakker worden, niet uitgerust wakker worden, ook al lag men lang in bed: meestal is het van voorbijgaande aard.

Slaapstoornissen kunnen allerlei oorzaken hebben.

Er zijn

- * lichamelijke oorzaken en effecten van middelen die iemand ('s avonds) gebruikt, zoals koffie of alcohol
- * psychische factoren, met name stress-verschijnselen
- * ongunstige slaapomgeving (licht, lawaai en andere)

Het slapen kan verstoord zijn door psychiatrische aandoeningen, vooral depressie en soms zelfs een psychose, ook in het kader van een manie.

Er zijn heel veel mogelijkheden, zelfs ook NAH kan meespelen.

Sedatie

Sedatie is een algemeen woord voor: 'zorgen dat iemand blijft zitten, kalm blijft, rust creëren'. We bedoelen hiermee vaak 'hypnosedatie', dat is iemand kalmeren door hem/haar slaperig te maken, in slaap te brengen en te houden.

Als we iemand rustig maken door hem/haar minder angstig te maken, zoals met antipsychotica, dan heet dat ook vaak sedatie – dan gaat het om demping van opwinding, angst en psychomotoriek.

Als we iemand rustig maken door hem 'onverschillig' te maken, en minder vijandigheid en agressie te laten voelen, dan lijkt dat heel erg op het voorafgaande.

Deze twee werkingen horen bij de werking van antipsychotica. Zie daar.

Hypnosedatie, als werking of bijwerking van medicijnen, is om verschillende redenen bijna altijd erg ongewenst:

- * overdag en ook 's nachts, als iemand toch wakker wordt, is het gevaarlijk vanwege valpartijen en andere problemen als gevolg van afgenomen reactiesnelheid
- * overdag vermindert het de cognitieve en motorische mogelijkheden en het vermindert de deelname aan het leven.
- * bij mensen die moeite hebben met de realiteitstoetsing, en zeker bij dementie, zal slaperig maken de angst (en dus de agressie) in eerste instantie alleen maar erger maken.
- * het maakt cliënten gevoeliger voor decubitus, trombose, contracturen en pneumonie

Alleen bij zeer opgewonden mensen die zichzelf door deze opwinding in gevaar brengen of een ondraaglijke belasting voor de omgeving vormen, die op geen enkele andere manier op te vangen is, is hypnosedatie mogelijk te verantwoorden en dan alleen zo kort mogelijk. In de tussentijd is het onze opdracht om andere oplossingen voor te bereiden.

De sedatie in het kader van de palliatieve zorg, bij een levensverwachting korter dan maximaal twee weken is een andere onderwerp, valt buiten deze bespreking.

zie ook:

- benzodiazepinen
- antipsychotica

SSRI's (SEROTONINEHEROPNAMEREMMERS) EN SNRI's

generieke namen	merknamen
fluoxetine, fluvoxamine, citalopram (SNRI: venlafaxine)	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

Serotonine; neurotransmitters in de synapsen
Gevoel en stemming; limbisch systeem

AFM 13.4 en 13.10

Beknopte Integrale Ziekteleer 20.1.5 en 20.4

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Verhoogt de hoeveelheid serotonine in allerlei gebieden in de hersenen, zodat het langer als neurotransmitter kan werken.

3. Bij welke indicaties?

- matig ernstige tot ernstige depressie
- sommige angststoornissen, vooral paniekgevoelens en dwangverschijnselen
- (remming eetlust) /drang om te eten)
- (remming ejaculatie)

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- verbeteren van de stemmingsstoornis (kan 2-4 weken duren)
- verbeteren van sommige angststoornissen (kan tot 8 weken duren (paniekstoornis, obsessieve-compulsieve stoornis)
- verminderen van verschijnselen van boulimia
- verminderen problemen met te snelle ejaculatie

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- misselijkheid
- slapeloosheid
- seksuele problemen (libido en orgasmestoornissen)
- serotoninesyndroom (zie verderop)
- bij kinderen en adolescenten: wees bedacht op toename suïcidaliteit en vijandigheid
- zeldzaam maar gevaarlijk: acathisie

6. Opvallende interacties?

- MAO-remmers – zeker niet gelijktijdig en ook

in de tijd ver uit elkaar houden

- orale antistolling
- tramadol

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

werking kan enkele weken op zich laten wachten

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- bij overdosering of door interactie met andere medicijnen die serotonine kunnen verhogen (zoals tramadol) kan een levensgevaarlijk serotoninesyndroom ontstaan, met agitatie, tremoren, hyperthermie, delier, spierafbraak, bloed
- deze middelen zijn wat betreft bloedsomloop veiliger dan TCA; wel kans op ritmestoornis (QT-interval)
- een onderliggende manie kan duidelijk worden

Toelichting

De afkorting staat voor Selectieve Serotonine Re-uptake Inhibitor.

Dat SSRI's bij de genoemde indicaties kunnen helpen, dat is een kwestie van ervaringen die met patiënten zijn opgedaan. Ook de bijwerkingen blijken in de praktijk. Wat er echter in de hersenen gebeurt – dat verhaal is niet zo eenvoudig.

Serotonine in de hersenen wordt alleen gemaakt door zenuwcellen in de hersenstam (de 'raphe-kernen'). Vanuit deze zenuwcellen komt de serotonine op allerlei plaatsen terecht. Deze zenuwcellen hebben lange uitlopers die uitkomen op allerlei plekken, verspreid over de hele grote hersenen – de schors en gebieden in de diepte. Daar wordt serotonine gebruikt als prikkeloverdrachtsstof. Nadat de serotonine in de synaps vrij is gekomen, wordt een deel hergebruikt door de zenuwcel die het net heeft afgescheiden. Daarvoor moet de serotonine opnieuw worden opgenomen in de zenuwcel ('re-uptake'). Daarvoor zijn er aparte transportkanalen in de celmembranen van die zenuwcel. SSRI's kunnen deze kanalen voor een deel dichtmaken. Dan blijft de serotonine langer in de synaps actief. Deze

heropnameremming doen deze middelen selectief, alleen met serotonine.

Er zijn ook middelen die behalve de heropname van serotonine ook de heropname van noradrenaline remmen, zodat ook die neurotransmitter langer actief blijft. Dat zijn de SNRI's (serotonine-noradrenaline heropnameremmers).

Toen deze medicijnen op de markt werden gezet, ging dat gepaard met de verspreiding van een aantrekkelijk klinkende hypothese dat depressie veroorzaakt zou worden door een tekort aan serotonine. Deze medicijnen zouden de problemen oplossen.

Het is intussen duidelijk geworden:

- * er zijn positieve effecten van SSRI's bij zieke mensen (zie indicaties)

- * het effect van serotonine hangt af van de zenuwcellen die gevoelig zijn voor deze stof en van hun receptoren. van die receptoren zijn er minstens 7 verschillende soorten. Veel daarvan hebben een dempende werking, maar niet allemaal

- * wat er in de hersenen bij depressies gebeurt is veel ingewikkelder dan alleen serotonine. Dat depressie zou komen door een tekort aan serotonine is niet meer dan een marketing-truc geweest.

- * het antidepressieve effect heeft daarom niet zo simpel te maken met de toename van de beschikbaarheid van serotonine als neurotransmitter. Wat SSRI's dan wel doen, dat is onderwerp van onderzoek.

Er is een opvallend verschil tussen de snelheid waarmee de SSRI's veranderingen in de hoeveelheid serotonine teweegbrengen en het feit dat het wekenlang kan duren voordat de sombere stemming begint te verbeteren. Een mogelijke verklaring is dat zenuwcellen die met stemming te maken hebben een langere tijd nodig hebben om veranderingen te ondergaan. Welke veranderingen dat precies zijn, is onbekend. Door een langdurig verhoogde hoeveelheid serotonine neemt het aantal 5HT-receptoren af, en dat zou met een antidepressieve werken samenhangen. Ook is het zo dat door de toename van serotonine de productie van serotonine door de raphekernen afneemt.

Over serotonine zijn een aantal dingen bekend, allemaal via andere combinaties van receptoren:

- serotonine is via 5-HT_{2A}-receptoren betrokken bij hallucinaties; drugs als LSD, MDMA ('ecstasy') en mescaline stimuleren deze receptoren heel sterk. Nogal wat antipsychotica remmen niet alleen dopamine- maar ook serotoninereceptoren.
- serotonine is, samen met allerlei andere stoffen, betrokken bij slaap, REM-slaap, alertheid en stemming
- serotonine is betrokken bij het eetpatroon, gevoel van verzadiging
- serotonine is betrokken bij de waarneming,

vooral het 'overslaan' van onbelangrijke prikkels. Serotonine versterkt ook de werking van opiaten

- andere functies: temperatuurregeling, seksuele functies, bloeddruk

zie ook:

tricyclische antidepressiva

STEMMINGSStabilISATOREN: LITHIUM

vanwege het belang van lithium wordt dit middel apart besproken; voor andere middelen wordt verwezen naar andere medicijnengroepen

generieke namen	merknamen
lithiumcarbonaat [natriumvalproaat; carbamazepine, lamotrigine: zie anti-epileptica]	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

Stemmingsproblemen; bipolaire stemmingsstoornis
Beknopte Integrale Ziekteleer 20.2

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Onbekend.

3. Bij welke indicaties?

- bipolaire stoornis: onderhoudsbehandeling
- bipolaire stoornis: acute fase van manie
- unipolaire depressie die niet reageert op andere behandeling

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- preventie van recidief van manie / depressie in kader van bipolaire stoornis
- inkorten / bestrijden van een manische fase, samen met bijv. antipsychoticum / eventueel zelfs sedatie
- verbeteren depressieve symptomen

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- polyurie en daardoor (noodzakelijk) veel drinken (polydipsie); tremor; acne

verder o.a.

- delier (bij ouderen)

op de lange termijn onder andere

- risico op nierschade; schildklierschade
- gewichtstoename, haaruitval

6. Opvallende interacties?

hogere spiegels en vergiftigingsgevaar door

- diuretica; ACE-remmers; ARB; NSAID's

vergiftiging bij normale spiegels door o.a.

- antipsychotica; TCA; calciumantagonisten

serotoninesyndroom en andere: zie FK

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

Wordt door nieren uitgescheiden; bij natriumgebrek (dehydratie) wordt er minder uitgescheiden. Spiegel wordt na twee weken stabiel

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- Niet bij nierfunctiestoornissen; bij ernstige hartziekten; bij NAH en dementie en andere.
- Lithium is uitermate giftig. Plasmaspiegelbepaling is nodig ter controle. Bloedafname daarvoor precies 12 uur (11-13 uur) na de laatste inname. Liefst elke dag op een vast tijdstip innemen.
- Bij een keer vergeten: NIET inhalen. Patiënt altijd ruim laten drinken, zonder restricties.
- Bij negatieve vochtbalans (warme omgeving en andere): dosering aanpassen
- Vergiftigingsverschijnselen: spiertrekkingen, strak gespannen spieren, verward, apathisch, bewustzijnsdaling.

Zie verder FK!

Toelichting

Dat het bij een bipolaire stoornis erg de moeite waard is om recidieven te voorkomen en om de acute fase effectief te behandelen – daarover is nauwelijks discussie nodig.

Bij toeval is ontdekt dat lithium werkzaam is. Vanwege de giftigheid is er gezocht naar alternatieven en uit ervaring is gebleken dat sommige middelen tegen epilepsie ook werkzaam zijn.

Hoe lithium werkt, is onbekend. Het gedraagt zich als natrium, en kan de cel in, maar het wordt niet zomaar de cel uitgestuurd. Het kan allerlei soorten zenuwcellen en neurotransmitters beïnvloeden.

zie ook:

TCA

TRICYCLISCHE ANTIDEPRESSIVA

generieke namen	merknamen
amitriptyline nortriptyline	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

Neurotransmitters in de synapsen
Noradrenaline en serotonine
Gevoel en stemming; limbisch systeem

AFM 13.4 en 13.10

Beknopte Integrale Ziekteleer 20.1.5 en 20.4

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Remmen de heropname van noradrenaline en serotonine in hersencellen, zodat hersencellen zich daar aan gaan aanpassen.

3. Bij welke indicaties?

- matige en ernstige depressie, die onvoldoende reageert op niet-medicamenteuze maatregelen
- preventie van terugkeren van depressie
- angst- of paniekstoornis
- neuropathische pijn (amitriptyline, bij ouderen nortriptyline)
- migraine aanvallen voorkomen (derde keus)

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- verbeteren van de stemming, afname van angsten en andere depressieve klachten
- uitstellen of helemaal verhinderen van een volgende depressie
- afname aantal paniekaanvallen
- afname van neuropathische pijn

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- sedatie en slaperigheid overdag; afname reactiesnelheid; delier
- droge mond, obstipatie, wazig zien; moeite met urineren (retentie)
- orthostatische hypotensie
- overmatig transpireren

De bijwerkingen zijn er vanaf start therapie, ook als de gewenste werking nog niet te voelen is.

6. Opvallende interacties?

- alcohol versterkt demping ademhaling tot levensgevaarlijke waarde
- allerlei andere medicatie die door de lever wordt afgebroken
- andere middelen die serotonine verhogen, zoals tramadol

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

De middelen werken lang, de omzettingsproducten hebben ook allerlei effecten

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

Niet bij patiënten met hartziekten.

Oppassen bij glaucoom – kan acuut glaucoom uitlokken

Acute giftigheid:

- agitatie, delier, epileptische aanval en daarna coma en ademdepressie;
- ventrikelfibrilleren

Insluipen is nodig vanwege onder andere de bijwerkingen. Vanwege de sedatie 's avonds innemen.

Uitsluipen is nodig.

Plasmaspiegels kunnen nodig zijn, als de werking niet goed genoeg is na een aantal weken.

Een onderliggende manie of psychose kan duidelijk worden.

Bij suïcidale gedachten heel nauwkeurig begeleiden, vanwege de giftigheid van de middelen bij overdosering.

Toelichting

Noradrenaline is in de fysiologie bekend van de werking in het sympathische zenuwstelsel. Daar werkt het samen met adrenaline. Dan hebben we het over allerlei plaatsen in het lichaam, dat heet ook wel 'perifere werking'.

Noradrenaline is echter ook een neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel, in de hersenen.

De meeste zenuwcellen die noradrenaline maken liggen

in de hersenstam (de pons), en die plek heet de locus coeruleus. De lange uitlopers van deze zenuwcellen waaieren uit over de grote hersenen, de kleine hersenen, de thalamus, hypothalamus en de hersenstam. Het gaat vooral om gebieden die te maken hebben met angst, stressreactie en bloeddruk. Tijdens het slapen zijn deze zenuwcellen heel rustig, en ze worden actiever zodra iemand wakker wordt en allerlei prikkels krijgt. Ook zijn er uitlopers naar het ruggenmerg, en die lijken betrokken te zijn bij het transport van pijnprikkels.

Tricyclische antidepressiva remmen de heropname van vooral noradrenaline en in mindere mate serotonine. De bijwerkingen van deze middelen hebben voor een groot deel met noradrenaline te maken. Het is nogal onoverzichtelijk want de middelen worden door het lichaam in allerlei andere stoffen omgezet die ook (soms heel krachtig) werkzaam zijn. Behalve de al genoemde neurotransmitters worden ook nog acetylcholine en histamine veranderd.

Van de bijwerkingen zijn er een aantal heel sterk belastend en sommige ronduit gevaarlijk (bij overdosis). Een voordeel boven SSRI kan zijn dat TCA's krachtiger

zijn. Dan is het intussen meestal een specialistische behandeling. De keuze wordt verder bepaald door factoren als

- comorbiditeit;
- geanticipeerde bijwerkingen;
- eerdere ervaringen van de patiënt;
- positieve respons van een eerstegraadsfamilielid;
- potentiële interacties met andere geneesmiddelen;
- effect op het concentratievermogen;
- kosten.

zie ook:

SSRI

MAO-remmers

TROMBOCYTENAGGREGATIEREMMERS

generieke namen	merknamen
verschillende soorten acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium <i>andere soorten:</i> zie toelichting, in andere soorten situaties	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

trombocytenaggregatie als start van de bloedstolling

AFM 6.10

Beknopte Integrale Ziekteleer 2.3

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Remt in de trombocyten de productie van het prostaglandine tromboxaan-A2 dat in trombocyten de aggregatie bevordert. Dat zorgt ervoor dat trombocyten niet meer aan elkaar plakken

3. Bij welke indicaties?

- instabiele angina pectoris, acute fase van hartinfarct
- na TIA
- preventie verstopping van bypass of een van een shunt (bij hemodialyse)

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- preventie van het ontstaan van een totale arteriële afsluiting bij bijna totale afsluiting kransslagader
- risico op herseninfarct verminderen na TIA
- preventie van trombose in een bypass of een shunt

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- dezelfde als NSAID's maar vanwege de lagere dosering minder vaak
- wondjes bloeden langer door.

6. Opvallende interacties?

versterken van andere antistollingmiddelen
zie FK

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

Er wordt vaak, in acute situaties, een oplaaddosis gegeven, die bijv. twee keer zo hoog is.

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

Toelichting

Tromboxaan-A2 is een van de prostaglandinen. Het wordt vooral gemaakt in trombocyten en het bevordert de aggregatie van deze bloedplaatjes. Salicylzuur (in de vorm van acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium) schakelt het enzym dat nodig is voor de productie definitief uit, zodat dat bloedplaatje minder plakt. Het is dan wachten op een nieuwe trombocyt.

Maagbescherming

'Maagbescherming' door een protonpompremmer bij

- leeftijd > 80 jaar
- leeftijd > 70 jaar en gelijktijdig gebruik van vitamine K-antagonist, andere trombocytenaggregatieremmers, corticosteroïden, SSRI (zie ook FK)
- leeftijd > 60 jaar en maagzweer of met gecompliceerde maagzweer in de anamnese

Andere mogelijkheden

clopidogrel: samen met acetylsalicylzuur bij instabiele angina pectoris, na hartinfarct, TIA, als alternatief voor antistolling bij atriumfibrilleren; vanwege de combinatie is een 'maagbeschermer' nodig

abciximab (i.v.): samen met acetylsalicylzuur / heparine bij stentplaatsing, instabiele angina pectoris, in afwachting van plaatsing

dipyridamol: na TIA, als hulpstof bij vitamine K-antagonisten na hartklepoperatie (klepprothese)

zie ook:

VITAMINE-K-ANTAGONISTEN

generieke namen	merknamen
("cumarine-derivaten") acenocoumarol fenprocoumon	

1. Aan welke organen en functie(s) moet je denken?

- aanmaak stollingsfactoren in de lever
- vitamine K
- commensale flora dikke darm

AFM 6.10; 9.7 en 9.9.2

Beknopte Integrale Ziekteleer 2.3.1; 6.4

2. Wat is het effect van deze medicijnen in organen, weefsels, cellen?

Remmen in de lever de productie van een aantal stollingseiwitten, waaronder protrombine. Hoe? Doordat ze de stimulerende werking van vitamine K tegenwerken (antagoneren). Dat noemen we tegenwoordig 'indirecte orale antistolling'.

In de volksmond 'bloedverdunders', maar ze verdunnen het bloed niet; het bloed stolt minder snel.

3. Bij welke indicaties?

- preventie van trombose en embolie bij personen met een verhoogd risico
- bij diepe veneuze trombose en longembolie: lichaam tijd geven stolsel (betrekkelijk snel) zelf af te breken
- preventie herseninfarct bij atriumfibrilleren; ook bij kunsthartkleppen

4. Wat kunnen de doelstellingen zijn?

- zie indicaties: verminderen van risico op acute slagaderafsluiting en longembolie
- effect wordt gemeten aan de hand van de INR, daarbij zijn er voor allerlei situaties andere streefwaarden

5. Welke bijwerkingen zijn te voorspellen als je naar de werking kijkt?

- lang nabloeden van wondjes
- bloedneuzen, maagdarmbloedingen; risico op bloedingen in schedelholte (subdurale bloeding, intracerebrale bloeding)

6. Opvallende interacties?

- breedspectrumantibiotica die de darmflora aantasten, zodat er minder vitamine K beschikbaar is – alleen als er tegelijkertijd ook een gebrek aan vitamine K in de voeding is

- niet samen met DOAC of NSAID's
- nogal wat medicatie kan de werking van deze middelen afzwakken of versterken; alcohol zou de werking kunnen versterken

7. Belangrijke gegevens over werkingssnelheid, afbraak en uitscheiding?

- deze middelen doen niets met stollingseiwitten die al gemaakt zijn; daarom werken ze pas na een paar dagen
- acenocoumarol werkt een paar dagen, fenprocoumon tot twee weken. (halfwaardetijd 7 dagen)

8. Contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen?

- actieve bloedingen; zweer in maagdarmkanaal
- ernstige leverfunctiestoornissen
- ernstige hypertensie

een "doorgeschoten INR" bestrijden met vitamine K en eventueel aanvullen van stollingseiwitten.

Toelichting

De lever produceert onder andere stollingseiwitten. Die zorgen ervoor dat stolling effectief werkt. Deze eiwitten werken samen. Protrombine (factor II) wordt bij een stolsel geactiveerd tot trombine, en dat werkt.

Bij de aanmaak van een aantal stollingseiwitten (factoren II, VII, IX en X) is hulp van vitamine K hard nodig om de aanmaak snel genoeg te laten verlopen.

Vitamine K komt vooral uit groente in het voedsel, ook wel uit zuivel.

Ook bacteriën in de dikke darm maken vitamine K, dat vervolgens via het bloed de lever bereikt.

De langere werking van fenprocoumon maakt de instelling stabiel, maar is gevaarlijk als er eenmaal een bloeding is

zie ook:

- directe orale anti-coagulantia (DOAC) = directe orale antistolling
- vitamine K

BIJLAGE 1: VIER HOOFDGROEPEN ANTIBACTERIËLE MIDDELEN – WERKINGSMECHANISMEN

1. blokkeren / tegenwerken van foliumzuur

- sulfonamiden en trimethoprim
- bacteriën moeten foliumzuur zelf maken, om dat te laten helpen bij het maken van hun DNA
- remmen de groei van bacteriën
- veel resistentie

2. bactericide, laten oplossen van celmembraan van bacterie of de aanleg van celmembraan stopzetten (2d.)

- **2a. b. en c. zijn β -lactam antibiotica:** heten zo vanwege een chemische 'ring' in hun structuur
- kunnen onwerkzaam worden door een enzym dat deze ring in stukken knipt: het **β -lactamase**;
- bacteriën die dit enzym maken, zijn resistent; dit enzym kan worden geremd door clavulaanzuur (een 'afleidingstruc' – clavulaanzuur heeft ook zo'n ring en bindt zo sterk aan het β -lactamase dat het antibioticum door het enzym 'vergeten wordt'; ESBL betekent dat de bacterie daar ook weer iets op gevonden heeft (extended spectrum β -lactamase)
- doden bacteriën

2a. penicillines

- ✗ benzylpenicilline (smalspectrum)
- ✗ amoxicilline (breedspectrum)
- ✗ veel resistentie
- ✗ allergieën berucht

2b. cefalosporines

- ✗ namen die beginnen met 'cef-'
- ✗ 'eerste generatie': β -lactamase-gevoelig (cefalotine)
- ✗ 'tweede- en volgende generatie': breder werkzaam (ceftriaxon) (reserve-antibiotica)
- ✗ kruisallergie met penicilline

2c. carbapenemen

- ✗ imipenem
- ✗ zeer breed ('reserve-antibioticum')
- ✗ kruisallergie

2d. glycopeptide

- ✗ vancomycine
- ✗ zeer breed ('reserve-antibioticum'); werkt bijv. tegen MRSA, C. difficile

3. remmen van eiwitproductie in de bacterie

3a. tetracycline en doxycycline

- remmen de groei van bacteriën
- resistentie was een groot probleem, maar is met afgenomen gebruik weer iets minder
- niet in zwangerschap (gebitsaantasting)

3c. macroliden

- erytromycine, claritromycine
- remt groei, hoge dosis doden bacteriën
- resistentie begint te ontstaan
- alternatief bij penicilline-allergie

3b. aminoglycosiden

- namen eindigen op -cine: gentamicine, doden bacteriën
- zeer breed; resistentie begint te ontstaan
- giftig voor nieren en binnenoor

4. ervoor zorgen dat bacterie zijn DNA niet kan gebruiken bij zijn eiwitproductie en deling

fluorochinolonen

- ✗ ciprofloxacin en andere op -floxacin
- ✗ reserve-antibiotica
- ✗ vaak combinatie met andere

BIJLAGE 2: VERSCHILLENDE SOORTEN ONCOLYTICA – VOORBEELDEN (LANG NIET VOLLEDIG) VAN GENERIEKE NAMEN

cytotoxisch	hormonen	proteïnekinaseremmers	monoklonale antistoffen	overige
1. alkylerende middelen <ul style="list-style-type: none"> cyclofosfamide chloorambucil busulfan melfalan 	1. corticosteroïden <ul style="list-style-type: none"> prednison dexamethason 	<ul style="list-style-type: none"> imatinib erlotinib sorafenib 	<ul style="list-style-type: none"> trastuzumab panitumumab bevacizumab rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> bortezomib hydroxycarbamide olaparib lenalidomide (staat te boek als immuno-suppressivum)
2. antimetaboliëten <ul style="list-style-type: none"> methotrexaat [tegen foliumzuur] mercaptopurine 5-fluoro-uracil cytarabine capecitabine 	2. anti-oestrogenen (receptor-blokkade) <ul style="list-style-type: none"> tamoxifen 	vele andere	zie ook bijv. MS-middelen met immunosuppressie	
3. cytostatische antibiotica <ul style="list-style-type: none"> bleomycine mitomycine 	3. aromataseremmers <ul style="list-style-type: none"> anastrozol 			
	4. anti-androgenen <ul style="list-style-type: none"> cyproteron 			
	5. gonadoreline-agonisten <ul style="list-style-type: none"> gosereline 			
4. plantenmiddelen (alkaloïden en andere) <ul style="list-style-type: none"> paclitaxel, docetaxel vincristine, vinblastine etoposide irinotecan 	6. somatostatine-analoga <ul style="list-style-type: none"> octreotide 			