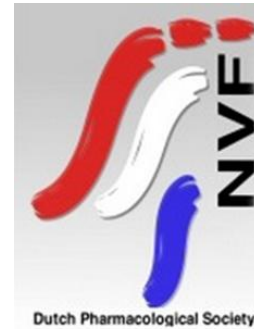




Landelijke Eindtoets **FARMACOTHERAPIE**

Nederlandse Vereniging voor

KLINISCHE FARMACOLOGIE
en Biofarmacie



Farmacotherapie Reader

Versie juni

2026

Radboudumc



VUmc



Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



LU
MC Leids Universitair
Medisch Centrum

CONTENTS

Auteurs	4
Inleiding	5
Overzicht aanpassingen farmacotherapie reader	6
A. Pijnmedicatie.....	12
A. Niet-opioïden.....	13
A.1. Paracetamol.....	13
A.2. Prostaglandinesynthetaseremmers	14
B. Opioïden	16
B.1. Krachtige Opioïden (μ -agonisten)	16
B.2. Tramadol.....	19
B. Antistolling	20
A. Anticoagulantia	22
A.1. trombocytenaggregatieremmers	22
A.2. vitamine K-antagonisten / coumarinederivaten	25
A.3. Heparines.....	27
A.4. directe orale anticoagulantia (DOACs)	29
C. Cardiovasculaire middelen.....	32
A. Diuretica	33
B. Sympathicolytica	36
β -receptorblokkerende sympathicolytica.....	36
Alfa-blokkerende sympathicolytica.....	36
C. Calcium-antagonisten.....	37
D. RAS-remmers.....	38
D.1. ACE-remmers.....	39
D.2. Angiotensine II (AT_1)-antagonisten	41
E. Hartglycosiden (digoxine)	41
F. Nitraten.....	42
D Antidiabetica	44
A. Orale bloedglucose verlagende middelen	44
A.1. Metformine	44
A.2. Sulfonylureumderivaten	45
A.3. SGLT2-remmers.....	46
B. Insuline	47
E. Antidepressiva	50
E.1. Antidepressiva	50

E.2. Lithium.....	53
F. Benzodiazepines	55
G. Antibiotica	58
A. β -Lactam-antibiotica	59
A.1. Penicillinen.....	59
A.2. Cefalosporinen.....	60
A.3. Carbapenem.....	61
B. Tetracyclinen	61
C. Aminoglycosiden	62
D. Macroliden.....	63
E. Sulfonamiden/trimethoprim	63
F. Chinolonen.....	64
G. Middelen bij urineweginfecties	65
H. Middelen bij anaerobe infecties	65
I. Aanwijzingen voor het maken van een keuze	66
H. Farmacokinetiek.....	67
Therapeutische breedte	67
I. Geneesmiddelenallergie.....	72
A. Anafylaxie	72
Frequent verantwoordelijke geneesmiddelen	72
Risicofactoren	72
Maatregelen ter preventie.....	72
Behandeling anafylactische/anafylactoïde reactie.....	72
Anafylactische reactie vs. Anafylactoïde reactie.....	73
B. Trombocytopenie / hemolytische anemie	74
1. Heparine geïnduceerde trombopenie (HIT).....	74
2. Hemolytische anemie geassocieerd met geneesmiddelengebruik.....	75
C. Huidreacties.....	75
Maculopapuleuze eruptie	75
Urticaria	76
Syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en Toxische epidermale necrolyse (TEN).....	77
J. Wet- en regelgeving	79
A. Recepten schrijven.....	79
B. Verkeersdeelname na medicatie	81
K. Goed geneesmiddelgebruik	84
A. Farmacotherapeutisch plan: WHO 6-step	84

B. Oude of nieuwe middelen?.....	85
C. Generieke substitutie	86
D. Overdracht en logistiek.....	86
E. Levensloop en kinetiek.....	87
F. Duurzaam geneesmiddelengebruik.....	89
G. Informatiebronnen	89
L. Zwangerschap en lactatie	91
Overige geneesmiddelen	95
Interessante websites	97
Wilt u met de inhoud van deze reader oefenen?.....	97

AUTEURS

Prof. Dr. C. Kramers	RadboudUMC
Dr. Ben Janssen	Maastricht UMC
Lisanne Janssen	RadboudUMC
Myrthe Verhees	RadboudUMC
Annelore Markus	RadboudUMC
Martine de Greeff	RadboudUMC
Laure Hooijkaas	RadboudUMC

MET DANK AAN

J. Tichelaar	Amsterdam UMC (VU)
G.J. Dumont	Amsterdam UMC (AMC)
F. van Rosse	Erasmus UMC
J. van Smeden	CHDR
L.E.J. Peeters	Erasmus UMC
M.H.M. Hessel	LUMC
R. Atiqi	UMCG
R. Pandit	UMC Utrecht
W. Knol	UMC Utrecht
J. Kropff	UMC Utrecht
H.A.B. Goossens	Maastricht UMC+
F.E.F. Hogenhuis	Maastricht UMC+

ILLUSTRATIES

F. van Meurs	CHDR
--------------	------

INLEIDING

Deze reader is ontwikkeld in het kader van de leerlijn Farmacotherapie en is gebaseerd op de eindtermen geformuleerd voor de Farmacotherapie Eindtoets. De eindtermen betreffen actieve kennis die een arts zou moeten hebben om zelfstandig veilig medicijnen voor te kunnen schrijven.

De farmacotherapie eindtoets bestaat zowel uit toetsvragen met kennis die *direct* uit de eindtermen en de reader komen, als uit toetsvragen waarop de antwoorden met behulp van kennis uit de eindtermen en reader *beredeneerd* kunnen worden.

De reader bevat informatie over de algemene eindtermen (basale farmacokinetiek, wet- en regelgeving, geneesmiddelenallergie, goed geneesmiddelengebruik en zwangerschap en lactatie). In deze hoofdstukken wordt de algemene kennis samengevat die een arts nodig heeft om geneesmiddelen te kunnen voorschrijven.

Daarnaast bevat de reader informatie over het veilig voorschrijven van verschillende grote groepen geneesmiddelen (pijnstilling, antistolling, cardiovasculaire middelen, antidiabetica, antidepressiva, benzodiazepines). Om deze geneesmiddelen veilig te kunnen voorschrijven dient een arts over kennis te beschikken betreffende de indicaties, bijwerkingen die tot schade leiden, de patiëntfactoren en comediatie die deze schade in de hand werken en de maatregelen die genomen dienen te worden als deze schade optreedt. Voor een beter begrip over het werkingsmechanisme van de verschillende geneesmiddelen wordt in sommige hoofdstukken ook ingegaan op pathofysiologie van de aandoening(en). Verder is een hoofdstuk gewijd aan antibiotica, zodat binnen deze groep veelgebruikte geneesmiddelen een veilige keus gemaakt kan worden op basis van werkingsmechanisme, interacties en bijwerkingen.

In de blauwe blokken staan voor uw gemak de belangrijkste zaken uitgelicht. Deze blokken dienen als handige samenvatting en bevatten NIET alle stof die bekend wordt verondersteld.

Alle illustraties zijn eigendom van TRC Pharmacology, CHDR, Leiden. De tekst in de afbeeldingen is conform de TRC website in de Engelse taal. Afbeeldingen mogen met verwijzing naar trc-p.nl gebruikt worden voor onderwijs doeleinden.

Mocht u aanvullingen hebben op de reader of suggesties voor verbetering, dan kunt u deze doorgeven door te mailen naar kees.kramers@radboudumc.nl.

OVERZICHT AANPASSINGEN FARMACOTHERAPIE READER

In het onderstaande overzicht zijn alle hoofdstukken (en subhoofdstukken) weergegeven die in de meest recente reader (juni 2026) zijn aangepast ten opzichte van de vorige versie van de farmacotherapie reader (april 2026). Belangrijk; de meest recente versie van de farmacotherapie reader wordt getoetst.

Aangepast:

Hoofdstuk C Cardiovasculaire middelen

- B. Sympatholytica en D. RAS-remmers → toegevoegd dat het gebruik van β -blokkers, ACE-remmers of AT₁-antagonisten de prognose van hartfalen verbetert.

Hoofdstuk L Zwangerschap en lactatie

- 2. Classificatie geneesmiddelen bij de zwangerschap (Moeders van morgen – Lareb) → te kennen geneesmiddelen (blauwe blok) → 'heparine, LMWH's, NSAID's, opioïden'.

April 2026

Aangepast:

Inleiding

- "Deze blokken ... wordt verondersteld." toegevoegd.

Hoofdstuk A Pijnmedicatie

- Tabel 1 -> Tramadol → Achtergrondinformatie
- A.2. Prostaglandinesynthetaseremmers → Gastro-intestinale bijwerkingen en Aanbeveling
- B. Opioïden → B.1. Krachtige opioïden → 1. Eigenschappen geneesmiddelen → Codeïne
- B. Opioïden → B.2. Tramadol

Hoofdstuk B Antistolling

- A. Anticoagulantia → A.1. Trombocytenaggregatieremmers → 2. Indicaties → Ticagrelor → "N.B. ticagrelor ... coronair lijden." toegevoegd.
- A. Anticoagulantia → A.4. Directe orale anticoagulantia (DOACs) → 3. Bijwerkingen → Het risico ... afwijkende INR." toegevoegd.
- A. Anticoagulantia → A.4. Directe orale anticoagulantia (DOACs) → 4. Interacties
- Te kennen geneesmiddelen (blauwe blok) → 'rifampicine' en 'fenytoïne' toegevoegd.

Hoofdstuk C Cardiovasculaire middelen

- A. Diuretica → 2. Eigenschappen geneesmiddelen → Thiazidediuretica → "bij kortademigheid en oedeem" verwijderd. "Thiaziden hebben ...lisdiureticum geïndiceerd." toegevoegd.
- Te kennen geneesmiddelen (blauwe blok) → 'amiloride' toegevoegd.

Hoofdstuk E Antidepressiva

- Te kennen geneesmiddelen (blauwe blok) → "Interactie met: Sint-janskruid." toegevoegd.

Hoofdstuk F Benzodiazepines

- 4. Maatregelen ter preventie van bijwerkingen → "Vuistregel: er ... geregistreerde indicatie." toegevoegd.

Hoofdstuk G Antibiotica

- A. β -Lactam-antibiotica → A.1. Penicillinen → 2. Bijwerkingen → "(ziekte van ... Epstein-Barr-Virus (EBV))" toegevoegd.
- F. Chinolonen → blauwe blok + normale tekst → "Van de ... calcium plaats." toegevoegd.
- Te kennen geneesmiddelen (blauwe blok) → "Interactie met: simvastatine, atorvastatine." toegevoegd.

Hoofdstuk H Farmacokinetiek

- 3. Metabolisme → Enzymen-inhibitors → "Azolen zijn ... en miconazol." toegevoegd.

Hoofdstuk J Wet- en regelgeving

- A. Recepten schrijven → 3. Opiumwetmiddelen → Dit onderdeel is herschreven en er is een nieuw voorbeeld toegevoegd.
- A. Recepten schrijven → 4. Off-label gebruik → Dit is een nieuw onderdeel.

Hoofdstuk K Goed geneesmiddelgebruik

- E. Levensloop en kinetiek → Dit is een nieuw onderdeel.
- G. Informatiebronnen → "Het Nederlandse ... bij kinderen." toegevoegd.

Hoofdstuk L Zwangerschap en lactatie

- 1. Geneesmiddelen tijdens zwangerschap → blauwe blok → "De student ... opiaten, anti-stolling." toegevoegd en "De vermelding ... van Lareb." verwijderd.
- 2. Classificatie geneesmiddelen bij de zwangerschap (Moeders van Morgen – Lareb) → blauwe blok → "De student ... opiaten, antistolling." toegevoegd en "De vermelding ... van Lareb." verwijderd.
- 2. Classificatie geneesmiddelen bij de zwangerschap (Moeders van Morgen – Lareb) → 'Heparine en laagmoleculairgewicht heparinen (LMWH)', 'NSAID's' en 'Opioiden' → Deze alinea's zijn toegevoegd.
- 3. Geneesmiddelen en lactatie → blauwe blok → "De student ... en opioïden." toegevoegd.
- 3. Geneesmiddelen en lactatie → 'NSAID's' en 'Opioiden' → Deze alinea's zijn toegevoegd.

Hoofdstuk Overige geneesmiddelen

- Antistolling → Interactie met → fenytoïne en rifampacine toegevoegd.
- Antidepressiva → Interactie met → Sint-janskruid toegevoegd.
- Antibiotica → Interactie met → simvastatine en atorvastatine toegevoegd.

Interessante websites → Wilt u met de inhoud van deze reader oefenen? → Hier is de informatie over de app 'Battle of the Meds' verwijderd omdat deze app niet meer beschikbaar is.

Hieronder vindt u de alle wijzigingen die in de afgelopen versies van de farmacotherapie reader zijn doorgevoerd. De wijzigingen zijn gemaakt ten opzichte van de reader ervoor.

Voorbeeld: de wijzigingen vermeld onder 'Januari 2025' betreffen die dingen die veranderd zijn in de reader van Januari 2025 ten opzichte van de reader van Maart 2024.

November 2025

Aangepast:

Hoofdstuk A Pijnmedicatie

- B.1 Krachtige Opioïden → .2 Bijwerkingen → Ademdepressie → deze alinea is herschreven.

Hoofdstuk C cardiovasculaire middelen

- Te kennen geneesmiddelen → 'bisoprolol' toegevoegd.

Hoofdstuk F Benzodiazepines

- 2. Indicaties → "Hoewel oxazepam een vergelijkbare halfwaardetijd heeft als temazepam, werkt temazepam sneller door een sneller absorptie. Daarom heeft temazepam de voorkeur over oxazepam bij slaapproblemen." toegevoegd.
- 2. Indicaties → "Diazepam kan tevens rectaal worden toegebracht." verwijderd en "Als er ... van convulsies." toegevoegd.

Hoofdstuk G Antibiotica

- "Voor een ... te begrijpen." en Figuur 19 verwijderd.
- 1. Bacteriën → ", zowel bij de Gram-positieve als de Gram-negatieve bacteriën." toegevoegd en "Onderstaand figuur geeft een overzicht van de belangrijkste bacteriële pathogenen." verwijderd.
- A. β -Lactam-antibiotica → 1. *Werkingsmechanisme* → Deze alinea is volledig verwijderd.
 - A.1. Penicillinen → 1. *Indicaties* → De zin "Bij MRSA ... werkzaam is." is herschreven.
- B. Tetracyclinen → "remmen de eiwitsynthese" verwijderd.
 - 2. *Interacties* → Calcium is verwijderd als interactie.
- C. Aminoglycosiden → "Aminoglycosiden interfereren ... bactericide werking." verwijderd.
- D. Macroliden → "remmen de eiwitsynthese van bacteriën en" en "remmen de eiwitsynthese (Fig. 19). Ze" verwijderd.
- E. Sulfonamiden/trimethoprim → 1. *Werkingsmechanisme* → alinea en figuur volledig verwijderd.

Hoofdstuk J Wet- en regelgeving

- A Recepten schrijven → blauwe vak → "De student ... lijst staan." toegevoegd.
- B Verkeersdeelname na medicatie → blauwe vak → "Voor de ... van rijveiligheid." verwijderd en "De vermelding ... risicomedicatie behoren." toegevoegd.

Hoofdstuk K Goed geneesmiddelengebruik

- E. Informatiebronnen is nu F. Informatiebronnen
- E. Duurzaam geneesmiddelengebruik "Bij het ...medicijnverspilling voorkomen." toegevoegd.

Hoofdstuk L Zwangerschap en lactatie

- 'Teratologie Informatie Service' vervangen door 'Moeders van Morgen'
- 1. Geneesmiddelen tijdens zwangerschap → blauwe vak → "De vermelding ... van Lareb." toegevoegd.
- 2. Classificatie geneesmiddelen bij de zwangerschap → blauwe vak → '(bijvoorbeeld ciprofloxacin)' verwijderd en "De vermelding ... van Lareb." toegevoegd.

Overige geneesmiddelen: de lijst geactualiseerd op basis van de blauwe vakken met te kennen geneesmiddelen aan het einde van elk hoofdstuk.

Februari 2025

Aangepast:

Hoofdstuk F Benzodiazepines → 4. Maatregelen ter preventie → de zin "In geval van afhankelijkheid of bij gebruik van meer dan de maximaal toegestane dosis"

Hoofdstuk I Geneesmiddelenallergie

- Anafylaxie → Kopje 'Behandeling anafylactische reactie met belemmerde luchtweg' verwijderd uit de reader.
- Anafylaxie → Anafylactoïde reactie → "*Hetzelfde kan plaatsvinden.. directe complementactivatie optreden*" en "*Daarnaast speelt .. een rol*" bijgevoegd.

Januari 2025

Aangepast:

Hoofdstuk B. Antistolling → A. Anticoagulantia → Dipyrimidol hoeft niet meer als eindterm gekend te worden.

Hoofdstuk E. Informatiebronnen → Oude link "<https://www.lareb.nl/Teratologie/Naslagwerk-GZBLAREB>" vervangen voor nieuwe link "<https://www.lareb.nl/mvm-kennis/>"

Hoofdstuk G Antibiotica → I. Aanwijzingen voor het maken van een keuze → Bij het blauwe vak toegevoegd "*Extended Spectrum β -Lactamase vormers (ESBL), Vancomycine Resistente Enterococ (VRE) en Meticilline resistente Staphylococcus Aureus (MRSA) zijn multiresistente bacteriën, die alleen nog te behandelen zijn met bijzondere reserve antibiotica en dus niet met de verder in dit hoofdstuk beschreven antibiotica.*"

Hoofdstuk G Antibiotica → A. β -Lactam-antibiotica → A.3. Carbapenem → "*Hoewel Meticilline-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) eveneens tot de multiresistente bacteriën behoort, is meropenem niet effectief tegen deze bacterie.*" Bijgevoegd.

Hoofdstuk L Zwangerschap en Lactatie → In het gehele hoofdstuk 'de Teratologie Informatie Service' vervangen voor 'Moeders van Morgen'. In het blauwe vak bij het classificatiesysteem voor inschatten van risico's per veiligheid de voorbeelden van geneesmiddelen per veiligheid verwijderd.

- 2. Classificatie geneesmiddelen bij zwangerschap (Moeders van Morgen- Lareb) bij meest veilig 'metformine' bijgevoegd. Bij mogelijk risico 'bijvoorbeeld metoprolol' bijgevoegd.
- 2. Classificatie geneesmiddelen bij de zwangerschap (Moeders van morgen-Lareb) → "Het is van belang .. herclassificatie kunnen leiden." Bijgevoegd.
 - Onder het kopje 'risico op aangeboren afwijkingen' alleen carbamazepine als voorbeeld.
- 4. Classificatie geneesmiddelen en lactatie (Moeders van Morgen -Lareb) per veiligheidsclassificatie voorbeelden van geneesmiddelen verwijderd. Bij mogelijk risico 'oxazepam en diazepam bij langdurig gebruik' bijgevoegd. Bij risico, stoppen 'oxycodon' bijgevoegd.
- 4. Classificatie geneesmiddelen en lactatie (Moeders van Morgen- Lareb) "Voor middelen met...richtlijn wordt gehanteerd" bijgevoegd.
 - Onder het kopje 'meest veilig' alleen paracetamol als voorbeeld.

Maart 2024

Aangepast:

- Hoofdstuk I Geneesmiddelen allergie
 - → Anafylaxie → Behandeling anafylactische/anafylactoïde reactie → Toegevoegd: 'Indien er sprake is van een ernstige anafylactische/anafylactoïde reactie (circulatoire problemen, bronchospasme, luchtwegproblemen door oedeem in de epiglottis regio) wordt adrenaline toegediend. Bij een milde reactie worden slechts antihistaminica en corticosteroiden gegeven.
- Hoofdstuk F Benzodiazepines
 - → Werking en farmacokinetiek → blauwe vak → 'Temazepam en oxazepam zijn beide metabolieten van diazepam' toegevoegd.
- Hoofdstuk G Antibiotica
 - --> Antibiotica groepen
 - Groep A β-lactam-antibiotica --> A.1. Penicillinen: 'flucloxacilline, piperacilline, piperacilline-tazobactam' toegevoegd. A.2. 'Cefalosporinen: cefazoline, cefuroxime' toegevoegd.
 - Groep D Macroliden --> 'claritromycine' toegevoegd.
 - Groep G Middelen bij UWI --> 'trimethoprim, wat vaak als combinatiepreparaat co-trimoxazol wordt ingenomen' toegevoegd.
 - 'zowel bij de gram positieve als gram-negatieve bacteriën' toegevoegd.
 - A.1. Penicillinen --> aan breed spectrumpenicillinen 'amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam' toegevoegd.
 - A.1. Penicillinen --> 1. indicaties --> 'flucloxacilline is het middel van eerste keus' toegevoegd. 'MRSA zorgt voor aan aangrijpingspuntverandering waardoor flucloxacilline niet meer werkzaam is' toegevoegd.
 - A.2. Cefalosporinen --> 3e generatie --> 'Ceftriaxon is effectief tegen gram-positieve en -negatieve bacteriën' is toegevoegd.
 - B. Tetracyclinen --> 'Tetracyclinen zijn vooral werkzaam tegen gram-positieve bacteriën en intracellulaire micro-organismen' toegevoegd

- D. Macroliden --> In het blauwe vak voorbeelden van atypische verwekkers (Legionella, Chlamydia etc.) toegevoegd.
- E. Sulfonamiden/trimethoprim --> 2. interacties --> 'Trimethoprim en triamteren remmen natriumkanalen, wat hyperkaliëmie kan veroorzaken, vooral bij gelijktijdige behandeling met renine-angiotensine-aldosteronremmers.' en in tabel 20 een rij met trimethoprim toegevoegd.
- H. Middelen bij anaerobe infecties --> 'Metronidazol wordt vaak gecombineerd met andere antibiotica om ook aërobe bacteriën te dekken, omdat het vaak gaat om menginfecties' toegevoegd.
- I Aanwijzingen voor het maken van een keuze --> 'Het gekozen antibioticum moet een zo smal mogelijk spectrum hebben om de inductie van resistentie bij bacteriën elders in het lichaam zo veel mogelijk te beperken' toegevoegd. In het blauwe vak de volgende geneesmiddelen toegevoegd: 'piperacilline, piperacilline-tazobactam; cefalozine, cefuroxim, ceftazidime, claritromycine'

A. PIJNMEDICATIE

Bij ziekteprocessen is weefselbeschadiging de oorzaak van de pijn. Door weefselbeschadiging komen stoffen vrij die de nociceptoren direct of indirect prikkelen: histamine, serotonine en bradykinine werken stimulerend op de nociceptoren, prostaglandinen verhogen de gevoeligheid van sensorische zenuwuiteinden voor deze stoffen.

Analgetica worden in verschillende groepen ingedeeld. De indeling die hier wordt aangehouden is:

- A. Niet-opioiden:
 - A.1. Paracetamol
 - A.2. Prostaglandinesynthetaseremmers
- B. Opioïden

Tabel 1 Medicamenteuze behandeling acute nociceptieve pijn bij volwassenen (WHO pijnladder) ¹

	Medicatie	Dosering	Achtergrondinformatie
Stap 1: Paracetamol	Paracetamol tablet	3-4 dd 500-1000 mg (gedurende max. 1 maand)	Paracetamol heeft een breed veiligheidsprofiel en er is ruime ervaring met het gebruik hiervan. Bij gebruik van paracetamol > dan 1 maand of bij levercirrose moet de dosering worden aangepast. Deze doseringen vallen buiten de te kennen leerstof.
Stap 2: NSAID (i.c.m. paracetamol)	Naproxen (tablet, zetpil)	2 dd 250-500 mg	
	Ibuprofen (tablet)	3-4 dd 400-600 mg	
	Diclofenac (tablet)	2-3 dd 25-50 mg	
Stap 3: Zwakwerkend opioïd	Tramadol (tablet)	1-2 dd 50 mg, zo nodig elke 3-5 dagen verhogen tot max. 1-4 dd 100 mg	Tramadol zorgt slechts in geringe mate voor afname van pijn, maar kent veel bijwerkingen (vooral misselijkheid, duizeligheid en obstipatie). Daarom is het advies om deze stap bij nieuwe patiënten over te slaan. Bij patiënten die al succesvol ingesteld zijn, kan tramadol gecontinueerd worden.
Stap 4: Sterkwerkend opioïd	Morfine (tablet MGA)	Start met 2 dd 10-30 mg (> 70 jaar of < 50 kg: 2 dd 10 mg)	Een middel uit stap 4 wordt over het algemeen gecombineerd met een middel uit stap 1/2 vanwege de verschillende aangrijpingspunten in het pijnmechanisme. Morfine: geef de laagst mogelijke effectieve dosis, de maximale dosering wordt bepaald door gewicht, leeftijd en de eventueel optredende bijwerkingen.

¹ NHG. Farmacotherapeutische richtlijn pijnbestrijding.

	Fentanyl (pleister)	Start met 12 microg/uur, na 3 dagen pleister vervangen	Fentanyl: wordt gegeven bij patiënten met een stabiele opioïdbehoefte en slikproblemen/braken. Het nadeel van de fentanylpleister is de trage inwerktreding. Als de pijnstilling onvoldoende is of de bijwerkingen onacceptabel zijn, is het zinvol om van morfinepreparaat te wisselen: 'opioïdrotatie'.
Stap 5: Sterkwerkend opioïd subcutaan of intraveneus	Medicatie	Dosering	Achtergrond informatie
	Bijbehorende medicatie valt buiten de te kennen leerstof		

A. Niet-opioïden

A.1. Paracetamol

[Paracetamol](#) heeft een analgetische en antipyretische werking, maar geen anti-inflammatoire werking. Het exacte werkingsmechanisme is nog niet opgehelderd.

1. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerking van paracetamol is leverbeschadiging. Dit treedt op bij een dosis van meer dan 150 mg/kg per dag. Risicofactoren voor het ontwikkelen van leverbeschadiging zijn pre-existente leverbeschadiging, alcoholisme en een slechte voedingstoestand. N-acetylcysteïne is geïndiceerd bij paracetamolintoxicatie.

Paracetamol veroorzaakt in de gebruikelijke pijnstillende dosering (3-4 x daags 1000 mg) weinig bijwerkingen. Leverbeschadiging treedt op indien de paracetamoldosis de metabole verwerkingscapaciteit overbelast (>150 mg/kg per dag). Er moet lager gedoseerd worden indien er sprake is van alcoholisme, leverfalen of een slechte voedingstoestand. In deze situaties is de maximale dosis 2 g per dag.

Er zijn een aantal patiëntgebonden risicofactoren die van invloed zijn op het ontwikkelen van leverbeschadiging bij het gebruik van paracetamol. Die zijn als volgt:

Alcoholisme

Bij deze patiënten zijn enzymen geïnduceerd (CYP 2E1) die paracetamol omzetten in een gevaarlijke metaboliet (NAPQI) die leverbeschadiging geeft. Onder normale omstandigheden wordt NAPQI snel geconjugeerd door glutathion. Wanneer de hoeveelheid NAPQI de bindingscapaciteit van glutathion overtreft, leidt dit tot beschadiging van de levercellen.

Leverfalen

Bestaande leverziekte leidt tot een verhoogde vorming van hepatotoxische metabolieten.

Slechte voedingstoestand

Mensen met een slechte voedingstoestand hebben minder glutathion in de lever. Glutathion is een antioxidant die zorgt voor de conjugatie van gevaarlijke metabolieten (NAPQI).

A.2. Prostaglandinesynthetaseremmers

Het werkingsmechanisme van NSAID's berust op remming van de prostaglandinesynthese door remming van het enzym cyclo-oxygenase (COX), waardoor ze een pijnstillende, koortswerende en ontstekingsremmende werking hebben. Dit werkingsmechanisme is ook verantwoordelijk voor de bijwerkingen van deze groep geneesmiddelen. Voorbeelden van klassieke NSAID's zijn: ibuprofen, naproxen en diclofenac. Daarnaast zijn er selectieve COX-2 remmers, zoals celecoxib.

[Prostaglandinesynthetaseremmers](#), ook wel bekend als NSAID's (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) hebben naast een analgetische werking, eveneens een antipyretisch en anti-inflammatoir effect.

1. Pathofysiologie

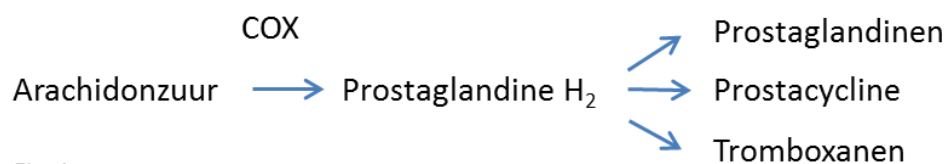


Fig. 1

Figuur 1

Cyclo-oxygenase (COX) is het centrale enzym in de prostaglandinesynthese (Fig. 1).

Van cyclo-oxygenase (COX) bestaan meerdere isovormen: de belangrijkste zijn COX-1 en COX-2.

COX-1 speelt een rol bij de productie van prostaglandinen voor weefselhomeostase: autoregulatie voor het onderhouden van renale perfusie, gastroprotectie en trombocytenaggregatie.

COX-2 speelt een rol bij de autoregulatie voor renale perfusie, inflammatie, ovulatie, sluiting van de ductus Botalli in neonaten en diverse functies van het CZS (koortsinductie, pijnwaarneming en cognitieve functies). NSAID's remmen zowel COX-1 als COX-2.

Meer selectieve COX-2-remmers (zoals celecoxib) geven minder gastro-intestinale bijwerkingen.

Rofecoxib (een hoog selectieve COX-2 remmer) is van de markt gehaald in verband met ernstige cardiovasculaire bijwerkingen die tot sterfte leiden.

2. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van NSAID's zijn: ulcus pepticum, nierfalen, trombocytopenie en verergering van hartfalen door water en zout retentie. Risicofactoren voor het ontwikkelen van een ulcus pepticum bij het gebruik van NSAID's zijn: een ulcus in de voorgeschiedenis, reumatoïde artritis, hartfalen en diabetes mellitus. Risicofactoren voor het ontwikkelen van nierfalen bij het gebruik van NSAID's zijn: hartfalen, dehydratie, sepsis en pre-existent nierfalen. Ter preventie van een ulcus pepticum worden protonpompremmers (PPI) gebruikt.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn maagdarfstoornissen, gevolgd door nierfunctiestoornissen en cardiovasculaire bijwerkingen. Door remming van de trombocytenaggregatie kan de bloedingsijd toenemen. Met uitzondering van acetylsalicylzuur is dit effect reversibel, dosisafhankelijk en kortdurend.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Door remming van de productie van prostaglandinen wordt de beschermende functie op het maagslijmvlies verminderd. Er is meer kans op gastro-intestinale complicaties (zoals bloedend ulcus en maagperforatie) bij patiënten boven de 60-70 jaar en bij patiënten met een ulcus in de voorgeschiedenis. Dit is ook het geval bij combinatie met het gebruik van corticosteroiden, SSRI's, anticoagulantia spironolacton of met een comorbiditeit zoals diabetes of hartfalen is de kans op gastro-intes-

tinale complicaties verhoogd. Voor deze patiëntengroepen zijn beschermende maatregelen geïndiceerd. Bij patiënten met ten minste één risicofactor gaat de voorkeur uit naar het preventief toevoegen van een protonpompremmer zoals omeprazol.

Aanbeveling

Geef altijd een PPI aan patiënten met:

- Een voorgeschiedenis met een ulcus of complicaties daarvan;
- Een leeftijd van 70 jaar of ouder.

Geef ook een PPI als er sprake is van 2 of meer van de volgende factoren:

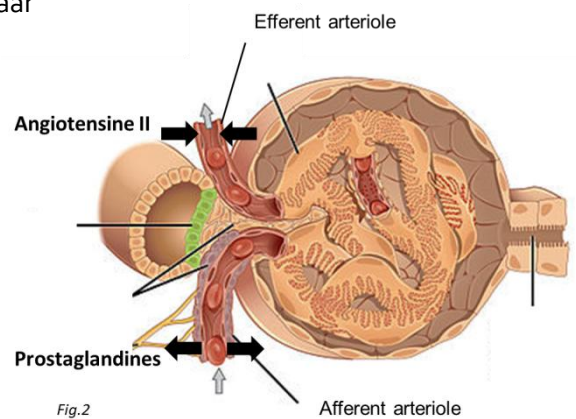
- Leeftijd 60-70 jaar;
- Ernstige invaliderende reumatoïde artritis;
- Hartfalen;
- Diabetes;
- Hoge doseringen van een NSAID;
- Gebruik van co-medicaties (elke groep telt als 1 factor):
 - Antistollingsmedicatie
 - Systemisch corticosteroid
 - SSRI
 - Spironolacton

Renale bijwerkingen

Onder normale omstandigheden is de nierdoorbloeding in geringe mate afhankelijk van de prostaglandineproductie. Vermindering van het effectief circulerend volume geeft verminderde doorbloeding van de nier. Prostaglandines zorgen voor dilatatie van de afferente nierarteriole, waardoor de nierdoorbloeding bij daling van het circulerend volume constant blijft (Fig. 2). Bij toediening van een prostaglandinesynthetaseremmer wordt dit compensatiemechanisme geremd, wat niet alleen resulteert in verminderde nierdoorbloeding en vochtretentie, maar zelfs kan leiden tot een acute nierinsufficiëntie.

De nier wordt meer prostaglandine-afhankelijk in situaties waarin er weinig druk op de nier staat: bij een lage intraglomerulaire druk. Deze is afhankelijk van de systemische bloeddruk en de vaattonus pre en post-glomerulair. De volgende situaties geven een hoger risico om nierinsufficiëntie te ontwikkelen onder NSAID's:

- Verminderd circulerend volume: hartfalen, dehydratie, sepsis.
- RAS-remmers (Fig. 2)
- Pre-existent nierfalen (MDRD < 30).



Figuur 2

NSAID's kunnen bij deze patiënten dus nierinsufficiëntie geven. Dit veroorzaakt elektrolytstoornissen (vooral een verhoogd kalium) en bij gebruik van renaal geklaarde comedicaatie met een smalle therapeutische index (bijvoorbeeld sotalol, digoxine, lithium, nitrofurantoinë en metformine) kans op een geneesmiddelenintoxicatie. Let op: acetylsalicylzuur geeft in lage dosis (80mg) géén nierfunctieverlies.

Cardiovasculaire bijwerkingen

NSAID's zorgen voor water- en zoutretentie, waardoor onder andere perifeer oedeem ontstaat. Bij patiënten met hartfalen moet het gebruik van NSAID's worden vermeden in verband met de kans

op toename van links of rechts decompensatio cordis. Daarnaast kunnen NSAID's door water en zout retentie aanleiding geven tot hypertensie.

4. Interacties

Bij het gebruik van coumarines, trombocytenuitremmers, steroïden of SSRI's in combinatie met NSAID's is er een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen. NSAID's in combinatie met RAS-remmers of diuretica geven een verhoogd risico op hartfalen (door zoutretentie) en nierfalen. Deze interacties moeten vermeden worden.

Tabel 2 Interacties

Bijwerking	Interactie met medicatie
<u>Gastro-intestinale bijwerkingen</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Coumarines • Trombocytenuitremmers • SSRI's (verminderde werking trombocyten) • Corticosteroiden (geven additioneel ulcerogeen effect)
<u>Nierfalen</u>	<ul style="list-style-type: none"> • RAS-remmers (vooral bij een gestoorde nierfunctie of bij volumedepletie kan door de combinatie met RAAS-remmers de nierfunctie verder achteruitgaan en is er een risico op hyperkaliëmie) • Diuretica (dit leidt tot een lager effectief circulerend volume, waardoor de nierdoorbloeding meer afhankelijk wordt van de prostaglandinesynthese)
<u>Hypertensie</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Antihypertensiva (verminderd effect (o.a. door zoutretentie) bij gelijktijdig NSAID gebruik)

B. Opioiden

B.1. Krachtige Opioiden (μ -agonisten)

Opiaten binden aan opioïd-receptoren, waardoor afhankelijk van welke receptoren bezet worden (μ , κ , δ) de volgende effecten optreden: analgesie, ademdepressie, miosis, obstipatie, euforie, dysforie, sedatie en afhankelijkheid. Het werkingsmechanisme is dus ook verantwoordelijk voor de bijwerkingen van deze groep geneesmiddelen. Naloxon is een competitieve antagonist voor alle opiaatreceptoren, waardoor het gebruikt kan worden om bijwerkingen als gevolg van morfine-agonisten te couperen. Fentanyl, dat een aanzienlijk sterker analgetisch effect heeft dan morfine, is beschikbaar in nasale, transdermale en buccale toedieningsvormen. Tramadol heeft een zwak analgetisch effect, tegenover relatief veel bijwerkingen (duizeligheid, delier en misselijkheid). Tramadol heeft tevens een remmende werking op de heropname van noradrenaline en serotonine. Codeïne is voor zijn werkzaamheid onder andere afhankelijk van activering door CYP2D6. De activiteit van dit enzym wisselt sterk en daardoor is het effect bij een individuele patiënt niet goed te voorspellen. Alle opiaten kunnen bij afhankelijkheid veroorzaken. Patiënten met een voorgeschiedenis van middelen misbruik (bijvoorbeeld roken, alcohol, cannabis) lopen een groter risico. Het risico is tevens vergroot bij gebruik van snel werkende opiaten (zoals fentanyl neusspray of lolly).

Opioiden oefenen hun effect uit door specifieke receptoren in het centrale zenuwstelsel te bezetten. Er zijn verschillende opioïdreceptoren, de belangrijkste zijn: mu (μ) en kappa (κ). Beide receptoren hebben een effect op analgesie. μ -receptoren hebben daarnaast een effect op supraspinale analgesie, ademhalingsdepressie, euforie en fysieke afhankelijkheid.

K-receptoren hebben naast analgesie effect op miosis, sedatie, dysforie en psychotomimetische effecten.

1. Eigenschappen geneesmiddelen

Alle [opiaatagonisten](#) activeren de μ -receptor, in een aantal gevallen ook de κ -receptor en soms de δ -receptor. Verschillen worden gevonden in bijwerkingen, snelheid, duur en de sterkte van werking en in optreden van afhankelijkheid.

Codeïne

Codeïne heeft een lage affiniteit voor opioïdreceptoren. Het analgetische effect van codeïne is zwak (een tiende van dat van morfine), terwijl het een sterk obstiperend effect heeft.

Codeïne wordt voor ca. 10% via CYP2D6 omgezet in morfine. Ongeveer 10% van de bevolking heeft te weinig functioneren CYP2D6, met als gevolg een ineffectieve pijnbestrijding. Daarnaast zijn er ook mensen met een verhoogde CYP2D6 activiteit. Zij ontwikkelen juist snel hoge morfine spiegels en kunnen symptomen van een morfine intoxicatie ontwikkelen.

Het gebruik van codeïne wordt afgeraden.

Tramadol

Zie hoofdstuk B.2. Tramadol.

Morfine

Morfine is voor alle receptoren een agonist. De analgetische werking van morfine is voornamelijk toe te schrijven aan de bezetting van de μ -receptoren in het centrale zenuwstelsel.

Fentanyl

Fentanyl heeft een sterk selectieve affiniteit voor de μ -receptor en heeft een analgetisch effect dat aanzienlijk sterker is dan morfine. Door de hoge mate van lipofiliteit is fentanyl geschikt voor transdermale toediening. Er is ook een oromucosale zuigtablet beschikbaar, waarvan 25% procent van de fentanyl wordt geabsorbeerd door het mondslijmvlies en in de circulatie komt. Het wordt vooral gebruikt bij onvoorspelbare acuut optredende doorbraakpijnen/ heftige pijnen.

De kinetiek is verschillend voor de verschillende toedieningswijzen: de nasale toediening kent een T_{max} van 12-20 minuten en een halfwaardetijd van 3 tot 4 uur. Bij transdermale toediening betreft een geregleerde afgifte die effectief wordt na 6 tot 12 uur en gedurende 72 uur fentanyl afgeeft, met een schijnbare $t_{1/2}$ van ongeveer 17 uur.

Oxycodon

Oxycodon kan worden voorgeschreven als kortwerkende variant (OxyNorm®) of als langwerkende variant (tablet met geregleerde afgifte) (OxyContin®).

Naloxon

Dit is een competitieve antagonist voor de opiaatreceptoren.

Individuele patiënten reageren soms beter op het ene opioïd dan op het andere, bijvoorbeeld door verschillen in affiniteit van de verschillende receptoren. Dit geldt zowel voor de pijnstillende werking als voor de bijwerkingen ervan. Bij onvoldoende werking of te veel bijwerkingen kan gekozen worden voor 'opioïdrotatie'. Hierbij wordt het ene opioïd vervangen door een andere. Dit kan zinnig zijn, omdat opioïden op verschillende opioïdreceptoren kunnen aangrijpen of er tolerantie kan optreden voor het effect.

2. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van opiaten zijn: obstipatie, ademdepressie en afhankelijkheid. COPD is een risicofactor voor het ontwikkelen van ademdepressie. Als deze bijwerking optreedt, wordt naloxon gegeven als antidotum. Ter preventie van obstipatie worden standaard laxantia voorgeschreven.

Morfine en andere opioïden hebben naast de sterk analgetische werking een groot aantal andere ongewenste effecten:

Centraal zenuwstelsel

Opiaten kunnen effect hebben op het CZS en zorgen voor een delier, sedatie, remming van ademaling en miosis.

Obstipatie

Opiaten kunnen zorgen voor toename van de tonus van gladde spieren en afname van motiliteit. Dit kan obstipatie, misselijkheid, braken en constrictie van de sfincter van Oddi (galsteenkoliek) als gevolg hebben.

Risicofactoren voor obstipatie zijn bedlegerigheid/immobiliteit, slechte intake van water en voedsel (vezels) en bepaalde medicijnen, zoals ondansetron, tricyclische antidepressiva, verapamil, anticholinerge middelen (zoals oxybutynine) en diuretica. Daarom wordt er bij opiaten standaard een laxans gegeven. Hiervoor zijn middelen met verschillende werkingsmechanismen beschikbaar:

1. Middelen die de feces zacht maken
 - a. Movicolon
 - b. Lactulose: let op: kan krampen uitlokken
 - c. Magnesiumhydroxide: MgOH kent veel interacties, onder andere met tetracycline, digoxine, ijzer, cefuroxim, bisfosfonaten en chinolonen. Raadpleeg het farmacotherapeutisch kompas om het interval tussen inname van MgOH en de eerdergenoemde middelen te bepalen. Cave hypermagnesiëmie bij nierinsufficiëntie.
2. Middelen die de darm prikkelen
 - a. Bisacodyl
3. Geef een klysma bij een fecesprop aan het einde van de darm.

Ademdepressie

Het gebruik van opiaten kan leiden tot een afname van ademfrequentie en -diepte. Bij COPD-patiënten kan dit effect versterkt optreden door bestaande ventilatiebeperkingen als gevolg van alveolaire schade. Zuurstoftoediening is dan belangrijk om hypoxemie te voorkomen. Overmatige zuurstoftoediening kan echter de hypoxische vasoconstrictie, die bij COPD de ventilatie-perfusie mismatch deels corrigeert, opheffen. Hierdoor ontstaat meer shunting en stapelt CO₂ zich op: oxygen-induced hypercapnia. Daarom streeft men bij deze patiënten naar een zuurstofsaturatie van 88–92%.

Huid

Het gebruik van opiaten kan jeuk als bijwerking geven.

Afhankelijkheid

Na langdurig gebruik kunnen tolerantie en afhankelijkheid optreden. Afhankelijkheid heeft zowel een lichamelijk als een psychisch effect. Direct stoppen na langdurig gebruik kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen.

Alle opiaten kunnen bij afhankelijkheid veroorzaken. Patiënten met een voorgeschiedenis van middelen misbruik (bijvoorbeeld roken, alcohol, cannabis) lopen een groter risico. Het risico is tevens vergroot bij gebruik van snelwerkende opiaten (zoals fentanyl neusspray of lolly). Deze snelwerkende preparaten zouden NIET bij pijnen veroorzaakt door een goedaardige aandoening gegeven moeten worden.

Als een opiaat na een operatieve ingreep aan de patiënt mee naar huis gegeven wordt, dan dient dat voor de periode dat de pijn verwacht wordt meegegeven te worden. Als de patiënt daarna nog opiaten nodig heeft, dient gekeken te worden of die het gevolg is van pijn (dan is er blijkbaar iets mis met de genezing na de operatie) of afhankelijkheid of een ander probleem dat leidt tot langer opiaatgebruik.

4. Interacties

Tabel 3 Interacties

Bijwerking	Interactie met medicatie
------------	--------------------------

<u>Obstipatie</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Anticholinergica (oxybutynine) • Antidepressiva • Diuretica • Calciumantagonisten
<u>Ademdepressie</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepines (onderdrukking van het ademcentrum)

Daarnaast kan een actieve metaboliet van morfine (morphine-6-glucuronide) stapelen bij nierfunctiestoornissen. Daarom voorzichtigheid betrachten met dit middel bij patiënten met dit probleem.

B.2. Tramadol

Tramadol is een relatief zwakke agonist met enige selectiviteit voor de μ -receptor en een remmende werking op de heropname van noradrenaline en serotonine. Bij langer gebruik kan afhankelijkheid optreden. Daarom dient behandeling met tramadol kort en intermitterend te zijn.

Het analgetische effect is daarnaast zwak, terwijl er relatief meer bijwerkingen zijn (vooral misselijkheid en duizeligheid). Vooral bij ouderen treden er veel centrale bijwerkingen op. Het gebruik van tramadol wordt daarom zoveel mogelijk vermeden. Kies liever voor een 'low dose opiaat'.

De volgende geneesmiddelen moeten gekend worden: paracetamol, diclofenac, naproxen, ibuprofen, morfine, fentanyl, tramadol, oxycodon, codeïne, naloxon, omeprazol, furosemide, lisinopril, losartan, acenocoumarol, acetylsalicylzuur, paroxetine, oxybutynine, amitriptyline, oxazepam, macrogol, lactulose, fosfaatclysmia.

B. ANTISTOLLING

Voor een beter begrip van de werking van de verschillende antitrombotica is het essentieel om eerst de fysiologie van de bloedstolling te begrijpen.

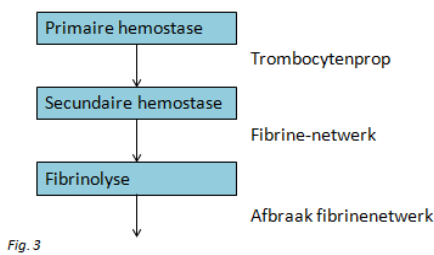


Fig. 3

Figuur 3

1. Fysiologie

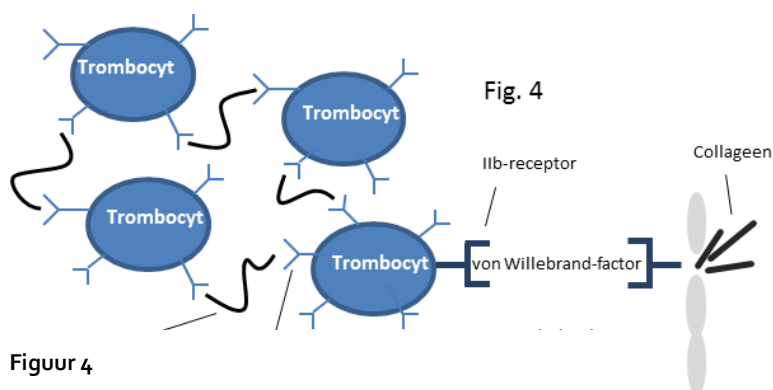
De bloedstolling bestaat achtereenvolgens uit (Fig. 3):

1. Het proces van [primaire hemostase](#)
2. [De vorming van een bloedstolsel](#)
3. Het opruimen van een bloedstolsel, de [fibrinolyse](#)

Overzicht bloedstolling

Fase 1

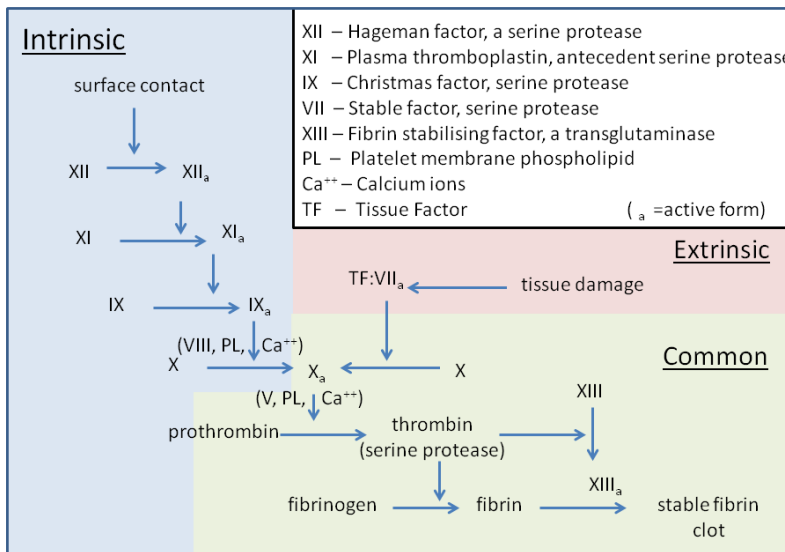
De primaire hemostase (Fig. 4) bestaat uit interactie tussen bloedplaatjes en de (beschadigde) vaatwand (adhesie), klontering van bloedplaatjes aan elkaar (aggregatie) en activatie van bloedplaatjes. Na adhesie van bloedplaatjes aan collageen in de vaatwand (via von Willebrand-factor) treedt activatie van de bloedplaatjes op. Geactiveerde bloedplaatjes storten stollingsbevorderende factoren uit (o.a. tromboxaan A₂, ADP en serotonine) die andere bloedplaatjes kunnen activeren. Ook komt de glycoproteïne IIb/IIIa-receptor aan de oppervlakte: deze receptor kan door binding van fibrinogeen aggregatie met andere bloedplaatjes tot stand brengen.



Figuur 4

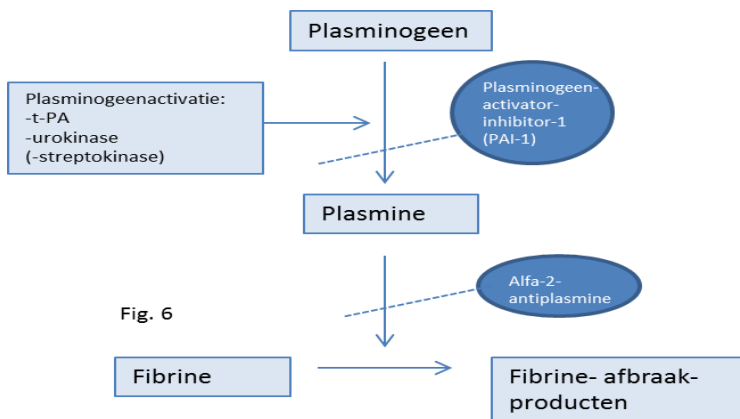
Fase 2

De volgende fase van de bloedstolling is de vorming van het fibrinestolsel (Fig. 5). Fibrinevorming begint als tissue factor (TF, tromboplastine), dat normaal onder de oppervlakte van het endotheel ligt, in aanraking komt met het bloed. Door binding en activatie van stollingsfactoren wordt uiteindelijk fibrinogeen omgezet in fibrine. Vrijwel alle stollingsfactoren worden in de lever geproduceerd en bij de synthese van enkele van deze factoren (II, VII, IX en X) is vitamine K noodzakelijk.



Figuur 5
 Fase 3

Het fibrinolytische systeem zorgt voor het weer verwijderen van bloedstolsels als de normale integriteit van de weefsels is hersteld (Fig. 6). Activatie van plasminogeen tot plasmine vindt plaats door plasminogeenactivatoren. Plasmine is in staat om het onoplosbare fibrine om te zetten in oplosbare fibrineafbraakproducten.



Figuur 6

Pathologische trombose

Pathologische trombose ontstaat op basis van een van de volgende factoren of een combinatie daarvan, zoals die door de Duitse patholoog Virchow werden genoemd (trias van Virchow):

- Een verhoogde stolbaarheid van het bloed
- Een vertraagde bloedstroom
- Een beschadiging van de vaatwand

Uit deze 'trias van Virchow' zijn vele oorzaken van pathologische trombose te begrijpen.

Antitrombotica kunnen op grond van werkingsmechanisme worden onderverdeeld in direct (heparinogroep) en indirect werkende (vitamine K-antagonisten) anticoagulantia en trombocytenuitremmers. Het onderscheid tussen arterieel en veneus trombose is belangrijk voor de farmacologische behandeling.

Arteriële trombose

Arteriële trombose ontstaat door een functionele onderbreking van de endotheellaag. De witte trombi bestaan vooral uit trombocyten met weinig fibrine en weinig erythrocyten. Voorbeelden van arteriële trombose zijn een herseninfarct of een hartinfarct.

Behandeling arteriële trombose

Trombocytenaggregatieremmers: Acetylsalicylzuur, Clopidogrel (Plavix), Dipyridamol (Persantin)

Veneuze trombose

Veneuze trombose wordt meestal veroorzaakt door circulatoire stase, waardoor een hypercoaguleerbare status ontstaat. De rode trombi bestaan vooral uit erythrocyten en fibrine en relatief weinig trombocyten. Voorbeelden van veneuze trombose zijn diep veneuze trombose (DVT) of een longembolie.

Behandeling veneuze trombose

Coumarinederivaten (vitamine K-antagonisten): Acenocoumarol (Sintrom), Fenprocoumon (Marcoumar)

Heparines: Heparine i.v., low dose LMWH, high dose LMWH

Directe Orale Anticoagulantia: dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban

A. Anticoagulantia

Anticoagulantia worden in verschillende groepen ingedeeld:

- A.1. Trombocytenaggregatieremmers
- A.2. Vitamine K-antagonisten/ Coumarinederivaten
- A.3. Heparines
- A.4. Directe Orale Anti Coagulantia (DOACs)

A.1. trombocytenaggregatieremmers

Acetylsalicylzuur remt het enzym cyclo-oxygenase, waardoor de vorming van tromboxaan A_2 afneemt. Dit leidt tot een remming van de primaire hemostase. Clopidogrel is gericht tegen de ADP-receptor op trombocyten. Beide middelen remmen irreversibel de trombocytenfunctie, waardoor het effect van deze middelen ongeveer één week aanhoudt. De duur van het effect komt overeen met de snelheid waarmee de bloedplaatjes worden vernieuwd (ca. 10 dagen). Ticagrelor blokkeert reversibel de P2Y₁₂-receptor op trombocyten. De duur van het effect is afhankelijk van de $t_{1/2}$ en is maar kort.

De trombocytenaggregatieremmers (TAR) kunnen via verschillende aangrijpingspunten interfereren met de trombocytenaggregatie en op deze manier de vorming en groei van trombi tegengaan. De adhesie van trombocyten aan subendothelische structuren leidt tot hun activering. Bij de activering van trombocyten komen onder andere serotonine, ADP en tromboxaan A_2 vrij. Tromboxaan A_2 werkt bij beschadigd endotheel vasoconstrictief en stimuleert de trombocytenaggregatie (Fig. 4).

1. Eigenschappen geneesmiddelen

Acetylsalicylzuur (ASA)

De trombocytenaggregatieremmende werking van acetylsalicylzuur is gerelateerd aan de remming van de vorming van het prostaglandine tromboxaan A_2 in de trombocyt door irreversibele remming van het hiervoor benodigde cyclo-oxygenase (Fig. 4). Het effect van acetylsalicylzuur op de kernloze bloedplaatjes is gelijk aan de levensduur van de trombocyt (ca. 10 dagen).

Clopidogrel²

Clopidogrel remt de plaatjesaggregatie door specifieke, irreversibele blokkade van de adenosinedifosfaat (ADP)receptor van het bloedplaatje. Daarmee wordt de ADP-afhankelijke activering van het GPIIb/IIIa-complex irreversibel geremd (Fig. 4). De snelheid van het herstel van een normale bloedplaatjesfunctie komt overeen met de snelheid waarmee bloedplaatjes worden vernieuwd (10 dagen).

Ticagrelor

Ticagrelor blokkeert selectief en reversibel de P₂Y₁₂-receptor, waardoor ADP-gefaciliteerde P₂Y₁₂-afhankelijke plaatjesactivatie en –aggregatie wordt voorkomen. De t_{1/2} van ticagrelor is 7 uur en van de actieve metaboliet ongeveer 8-12 uur. De werkingsduur is daardoor kort.

2. Indicaties

Acetylsalicylzuur is geïndiceerd voor primaire en secundaire preventie bij arterieel vaatlijden, zoals myocardinfarct, angina pectoris en post CABG, en als tweede keus na TIA of CVA en bij perifeer arterieel vaatlijden. Clopidogrel is geïndiceerd na stentplaatsing, acuut coronair syndroom, perifeer vaatlijden en na een TIA of CVA. Ticagrelor is geïndiceerd in combinatie met acetylsalicylzuur bij het acuut coronair syndroom (al dan niet met stenting). De duur van de behandeling van ticagrelor is meestal 12 maanden, acetylsalicylzuur wordt levenslang gegeven.

Trombocytenaggregatieremmers zijn geïndiceerd bij de primaire en secundaire preventie van de vorming van arteriële trombose. De betreffende indicaties staan hieronder vermeld.

Acetylsalicylzuur (cardio: 80 mg 1dd)

- Secundaire preventie van myocardinfarct
- Behandeling van acuut coronair syndroom
- Preventie van cardiovasculaire morbiditeit bij stabiele angina pectoris
- Preventie van graft-occlusie na aorta-coronaire bypass
- Secundaire preventie na TIA en niet-invaliderend herseninfarct, mits intracerebrale bloedingen uitgesloten zijn (in combinatie met dipyridamol, tweede keus)
- Na implantatie van coronaire stents in combinatie met clopidogrel of ticagrelor

Clopidogrel (75mg 1dd)

- Secundaire preventie na TIA of CVA (eerste keus)
- Perifeer arterieel vaatlijden (eerste keus)
- Acuut coronair syndroom, myocard infarct
- Na implantatie van coronaire stents in combinatie met acetylsalicylzuur²

Ticagrelor (90 mg 2dd)

- **Acuut** coronair syndroom (al dan niet met stenting)
- N.B. ticagrelor wordt dus NIET gegeven bij stabiel coronair lijden.

² Prasugrel heeft een vergelijkbare werking als clopidogrel en werd vroeger gebruikt. Prasugrel valt echter niet onder de te kennen leerstof.

3. Interacties

Bij toepassing van acetylsalicylzuur als trombocytenuitremmer gelden in het algemeen dezelfde interacties die bekend zijn voor het gebruik van acetylsalicylzuur als pijnstiller en koortsverlagend middel (Tabel 4).

Tabel 4 Interacties

Bijwerking	Interactie met medicatie
Bloeding	<ul style="list-style-type: none">• Corticosteroiden• NSAID's• SSRI's

4. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerking is het verhoogde risico op bloedingen. Dit risico is het grootst bij ouderen. Bij het gebruik van de volgende medicijnen in combinatie met acetylsalicylzuur is het risico op (maag)bloedingen ook groter: corticosteroiden, NSAID's en SSRI's. Bij de meeste operaties kan acetylsalicylzuur doorgebruikt worden. Indien er bij een acute invasieve ingreep veel bloedverlies verwacht wordt of er sprake is van een acute situatie kan een trombocytentransfusie gegeven worden.

5. Bloeding bij trombocytenuitremmers

Patiënten die acetylsalicylzuur gebruiken kunnen in principe continueren met de medicatie als dit gaat om electieve operaties, wanneer het te verwachten bloedverlies klein is én wanneer een eventuele bloeding goed bereikbaar is om te stelpen. Bij sommige invasieve ingrepen kan een kleine bloeding ernstige gevolgen hebben of kan er geen hemostase à vue worden verkregen. In die gevallen verdient het dus aanbeveling het gebruik ten minste vijf dagen voor de ingreep te staken. Voorbeelden hiervan zijn: neurochirurgische ingrepen, operaties in het KNO-gebied (bijvoorbeeld operaties in het middenoor) en lever- of nierbiopten. In andere specifieke situaties (zoals eerdere bloedingsproblemen) kan bij individuele patiënten met een verwacht hoog bloedingsrisico en een laag trombose- of trombotisch risico ook gekozen worden om de acetylsalicylzuur vijf dagen voor de ingreep te staken.

Hoe te handelen bij een bloeding onder TAR

Couperen in niet-acute situaties

Een aantal dagen voor de ingreep moet gestopt worden met de medicatie:

- Acetylsalicylzuur/clopidogrel: 5 dagen van tevoren stoppen.
- Daags na de ingreep wordt de medicatie weer gestart.

Subacute situaties

Bij een niet-electieve operatie, waarbij lokale hemostase mogelijk is, verdient het de voorkeur om 3 dagen met de ingreep te wachten.

Acute situaties

Wanneer wachten niet mogelijk is, kan bij de inleiding desmopressine (DDAVP) worden toegediend. De meeste operaties kunnen echter onder acetylsalicylzuur worden uitgevoerd. DDAVP verbetert de adhesie van bloedplaatjes aan het endotheel en verkort daarmee de bloedingstijd. Indien de ingreep niet kan worden uitgesteld, dient perioperatief een trombocytentransfusie te worden gegeven. Trombocyten kunnen vanaf 40 minuten na toediening van acetylsalicylzuur gegeven worden en vanaf 12 uur na toediening van clopidogrel.

A.2. vitamine K-antagonisten / coumarinederivaten

Coumarinederivaten, zoals acenocoumarol en fenprocoumon, zijn vitamine K-antagonisten. Vier belangrijke stollingsfactoren (factor II, VII, IX en X) zijn afhankelijk van vitamine K. Omdat de $T_{1/2}$ van acenocoumarol (8-11 uur) veel korter is dan de $T_{1/2}$ van fenprocoumon (160 uur), houdt de werking van acenocoumarol slechts enige dagen aan, terwijl het effect van fenprocoumon enkele weken kan aanhouden.

Coumarinederivaten, zoals acenocoumarol of fenprocoumon, zijn zogenoemde vitamine K-antagonisten. Vier belangrijke stollingsfactoren (factor II, VII, IX en X) en daarnaast proteïne-C en -S zijn afhankelijk van vitamine K. Bij gebruik van coumarinederivaten neemt de concentratie van deze geactiveerde factoren in het bloed af en dit leidt tot een afname van de fibrinevorming. Omdat de coumarinederivaten pas na enkele dagen werkzaam zijn (2-3 dagen) wordt ter overbrugging (bridging) gedurende circa een week heparine (dat direct werkt) bijgegeven in het geval dat directe anti-stolling vereist is (bijvoorbeeld bij een trombo-embolie).

1. Eigenschappen geneesmiddelen

De beschikbare coumarinederivaten verschillen onderling in snelheid en duur van werking .

Acenocoumarol

Acenocoumarol heeft een halfwaardetijd van 8 uur en heeft een maximale werking na 36-48 uur. De werking houdt enkele dagen aan.

Fenprocoumon

Fenprocoumon heeft een halfwaardetijd van 160 uur en heeft een maximale werking na 48-72 uur. De werking houdt enkele weken aan. Het voordeel van fenprocoumon is dat daarmee een stabielere instelling kan worden bereikt.

2. Indicaties

Acenocoumarol of fenprocoumon zijn geïndiceerd bij atriumfibrilleren, mechanische klepprothese, longembolie en diep veneuze trombose. De kans op een TIA of CVA bij atriumfibrilleren kan worden berekend met de CHA₂DS₂-VASc-score. Bij een score hoger dan 1 worden vitamine K-antagonisten aanbevolen ter voorkoming van (recidief van) stolselvorming. Bij een score van 0 of 1 is het risico op een TIA of CVA klein, waardoor geen vitamine K-antagonist is geïndiceerd.

3. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerking is het risico op bloedingen. Dit risico is het grootst bij therapieontrouw, onregelmatige alcoholinname en koortsende ziekte. Aan de hand van de INR-waarde wordt de juiste dosering medicijnen bepaald. Deze waarde wordt regelmatig gecontroleerd. Als er een bloeding optreedt bij het gebruik van vitamine K-antagonisten kan vitamine K toegediend worden. Bij fenprocoumon dient vitamine K-toediening te worden herhaald op geleide van de INR, gezien de lange $T_{1/2}$. Bij ernstige bloedingen kan tevens vierfactoren concentraat (Cofact) worden toegediend, dat onmiddellijk effect heeft. Ook hier geldt: toedienen op geleide van de INR.

De belangrijkste bijwerking van coumarinederivaten is bloeding. Ernstige bloedingen, zoals hersenbloedingen, bloedingen die een ziekenhuisopname nodig maken of spier- en gewrichtsbloedingen, komen per jaar bij 1-2% van de behandelde patiënten voor.

4. Interacties

NSAID's en corticosteroiden (ulcerogeen) geven in combinatie met vitamine K-antagonisten een verhoogd risico op bloedingen en gastro-intestinale complicaties. Co-trimoxazol, een remmer van CYP_{2C9}, geeft een snelle sterke verlenging van de INR. Hierdoor is bij gelijktijdig gebruik van vitamine K-antagonisten het risico op bloedingen sterk verhoogd. Deze combinatie moet vermeden worden. Bepaalde anti-epileptica (bijvoorbeeld carbamazepine en fenytoïne) en rifampicine zijn CYP-enzyminducers, waardoor ze de coumarinewerking verminderen. Het risico op trombose is hierbij verhoogd.

Behandeling met coumarinederivaten wordt uitgevoerd op geleide van de INR en er zijn frequente dosisaanpassingen noodzakelijk. Er zijn veel factoren en medicijnen die de instelling op coumarinederivaten kunnen verstoren (tabel 5).

Tabel 5 Factoren die instelling op coumarinederivaten beïnvloeden

<u>Koortsende ziekte</u>	Enzymen die de coumarinederivaten moeten afbreken werken slechter. Daarnaast worden stollingseiwitten sneller afgebroken. Daardoor kan de INR doorschieten.
<u>Slechte intake</u>	Doordat er weinig vitamine K wordt ingenomen, kan de INR doorschieten. Daarom wordt de INR tijdens een ziekenhuis opname vaker gecontroleerd dan in de thuissituatie (bij acenocoumarol iedere 2-3 dagen en bij fenprocoumon iedere 3-4 dagen).
<u>Onregelmatige alcoholinname</u>	De werking van coumarinederivaten kan worden versterkt door overmatig alcoholgebruik.
<u>NSAID's, TAR, corticosteroiden</u>	NSAID's zijn gecontra-indiceerd bij coumarinegebruik. Salicylaten moeten zo min mogelijk worden voorgeschreven aan patiënten die coumarinen gebruiken, omdat ze het bloedingsrisico verhogen. Ook acetylsalicylzuur in analgetische dosering (>300mg per dag) is gecontra-indiceerd.
<u>Cotrimoxazol</u>	Cotrimoxazol is een geneesmiddel dat de coumarinewerking versterkt.
<u>Anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne), rifampicine</u>	Anti-epileptica en rifampicine zijn geneesmiddelen die de coumarinewerking verminderen (CYP-enzyminducers). Bij start moet aan deze groep patiënten een hogere dosering gegeven worden om de INR goed te krijgen.

5. Bloeding bij coumarinederivaten

De meeste mensen die coumarinederivaten als antistolling krijgen hebben een streef-INR tussen 2 en 3. Bij een mechanische klep of een longembolie is de streef-INR vaak tussen 2.5 en 3.5. De werking van coumarinederivaten kan worden tegengegaan door toediening van vitamine K. De benodigde dosis vitamine K hangt af van de INR-waarde, van de indicatie om te couperen en van de streefwaarde van de INR. Bij actieve bloeding dient de INR in ieder geval < 1.7 te zijn.

Hoe te handelen bij een bloeding onder coumarinederivaten

Niet-levensbedreigende situaties

5 mg vitamine K oraal of bij hoge uitzondering (cave anafylaxie) i.v. Vitamine K: na orale toediening heeft het effect na 8 uur, bij intraveneuze toediening heeft het al na 6 uur effect. Het is maximaal effectief na 24 uur, waarbij het 24-48 uur werkzaam is. Bij fenprocoumon dient vitamine K-toediening te worden herhaald, gezien de lange halfwaardetijd.

Ernstige situaties

Vitamine K dient in ernstige situaties te worden gegeven in combinatie met het zeer kostbare vierstollingsfactorenconcentraat (Cofact). Het effect is onmiddellijk en kan door herhaling van de INR worden gecontroleerd.

Invasieve ingreep bij antistolling

Voor het ondergaan van een invasieve ingreep moeten de coumarinederivaten (vitamine K antagogen) altijd gestopt worden. Bridging is de toepassing van therapeutische dosering LMWH of bij uitzondering ongefractioneerde heparine (i.v.) tijdens onderbreking van de behandeling met orale anticoagulantia. Bij atriumfibrilleren wordt bij het beoordelen of en hoe bridging dient plaats te vinden, gebruik gemaakt van de CHA₂DS₂-VASc-score (Tabel 6). Bij een CHA₂DS₂-VASc-score van nul tot acht is er onvoldoende indicatie voor bridging. Absolute indicaties voor bridging zijn:

- Atriumfibrilleren CHA₂DS₂-VASc-score ≥ 8
- Recidiverend DVT/LE of recent DVT/LE < 3 mnd
- Mechanische klep, reumatisch kleplijden (CAVE vooral mitralisklep)
- Biokunstklep < 3 maanden geleden geplaatst

Tabel 6 CHA₂DS₂-VASc score

		Score
C	Congestive heart failure/ LV dysfunction	1
H	Hypertension	1
A ₂	Age > 75 years	2
D	Diabetes Mellitus	1
S ₂	Stroke/TIA/ thrombo-embolism	2
V	Vascular disease	1
A	Age 65-74 years	1
Sc	Sex (female = 1/male = 0)	1
	Maximum score	9

A.3. Heparines

Heparines (heparine, nadroparine) zijn directe remmers van geactiveerde stollingsfactoren (met name trombine en factor Xa) en kunnen alleen parenteraal worden toegediend.

Onder de [heparinegroep](#) vallen heparine en laagmoleculair-gewicht heparines .

1. Eigenschappen geneesmiddelen

Heparine

Heparine activeert anti-trombine III, waardoor secundair neutralisering van de geactiveerde stollingsfactoren optreedt, met name van factor IIa (trombine) en geactiveerde factor X (Fig. 6). Hierdoor wordt de omzetting van fibrinogeen in fibrine geremd. Een nadeel is dat het intraveneus of subcutaan moet worden toegediend en dat de intensiteit van de antistolling zeer variabel is bij eenzelfde dosering. Het antistollende effect moet dus frequent worden gecontroleerd (door middel van de aPTT).

Laagmoleculaire heparines (LMWH)

Voorbeelden van LMWHs zijn nadroparine (spécialité naam fraxiparine) en enoxaparine (spécialité naam Clexane). Laagmoleculaire heparines bevatten fragmenten van heparine met een laag molecuulgewicht. LMWH's hebben een 2-3 keer hogere anti-Xa activiteit en een zwakkere anti-IIa activiteit dan ongefractioneerde heparine. Het antistollend effect kan daarom niet betrouwbaar worden

gemeten met een APTT, maar moet in de anti-factor Xa activiteit worden uitgedrukt. LMWH's hebben twee grote voordelen. De halveringstijd is veel langer, zodat bij een- of tweemaal daagse subcutane toediening al een goede antistolling kan worden bereikt. In de tweede plaats is de antistollende werking veel stabiel te voorspellen, zodat de frequente laboratoriumcontrole achterwege kan blijven. LMWH wordt, in tegenstelling tot ongefractioneerde heparine, voor een belangrijk deel renaal geëlimineerd. Daarom moet er rekening gehouden worden met het risico van accumulatie van LMWH bij nierinsufficiëntie. In verband met het risico op bloeding moet de dosis van LMWH bij therapeutisch gebruik dus worden aangepast aan de nierfunctie.

2. Indicaties

Eindtermen: Heparines worden gebruikt als tromboseprofylaxe en ter overbrugging bij starten of onderbreken van coumarinederivaten en DOACs.

De heparinegroep wordt toegepast bij de profylaxe en therapie van veneuze en arteriële tromboembolische aandoeningen, hoofdzakelijk als inleiding op de therapie met coumarinederivaten. Thromboseprofylaxe met LMWH is geïndiceerd bij; verloskundige gynaecologie, patiënten die > 4 dagen immobiel zijn i.c.m. ten minste 1 risicofactor op het ontwikkelen van een veneuze tromboembolie (hulpmiddel: Padua Prediction Score, <https://www.mdcalc.com/padua-prediction-score-risk-vte>) en bij patiënten die een operatie moeten ondergaan met een duur > 30 minuten. Bij deze patiënten wordt standaardprofylaxe (= nadroparine 1 dd 2850 eenheden) gegeven. Bij profylactische antistolling wordt zes tot acht uur na de operatieve ingreep met de profylaxe gestart. De duur van de profylaxe is minimaal 5 dagen of totdat de patiënt weer gemobiliseerd is. Als een patiënt een operatie moet ondergaan en hij/zij voorafgaand aan de operatie al antistolling gebruikt, moet deze gestopt worden. Er moet gestart worden met bridgen met behulp van LMWH's.

3. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerking is het risico op bloedingen. Dit risico is met name aanwezig als tevens corticosteroiden en NSAID's gebruikt worden. LMWH wordt, in tegenstelling tot ongefractioneerde heparine, voor een belangrijk deel renaal geëlimineerd. Dat maakt dat er rekening moet worden gehouden met het risico van accumulatie van LMWH bij nierinsufficiëntie. Daarom moet in deze situatie een laboratoriumcontrole ter evaluatie van de dosis nadroparine plaatsvinden. Eventueel kan de anti-Xa spiegel gemeten worden. In verband met het risico op bloeding moet de dosis van LMWH worden aangepast aan de nierfunctie. Bloeding onder behandeling met heparine wordt gecoupeerd met protamine.

De belangrijkste bijwerking van heparines is het optreden van bloedingen. Er bestaat een verhoogd bloedingsrisico bij het gebruik van LMWH's indien er sprake is van nierinsufficiëntie. De antiXa spiegel is bij een slechte nierfunctie vaak verhoogd. Om het optreden van bloedingen in deze situatie te voorkomen is dosisaanpassing op geleide van de antiXa spiegel nodig.

Bij behandeling met heparine is er een relatief weinig voorkomende complicatie, namelijk de door heparine geïnduceerde trombopenie (HIT). Hoewel HIT bij minder dan 1% van de met heparine behandelde patiënten voorkomt, is het toch geïndiceerd bij heparinebehandeling wekelijks het trombocytentelgetal te controleren.

4. Interacties

Het anticoagulerend effect van heparine of LMWH kan worden versterkt door geneesmiddelen die invloed hebben op de werking van de bloedplaatjes of het coagulatiesysteem, zoals NSAID's, salicylaten en vitamine K-antagonisten en stoffen met ulcerogene werking zoals corticosteroiden.

5. Bloeding bij gebruik van heparine

Wanneer een patiënt een bloeding onder het gebruik van ongefractioneerde heparine krijgt, kan er in een niet-acute situatie gestopt worden met heparine. Echter in een acute levensbedreigende situatie of bij een intracraniale bloeding moet heparine snel gecoupeerd worden met 1 mg protamine (zeer langzaam intraveneus toedienen). Het is hierbij van belang om bewust te zijn van de halfwaarde tijd van ongefractioneerde heparine. Deze is circa 1.5 tot 2 uur en neemt toe met de dosis. Wanneer een patiënt een bloeding onder het gebruik van LMWH krijgt, kan in de acute situatie protamine als antidotum (langzaam) intraveneus worden gegeven. Echter dit is alleen partieel werkzaam omdat zelfs bij hoge doses de anti-Xa-activiteit van LMWH maximaal voor 50% wordt geneutraliseerd. De halfwaarde tijd van LMWH is circa 3 tot 4 uur.

Bij een bloeding onder (ongefractioneerde) heparine/LMWH is het belangrijk om bedacht te zijn op een anafylactische reactie.

A.4. directe orale anticoagulantia (DOACs)

Onder de Directe Orale Anticoagulantia vallen dabigatran (remmer van factor II) en apixaban, edoxaban en rivaroxaban (remmers van factor Xa).

DOACs grijpen direct aan op de geactiveerde stollingsfactoren. Dabigatran gaat een directe, reversibele binding aan met stollingsfactor IIa. Apixaban, edoxaban, rivaroxaban gaan een reversibele binding aan met stollingsfactor Xa. Het is een nieuwe klasse medicijnen. DOACs zijn direct werkzaam, daarom is overbrugging (bridgen) met heparine niet nodig.

1. Eigenschappen geneesmiddelen

Dabigatran

Dabigatran heeft een halfwaardetijd van 12-14 uur. De halfwaardetijd is verlengd bij een verslechterde nierfunctie (tot 27-34 uur bij een eGRF < 30 ml/min). Dit komt doordat dabigatran voor het grootste deel (80%) via de nier wordt uitgescheiden. Bij patiënten met een leeftijd \geq 80 jaar is de aanbevolen dosering 110 mg 2x/dag.

Rivaroxaban

De halfwaardetijd van rivaroxaban is 5 – 9 uur, bij ouderen kan deze verlengd zijn tot 11 – 13 uur. Rivaroxaban wordt voor 33% door de nier geklaard. Bij een verminderde nierfunctie verlengt de halfwaardetijd van rivaroxaban nauwelijks, omdat rivaroxaban slechts voor een klein deel door de nier wordt uitgescheiden.

Apixaban

De halfwaardetijd van apixaban is circa 12 uur. Apixaban wordt voor 27% door de nier geklaard. Bij een verminderde nierfunctie verlengt de halfwaardetijd van apixaban nauwelijks, omdat apixaban, net als rivaroxaban, slechts voor een klein deel door de nier wordt uitgescheiden.

Edoxaban

De halfwaardetijd van edoxaban is 10 – 14 uur. Edoxaban wordt voor 35% door de nier geklaard. Gezien het feit dat edoxaban maar voor een klein deel door de nier wordt uitgescheiden, verlengt de $T_{1/2}$ nauwelijks bij nierfunctieverlies.

2. Indicaties

DOACs zijn geïndiceerd bij non-valvulair atriumfibrilleren bij een CHA₂DS₂-VASc score hoger dan 1, bij een diep veneuze trombose en een longembolie. DOACs zijn niet geïndiceerd bij patiënten met atriumfibrilleren en matige tot ernstige mitralisstenose of een mechanische klepprothese.

De indicaties van DOACs overlappen met de indicaties van vitamine K-antagonisten. Op dit moment worden DOACs niet voorgeschreven bij mechanische klepprothese en atriumfibrilleren met matige tot ernstige mitralisstenose.

Nadelen van de DOACs zijn een verminderd zicht op therapietrouw (doordat INR-controle door de trombosedienst niet nodig is), en de relatief beperkte ervaring. Bij een gelijke effectiviteit als van de vitamine-K-antagonisten is het grote voordeel het gebruiksgemak en de kortere werkingsduur. Verder is een voordeel van DOACs dat intracraniële bloedingen bij DOACs minder vaak voorkomen in vergelijking met vitamine-K-antagonisten. Op basis van patiëntkarakteristieken wordt een keuze gemaakt voor een specifieke DOAC.

3. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerking is het risico op bloedingen. Het risico op bloedingen in het geval van dabigatran is groter als er sprake is van nierfunctieverlies, de bloedspiegel kan verhoogd worden door alle geneesmiddelen die nierinsufficiëntie veroorzaken. De bloedspiegel van apixaban, edoxaban en rivaroxaban kan worden verhoogd dan wel verlaagd bij gelijktijdig gebruik van medicatie die het CYP_{3A4} inhiberen dan wel induceren, zoals verapamil, erytromycine en keto- en itraconazol. Om het optreden van bloedingen in bovenstaande situaties te voorkomen dient de dosis te worden aangepast, of dient te worden overgeschakeld op een vitamine-K-antagonist.

De belangrijkste bijwerking van DOACs is het optreden van bloedingen. In het geval van dabigatran is het risico op bloedingen groter als er sprake is van een nierinsufficiëntie. Dabigatran wordt voor 80% renaal geklaard en nierfunctieverlies heeft dus een grote invloed op de klaring. Om het optreden van bloedingen te voorkomen is dosisaanpassing nodig, of dient overgeschakeld te worden op vitamine-K-antagonisten. De overige DOACs worden voor slechts 30% renaal geklaard, de invloed van nierfunctieverlies op de klaring is dus beperkter.

Het risico op bloedingen is groter bij therapieontrouw. In het geval van bekende therapieontrouw, hebben vitamine K-antagonist de voorkeur boven DOAC's. Hoewel ook bij coumarinederivaten sprake is van een verhoogd risico op bloedingen in het geval van therapieontrouw, is er beter zicht op therapietrouw door de INR-controle. Er kan eerder worden ingegrepen in het geval van een afwijkende INR.

4. Interacties

De bloedspiegel van dabigatran kan worden beïnvloed door alle geneesmiddelen die een nierinsufficiëntie veroorzaken. Daarnaast zet het enzym P-glycoproteïne dabigatran en edoxaban om in een inactieve vorm. CYP_{3A4} doet dit bij apixaban en rivaroxaban. Dit betekent dat gelijktijdig gebruik van een P-glycoproteïne inhibitor de bloedspiegel van dabigatran en edoxaban verhoogt. Gelijktijdig gebruik van een CYP_{3A4} inhibitor verhoogt de bloedspiegel van apixaban en rivaroxaban. Er bestaan veel geneesmiddelen die zowel P-glycoproteïne als CYP-3A₄ remmen. Voorbeelden hiervan die gekend moeten worden zijn verapamil en itraconazol. Daarnaast bestaan er ook geneesmiddelen die zowel P-glycoproteïne als CYP-3A₄ induceren. In bovenstaande gevallen dient de dosis van de DOACs worden aangepast om bloedingen te voorkomen, of dient overgeschakeld te worden op een vitamine-K-antagonist.

5. Bloeding bij gebruik van DOACs

Een bloeding onder behandeling met dabigatran wordt gecoupeerd met idarucizumab. Bij een bloeding onder het gebruik van apixaban, rivaroxaban of edoxaban kan vierfactorenconcentraat (Co-factor®) worden gegeven.

Voor dabigatran is een antidotum beschikbaar, namelijk idarucizumab. Ook voor apixaban en rivaroxaban is inmiddels een antidotum ontwikkeld namelijk Andexanet Alfa. De toepassing van Andexanet alfa bij apixaban en rivaroxaban verschilt per ziekenhuis en daarom valt het onderwerp "wanneer het antidotum toepast kan worden" buiten de scope van de farmacotherapie eindtoets.

De volgende geneesmiddelen moeten gekend worden: acenocoumarol, fenprocoumon, acetylsalicylzuur, clopidogrel, heparine, nadroparine, protamine, vitamine K, vierfactorenconcentraat, ticagrelor, dipyridamol, idarucizumab, Andexanet Alfa, co-trimoxazol, prednison, paroxetine, carbamazepine; dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban.

Interactie met: rifampicine, fenytoïne

C. CARDIOVASculaire MIDDELEN

Cardiovasculaire middelen bestaan uit de volgende groepen medicijnen:

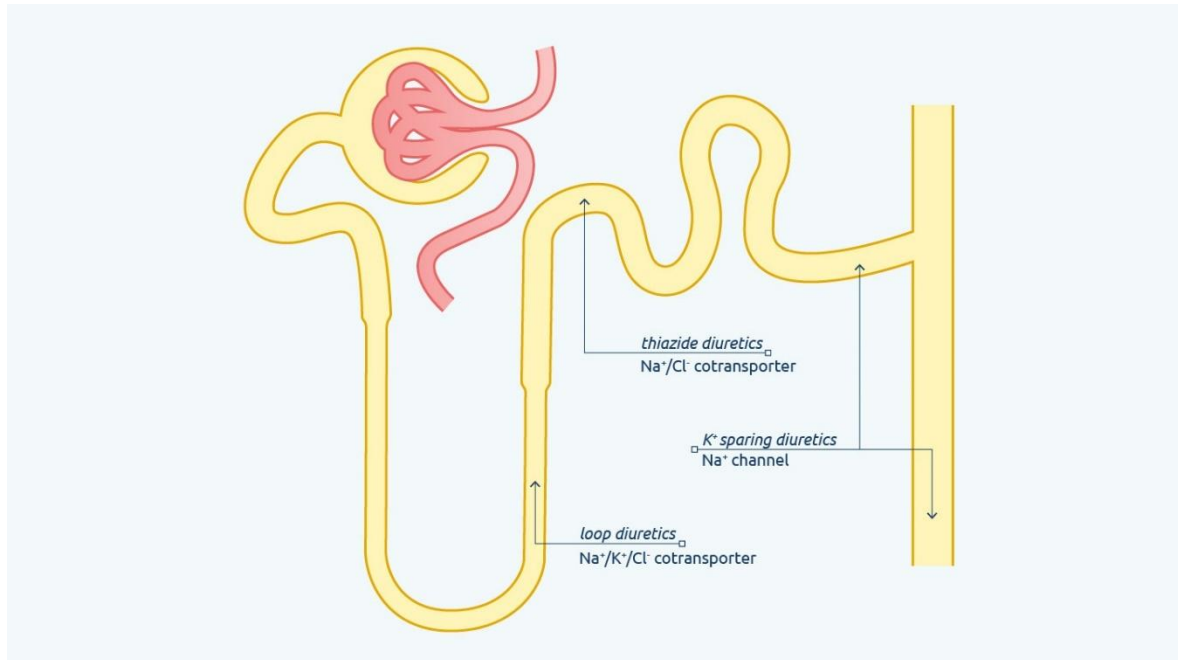
- A. Diuretica:
 - A.1. Thiazidediuretica
 - A.2. Lisdiuretica
 - A.3. Kaliumsparende diuretica
- B. Sympathicolytica:
 - β -receptorblokkerende sympathicolytica:
 - B.1. Selectieve β -blokkers
 - B.2. Niet-selectieve β -blokkers
 - Alfa-receptorblokkerende sympathicolytica
- C. Calciumantagonisten:
 - C.1. Dihydropyridinen
 - C.2. Overige calciumantagonisten (diltiazem, verapamil)
- D. RAS-remmers:
 - D.1. ACE-remmers
 - D.2. Angiotensine II (AT_1)-antagonisten of angiotensine receptor blokkers (ARB's)
- E. Hartglycosiden
- F. Nitraten

De cardiovasculaire middelen die besproken worden in dit hoofdstuk worden veelal gebruikt voor hun anti-hypertensieve werking. Voor het verlagen van de bloeddruk kunnen grofweg drie aangrijpingspunten worden onderscheiden:

- 1) Arteriële vaatverwijding, dit zal leiden tot verlaging van de totale perifere weerstand (calciumantagonisten, RAS-remmers, ARB's)
- 2) Verlaging van de preload door veneuze vaatverwijding (nitraten, RAS-remmers) of absolute afname van het circulerend volume (diuretica)
- 3) Verlagen van de contractiekracht van het hart of frequentie van de hartslag (β -blokkers, diltiazem, verapamil)

A. Diuretica

[Diuretica](#) verhogen de uitscheiding van natriumchloride en water door vermindering van de terugresorptie in de nieren. Onderscheiden worden lisdiuretica, thiazidediuretica en kaliumsparende diuretica. Zij oefenen hun werking in verschillende delen van de nier uit (Fig. 7).



Figuur 7

1. Werkingsmechanisme diuretica

Lisdiuretica

Voorbeelden van [lisdiuretica](#) zijn bumetanide en furosemide. Lisdiuretica hebben een sterk en snel optredend diuretisch effect. Lisdiuretica werken in de lis van Henle via de volgende mechanismen:

- Remming van Na⁺/K⁺/2Cl⁻-cotransport
- Hoger aanbod van Na⁺ in distale tubulus en eerste deel verzamelbuis activeert het Na⁺/K⁺-countertransport met een verhoogde K⁺ uitscheiding

Thiazidediuretica

Voorbeelden van [thiazidediuretica](#) zijn chloorthalidon en hydrochloorthiazide. Thiazidediuretica hebben een matig, maar lang aanhoudend diuretisch effect. Thiazidediuretica werken in de distale tubulus via de volgende mechanismen:

- Remming van het Na⁺/Cl⁻-cotransport
- Hoger aanbod van Na⁺ in distale tubulus en eerste deel verzamelbuis activeert het Na⁺/K⁺-countertransport met een verhoogde K⁺ uitscheiding

Kaliumsparende diurectica

Voorbeelden van [kaliumsparende diurectica](#) zijn amiloride, spironolacton en triamteren. Kalium sparende diuretica hebben een zwak diuretisch effect. Ze werken in de corticale verzamelbuis via de volgende mechanismen:

- Competitieve antagonist van aldosteron op de aldosteronreceptor (spironolacton), daardoor remming van de Na⁺/K⁺-uitwisseling.
- Remming van de corticale Na⁺ kanalen (amiloride, triamteren).

2. Eigenschappen geneesmiddelen

Diuretica remmen de elektrolytabsorptie in de nier en vergroten daardoor de natriumuitscheiding in de urine. Thiazidediuretica zijn geïndiceerd bij hypertensie en mild hartfalen, lisdiuretica zijn geïndiceerd bij hartfalen en kaliumsparende diuretica worden gebruikt naast een lis- of thiazidediureticum ter voorkoming van hypokaliëmie. Spironolacton is geïndiceerd bij hartfalen NYHA III, het beperkt de hermodellering van het hart bij hartfalen. Spironolacton heeft een zwak diuretisch effect. Bij nierfunctieverlies daalt de werking van lis- en thiazidediuretica.

Lisdiuretica

Lisdiuretica zijn geïndiceerd bij kortademigheid en oedeem bij hartfalen en/of bij ascitis bij levercirrose. De werkingsduur van furosemide is zes uur (Lasix = last for six hours). Bij nierfunctieverlies moet er hoger gedoseerd worden.

Thiazidediuretica

Thiazidediuretica zijn geïndiceerd bij hypertensie en bij mild hartfalen. Wanneer de nierfunctie gestoord is, werken thiaziden minder goed en is een lisdiureticum geïndiceerd. Thiaziden hebben nauwelijks effect op oedeem. In het geval van oedeem, is een lisdiureticum geïndiceerd.

Kalium sparende diuretica

Amiloride en triamteren kunnen in combinatie met lis- en thiazidediuretica gegeven worden. Ze voorkomen kalium depletie bij het gebruik van lis- en thiazidediuretica. Het gebruik van spironolacton zorgt voor een prognoseverbetering bij ernstig hartfalen (NYHA₃), vanwege het positieve effect van spironolacton op de ongunstige remodelering van het hart. Spiro-nolacton voorkomt een kaliumdepletie door het kalium sparende effect.

CAVE Hyperkaliëmie.

3. Interacties

Tabel 7 Interacties

Bijwerking	Interactie met medicatie
<u>Verhoogde valneiging</u>	<ul style="list-style-type: none">• Bloeddrukverlagende middelen• Opiaten• Benzodiazepines
<u>Hyponatriëmie</u>	<ul style="list-style-type: none">• SSRI's (SIADH)
<u>Nierfalen</u>	<ul style="list-style-type: none">• NSAID's• RAS-remmers
<u>Hyperkaliëmie</u>	<ul style="list-style-type: none">• RAS-remmers• NSAID's
<u>Verminderd effect</u>	<ul style="list-style-type: none">• NSAID's (o.a. door zoutretentie)

4. Bijwerkingen

Lis- en thiazidediuretica kunnen leiden tot dehydratie (dorst, verwardheid), hypokaliëmie (ritmestoornissen, spierzwakte) en orthostatische hypotensie (duizeligheid met name bij (op)staan, waardoor een verhoogde valneiging). Bij thiazidediuretica bestaat ook het risico op hyponatriëmie (geeft misselijkheid, verwardheid en een verhoogde valneiging) en gebruik van lis-diuretica kan leiden tot nierinsufficiëntie. Kaliumsparende diuretica kunnen leiden tot hyperkaliëmie. Dit risico is verhoogd bij patiënten met diabetes mellitus, nierfalen of hartfalen. Door een kaliumsparend diureticum of een RAS-remmer toe te voegen kan een hypokaliëmie voorkomen worden. Een hyperkaliëmie met ECG afwijkingen kan bestreden worden door toevoeging van calciumgluconaat (dit voorkomt de ritmestoornis), insuline/glucose of natriumpolystyreensulfonaat. Het risico op vallen is verhoogd bij ouderen. Bij koorts, diarree, braken en een hoge omgevingstemperatuur is er een verhoogd risico op dehydratie, wat bestreden kan worden met een fysiologisch zout infuus.

Lisdiuretica

Lisdiuretica kunnen een verminderd effectief circulerend volume als bijwerking hebben. Hierbij kunnen patiënten last krijgen van hypotensie (valneiging en duizeligheid) en dehydratie. Risicofactoren voor het ontstaan van deze bijwerking zijn koorts, diarree, braken en anorexie wat allen een verhoogde kans geeft op dehydratie. Zodra deze bijwerking optreedt dient te worden gestopt met het diureticum waarna regelmatige controle van de hydratietoestand volgt. Indien nodig kan rehydratie met fysiologisch zout worden overwogen.

Daarnaast kunnen lisdiuretica leiden tot een hypokaliëmie. Hierbij kunnen patiënten last krijgen van spierzwakte. Risicofactoren voor het ontstaan van deze bijwerking zijn verminderde intake van kalium in voeding, diarree en leeftijdsgroep ouderen. Zodra een hypokaliëmie onder het gebruik van lisdiuretica wordt vastgesteld kan er worden gestart met kaliumsuppletie (in de vorm van drank/tabletten), toevoegen/overstappen op kaliumsparend diuretica, RAS-remmer.

Thiazidediuretica

Ook bij thiazidediuretica kunnen, net als bij lisdiuretica, hypokaliëmie en een verminderd effectief circulerend volume als bijwerking optreden. Hiervoor gelden dezelfde risicofactoren, klinische presentatie en behandeling zoals omschreven in het kopje 'lisdiuretica' hierboven.

Naast deze twee bijwerkingen kan bij het gebruik van thiazidediuretica hyponatriëmie optreden. Hierbij kunnen patiënten last krijgen van misselijkheid en/of verwardheid. Hyponatriëmie kan ontstaan binnen twee weken, dit kan ook al na één of twee dagen of na een enkele dosis ontstaan. Risicofactoren op het ontstaan van hyponatriëmie bij het gebruik van thiazidediuretica zijn: ouderen en verminderde intake van eiwitten en zout. Om deze reden dient het serum natrium 5 tot 9 dagen na starten van het diureticum gecontroleerd te worden indien leeftijd > 80 jaar, > 70 jaar i.c.m. SSRI gebruik of intercurrente ziekte (braken, diarree). Hyponatriëmie kan behandeld worden door te stoppen met het diureticum. Hyponatriëmie kan worden gecorrigeerd door hypertoon zout te geven. Let op! Een te snelle correctie kan leiden tot een te snelle dehydratie van hersencellen (centrale pontiene myelinolyse).

Kaliumsparende diuretica

Het gebruik van kaliumsparende diuretica kan leiden tot een hyperkaliëmie. Hierbij kunnen patiënten last krijgen van ritmestoornissen en duizeligheid bij (op)staan waardoor er een verhoogde valneiging is. Daarnaast kan hyperkaliëmie leiden tot dehydratie, hypotensie en nierfalen. Risicofactoren op het ontstaan van hyperkaliëmie bij het gebruik van deze medicatie zijn: diabetes mellitus, hartfalen, ouderen en nierfalen. Het ontstaan van een hyperkaliëmie bij het gebruik van kaliumsparende diuretica kan worden voorkomen door controle van de kaliumspiegel voor en na het starten van diureticum indien leeftijd > 70 jaar + risicofactor en door kalium intake beperken. Hyperkaliëmie

kan in deze situatie behandeld worden door het kaliumsparende diureticum te staken. Hyperkaliëmie kan behandeld worden met calciumgluconaat, insuline/glucose, natrium-polysereensulfaat (resonium) of dialyse.

B. Sympathicolytica

β -receptorblokkerende sympathicolytica

Cardiovasculair zijn er twee soorten β -receptoren van belang: β_1 - en β_2 -receptoren. β_1 -receptoren bevinden zich voornamelijk in de pacemaker- en spiercellen van het myocard. Prikkeling van deze receptoren veroorzaakt chronotropie (effect op de hartfrequentie), inotropie (toename van de contractiekracht van het hart) en dromotropie (versnelling van de prikkelgeleiding van het hart).

β_2 -receptoren bevinden zich voornamelijk op de gladde spiercellen van de wanden van de luchtwegen en bepaalde bloedvaten. Prikkeling van deze receptoren veroorzaakt verwijding van de bronchiolen en vasodilatatie van bloedvaten en, indien de bloeddruk zakt, een reflectoire tachycardie.

Blokkade van β_1 - en β_2 -receptoren kan leiden tot bloeddrukdaling, afname van het hartminuutvolume en tot toename van bronchiale secretie en vernauwing van de bronchiolen (*Fig. 9*). Medicamenteuze therapie met [\$\beta\$ -blokkers](#) is gericht op het verbeteren van de ventriculaire vulling tijdens diastole en het verminderen van ischemie. β -blokkers kunnen worden ingedeeld in selectieve en niet-selectieve β -blokkers. Voorbeelden van niet selectieve β -blokkers zijn propranolol, labetalol en sotalol. Deze medicijnen blokkeren de β_1 - en β_2 -receptoren. Deze medicijnen hebben daardoor naast een effect op het hart ook invloed op de ademhalingswegen. Sotalol is tevens een klasse III anti-aritmicum.

Voorbeelden van selectieve β -blokkers zijn atenolol, bisoprolol en metoprolol. De selectieve β -blokkers oefenen hun werking voornamelijk uit op de β_1 -receptoren.

Alfa-blokkerende sympathicolytica

[Alfa-blokkerende sympathicolytica](#) worden gebruikt voor de behandeling van hypertensie en voor mictieklachten. Alfablokkers zorgen voor relaxatie van de gladde spieren in de prostaat en urinewegen, waardoor het de mictie bevordert. Alfablokkers geven een bloeddrukdaling door verwijding van arteriolen en venen. Vanwege de venodilaterende werking kunnen ze als bijwerking orthostase geven (daling van de bloeddruk bij overeind komen) en daardoor leiden tot een verhoogde valneiging. Een voorbeeld van een alfablokker is tamsulosine, welke geïndiceerd is bij lagere-urinewegsymptomen (LUTS) gerelateerd aan benigne prostaathyperplasie.

Labetalol is naast een niet selectieve β -blokkers tevens een alfablokker (en daardoor vaatverwijzend).

1. Indicaties

β -blokkers zorgen voor verlaging van de hartfrequentie, bloeddruk en contractiliteit van het hart. Ze zijn geïndiceerd bij atriumfibrilleren, hypertensie, hartfalen en bij secundaire preventie na myocardinfarct.

β -blokkers vinden vooral toepassing bij circulatoire aandoeningen, meestal bij de volgende indicaties:

- Atriumfibrilleren (frequentiecontrole met alle β -blokkers, sotalol tevens voor ritmecontrole)
- Angina pectoris, secundaire preventie na een acuut myocardinfarct
- Hypertensie

- Stabiel chronisch hartfalen met een verminderde systolische ventrikelfunctie. Het gebruik van β -blokkers verbetert de prognose van hartfalen.

2. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van β -blokkers zijn: hypotensie, bradycardie en een verhoogde valneiging. Sotalol kan als bijwerking ritmestoornissen geven. Dit risico is verhoogd als er tevens sprake is van een hypokaliëmie en nierfunctieverlies, omdat sotalol door de nier wordt uitgescheiden.

De belangrijkste bijwerkingen die voorkomen bij gebruik van β -blokkers zijn: hypotensie, bradycardie en een verhoogde valneiging. Andere bijwerkingen zijn hypoglycemie, koude extremiteiten, vermoeidheid, bronchospasmen, impotentie en een verhoogde valneiging. Bronchospasmen en hypoglycemie komen met name voor bij patiënten met astma die een aselectieve bètablokker gebruiken. Bij alle antihypertensiva dient men vooral bij ouderen bedacht te zijn op orthostatische hypotensie en een verhoogd valrisico. Bij het gebruik van sotalol kunnen ritmestoornissen ontstaan (QT-verlenging en torsades, ventrikelfibrilleren en plotse dood). Sotalol wordt renaal geklaard en heeft een smalle therapeutische breedte. Bij het bestaan van een hypokaliëmie en nierfunctieverlies is het risico op ritmestoornissen groter. Bij ouderen moet dit middel daarom voorzichtig worden voorgeschreven.

3. Interacties

Tabel 8 Interacties

Bijwerking	Interactie met medicatie
Bradycardie	<ul style="list-style-type: none"> • Calciumantagonisten (verapamil, diltiazem), andere negatief chronotrope medicatie
Ritmestoornissen (bij sotalol)	<ul style="list-style-type: none"> • Middelen die kaliumspiegels verlagen (thiazidediuretica, lisdiuretica) • Middelen die nierfunctie verminderen (NSAID's) • Middelen die de QT-tijd verlengen (onder andere sommige antipsychotica)
Verminderd effect	<ul style="list-style-type: none"> • NSAID's (o.a. door zoutretentie)

C. Calcium-antagonisten

Men maakt bij de calciumantagonisten onderscheid tussen de dihydropyridines (amlodipine, nifedipine) en non-dihydropyridines (verapamil, diltiazem). Dihydropyridines hebben vooral een uitwerking op de gladde spiercellen en daardoor verlagen ze de vaattonus en worden de coronairarteriën en perifere arteriën wijder. Bovendien wordt de bloeddruk verlaagd, waardoor ze geïndiceerd zijn bij hypertensie. De belangrijkste bijwerkingen zijn: hypotensie en valneiging. Verapamil en diltiazem veroorzaken een bradycardie, de combinatie tussen deze middelen en een β -blokker kan beter worden vermeden.

[Calciuminstroom-blokkerende middelen](#) zijn op grond van hun chemische structuur en effect te verdelen in:

- C.1. Dihydropyridineverbindingen, ofwel de nifedipinegroep (amlodipine, nifedipine)
- C.2. Overige calciumantagonisten, waaronder verapamil en diltiazem

1. Werkingsmechanisme

Voor de contractie van spiercellen moeten calciumionen gemobiliseerd worden. Vrije calciumionen zijn tevens nodig voor de geleiding van impulsen in de SA- en AV-knoop van het hart. Calciumantagonisten blokkeren de instroom van extracellulair calcium, waardoor de prikkelgeleiding en contractie van hartspiervezels en gladde spieren in de vaatwand afnemen. Deze werking resulteert in de volgende effecten:

- Vertraging in de prikkelgeleiding in SA- en AV-knoop
- Vasodilatatie (coronair en systemisch)

Binnen de groepen calciumantagonisten zijn verschillen in orgaanspecificiteit, omdat calciumkanalen van structuur verschillen in de vaatwand en in het hart.

Dihydropyridinen zoals amlodipine en nifedipine hebben vooral een vaatverwijdende werking. Dihydropyridines hebben nauwelijks invloed op de SA- en AV-geleiding.

Overige calciumantagonisten zoals verapamil en diltiazem hebben invloed op de SA- en AV-geleiding en hebben vaatverwijdende werking. Verapamil en diltiazem kunnen in geval van atriumfibrilleren de hartfrequentie doen dalen. De voorkeur gaat hierin uit naar diltiazem, omdat diltiazem minder negatief inotroop is dan verapamil.

2. Indicaties

Dihydropyridinen

Deze medicijnen zijn geïndiceerd bij hypertensie.

Overige calciumantagonisten

Deze medicijnen zijn geïndiceerd bij hypertensie en/of atriumfibrilleren.

3. Bijwerkingen

Dihydropyridinen

Dihydropyridinen kunnen ongewenste vaatverwijdende effecten geven zoals hoofdpijn, 'flushes', oedeem, duizeligheid en reflaxtachycardie. Daarnaast kunnen ze hypotensie, een verhoogde valneiging, perifere oedeem en obstipatie geven.

Overige calciumantagonisten

Verapamil en diltiazem kunnen de dezelfde bijwerkingen geven als de dihydropyridines (zie hierboven). Echter veroorzaken ze door hun negatief-inotroop en chronotroop effect eerder een bradycardie.

4. Interacties

Dihydropyridinen

Middelen die het enzym CYP_{3A4} beïnvloeden kunnen het effect van sommige dihydropyridinen beïnvloeden.

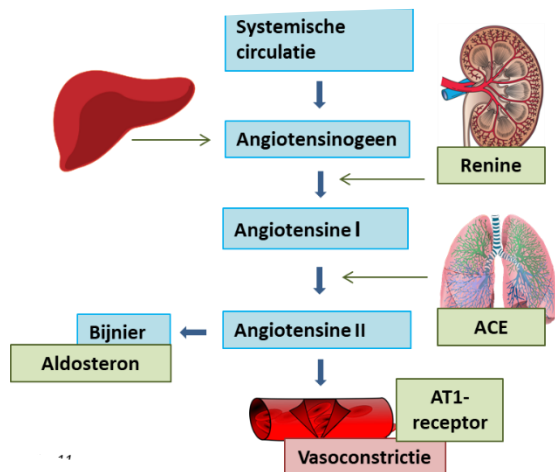
Overige calciumantagonisten

Verapamil en diltiazem kunnen interacteren met β -blokkers. Voorzichtigheid moet worden geboden bij tegelijk gebruik van β -blokkers vanwege het risico op bradycardie en AV-geleidingsstoornissen.

D. RAS-remmers

Het [renine-angiotensine systeem](#) (RAS) speelt een belangrijke rol bij de regulering van de elektrolytenbalans en de bloeddruk. Door bloeddrukverlaging en Na⁺-depletie wordt renine afgescheiden

door de juxtaglomerulaire cellen in de nier. Dit veroorzaakt het afsplitsen van het oligopeptide angiotensine I, dat door 'angiotensin convertend enzyme'(ACE) wordt gehydrolyseerd tot angiotensine II. Dit heeft vasoconstrictieve eigenschappen en induceert het vrijkomen van aldosteron uit de bijnierschors, wat resulteert in bloeddrukstijging, natrium- en waterretentie en toename van de kaliuuitscheiding (Fig. 8).



Figuur 8

Er worden twee groepen RAS-remmers onderscheiden die elk op een andere plaats in het systeem aangrijpen. Allen gaan uiteindelijk de effecten van angiotensine II tegen.

D.1. ACE-remmers

D.2. Angiotensine II -antagonisten of angiotensine receptor blokkers (ARB's)

D.1. ACE-remmers

ACE-remmers zoals captopril, enalapril en lisinopril grijpen in op het renine-angiotensinesysteem (RAS). Remming van vorming van AT II door ACE-remmers resulteert bij patiënten met hypertensie in een lagere bloeddruk, regressie van harthypertrofie, vaatverwijding en vermindering van hyperplasie van vasculaire gladde spiercellen. Ook de perfusiedruk in de glomerulus wordt verlaagd, wat gunstig is voor patiënten met diabetische nefropathie en andere nierziekten die gepaard gaan met proteïnurie. Het belangrijkste verschil tussen de genoemde middelen is de mate van resorptie en de halfwaardetijd.

1. Indicaties

RAS-remmers grijpen in op het renine-angiotensinesysteem. Ze zijn geïndiceerd bij hypertensie, hartfalen en diabetische proteïnurie.

Hypertensie

Het effect van ACE-remmers op hypertensie is hierboven beschreven. Bij verminderde nierfunctie is voorzichtigheid geboden, met name bij (dubbelzijdige) nierarteriestenose omdat in deze situatie het RAS-systeem sterk gestimuleerd is en ACE-remmers en ARB's een zeer krachtig effect (qua bloeddrukdaling en nierfunctieverlies) kunnen hebben.

Hartfalen

De gunstige werking van RAS-remmers op de symptomen van hartfalen worden veroorzaakt door vaatverwijding, waardoor zowel de voor- als de nabelasting vermindert. Bij chronisch hartfalen

heeft de ACE-remmer een gunstige invloed op hypertrofie van de hartspier en op de overleving. Het gebruik van ACE-remmers verbetert de prognose van hartfalen.

Myocardinfarct

Remming van ACE veroorzaakt vaatverwijding. Het voorkomt remodeling van hartspiercellen en de gladde spieren in de vaatwand, het voorkomt daarmee op termijn hartfalen.

Nefropathie met proteinurie, micro-albuminurie

Door remming van de vorming van AT II of blokkade van de AT₁ receptor neemt de arteriële weerstand in de efferente niervaten af en daarmee vermindert de glomerulaire capillaire druk.

2. Bijwerkingen

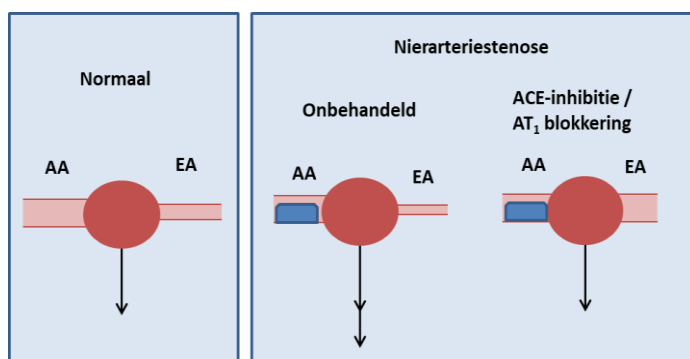
De belangrijkste bijwerkingen van ACE-remmers zijn: hyperkaliëmie, nierfalen, hypotensie, valneiging, angio-oedeem van het oro-naso-farynxgebied en kriebelhoest. Er wordt aangeraden om te beginnen met een lage dosering en deze voorzichtig op te hogen: 'start low, go slow'. Daarnaast kan het valrisico verlaagd worden door de ACE-remmer 's avonds te doseren.

(Orthostatische) hypotensie, valneiging

Bij het gebruik van ACE-remmers kunnen symptomen als duizeligheid, zwakte en syncope optreden. Er wordt aangeraden om te beginnen met een lage dosering en deze voorzichtig te verhogen om hypotensieve reacties te vermijden (vooral bij ouderen!). De kans op een sterke hypotensie reactie is groter in combinatie met diureticagebruik. Wees alert en stop eventueel kortdurend het diureticum.

Nierfalen

ACE-remmers kunnen een lichte reversibele stijging van het serumcreatinine induceren (+/- 10%). Ze kunnen bij nefropathie de proteïnurie verbeteren en achteruitgang van de nierfunctie afremmen. Aan de andere kant kan de nierfunctie sterk afnemen, met name bij gelijktijdig gebruik van NSAID's en/of een verminderd circulerend volume. Dit effect wordt versterkt bij een al verminderde nierfunctie of stenose in een nierarterie. In deze situatie is het RAS-systeem sterk gestimuleerd en in dat geval kunnen ACE-remmers een zeer krachtig effect (qua bloeddrukdaling en nierfunctieverlies) hebben (Fig. 9).



Figuur 9

Hyperkaliëmie

Het gebruik van ACE-remmers kan leiden tot een hyperkaliëmie. Het plasmakaliumgehalte kan secundair aan de verminderde aldosteronsecretie toenemen, vooral bij een verminderde nierfunctie.

Angio-oedeem van farynxgebied

Angio-oedeem met zwelling van gezicht, lippen, tong, glottis of larynx is een zeldzame (0.1-0.5%) bijwerking bij het gebruik van ACE-remmers. Angio-oedeem kan echter een fatale bijwerking zijn.

Kriebelhoest

ACE-remmers kunnen kriebelhoest als bijwerking geven. Zowel angio-oedeem als kriebelhoest worden veroorzaakt door accumulatie van bradykinine, hetgeen door ACE afgebroken wordt.

3. Interacties

Tabel 9 Interacties

Bijwerking	Interactie met medicatie	Risicogroepen per bijwerking
<u>Nierfalen</u>	Diuretica NSAID's	Dehydratie, diarree, braken, koorts, hoge omgevingstemperatuur, anorexie
<u>Hyperkaliëmie</u>	Kaliumsparende diuretica	Diabetes mellitus, hartfalen, nierfalen
<u>Hypotensie</u>	Diuretica	Ouderen, dehydratie
<u>Valneiging</u>	Antihypertensiva Opiaten Benzodiazepines	Ouderen, dehydratie
<u>Verminderd effect</u>	NSAID's (o.a. door zoutretentie)	Nierfunctiestoornissen

D.2. Angiotensine II (AT₁)-antagonisten

AT₁-antagonisten (losartan, valsartan) blokkeren de AT₁-receptor en grijpen daardoor evenals de ACE-remmers aan op het renine-angiotensine systeem (RAS), maar dan op een andere plaats. Door selectief de AT₁-receptor te blokkeren, remmen ze de werking van angiotensine II, een sterk vaatvernauwende stof die tevens zorgt voor afgifte van aldosteron en die verder de proliferatie van de gladde spiercellen stimuleert. AT₁-antagonisten komen vooralsnog slechts in aanmerking als alternatief voor een ACE-remmer, indien bij gebruik van een ACE-remmer prikkelhoest of angio-oedeem een probleem vormt. Het gebruik van AT₁-antagonisten (of β -blokkers of ACE-remmers) bij hartfalen verbetert de prognose van hartfalen).

E. Hartglycosiden (digoxine)

Digoxine vergroot de contractiekracht van het hart, verlaagt de hartfrequentie en vertraagt de AV-geleiding. Het is geïndiceerd bij hartfalen en atriumfibrilleren met een snelle ventrikelvolgfrequentie. De halfwaardetijd is 40-70 uur. Digoxine wordt renaal geklaard en heeft een smalle therapeutische breedte. Als bijwerking kunnen ritmestoornissen ontstaan. Hypokaliëmie en nierfunctieverlies geven een verhoogd risico op het ontstaan van ritmestoornissen.

Van de hartglycosiden is alleen digoxine nog geregistreerd. Het vergroot de contractiliteit van het hart en zorgt voor daling van de hartfrequentie. Digoxine is geïndiceerd bij atriumfibrilleren met een snelle ventrikelvrijwilligers een halfwaardetijd van 30-40 uur. Bij patiënten met hartfalen, die doorgaans ook nierfunctieverlies hebben, bedraagt deze halfwaardetijd 40-70 uur.

Digoxine bindt zich aan de hartcellen, waarbij verzadiging kan optreden. De therapie bestaat daarom uit een initiële oplaaddosis (digitalisatie), gevolgd door onderhoudsdoseringen: 0.5 mg, 0.25 mg, 0.25 mg. Een nadeel is de smalle therapeutische breedte met ernstige intoxicatieverschijnselen (ritmestoornissen).

Tabel 10 Interacties

Bijwerking	Interactie met medicatie
Ritmestoornissen	<ul style="list-style-type: none"> Middelen die kalium verlagen (lis- en thiazidediuretica) Middelen die nierfunctie verminderen (NSAID's)
Bradycardie	<ul style="list-style-type: none"> Verapamil en andere middelen met negatief chronotrope werking

F. Nitraten

Nitraten (zoals nitroglycerine) zijn geïndiceerd bij angina pectoris en bij longoedeem / astma cardiale. Er zijn verschillende toedieningswegen mogelijk, nitraten kunnen ook topicaal (in de vorm van een pleister) worden gebruikt. Een probleem van nitraten als onderhoudsbehandeling is het optreden van tolerantie voor het effect. Dit kan in de meeste gevallen worden voorkomen door intermitterend te doseren. De belangrijkste bijwerking die kan optreden is een nitraatcollaps. Deze nitraatcollaps doet zich vooral voor bij gebruik van het snelwerkende preparaat (voor acute pijn op de borst), het risico is groter bij patiënten die ondervuld zijn. Om deze bijwerkingen te voorkomen dienen patiënten geïnstrueerd te worden het medicament niet stand in te nemen.

Nitraten (zoals nitroglycerine) hebben een direct vaatverwijdend effect op de veneuze bloedvaten en de coronaire vaten. Bij een hoge, meestal intraveneuze dosering, werken nitraten ook vaatverwijdend op de arteriolen.

Nitraten worden binnen de gladde spiercellen van de vaatwand omgezet in stikstofmonoxide (NO). NO werkt naast vaatverwijdend ook remmend op plaatjesadhesie en -aggregatie. Verder speelt het een rol in de endotheelfunctie en contractiliteit van het myocard.

1. Eigenschappen geneesmiddelen

Isosorbide-mononitrat (ISMN) is een actieve metaboliet van isosorbide-dinitraat. Het heeft geen first-pass effect, hierdoor treden minder fluctuaties op in de plasmaspiegels in vergelijking met isosorbide-dinitraat. De halfwaardetijd bedraagt 4-5 uur. Het wordt alleen oraal toegediend.

Isosorbidedinitraat (ISDN) heeft een groot first-pass effect, de biologische beschikbaarheid varieert van 20-30%. De halfwaardetijd is 30-60 minuten. Oromucosaal wordt het snel en goed geresorbeerd.

Er zijn verschillende toedieningswegen voor nitraten. ISDN wordt oromucosaal goed en snel geresorbeerd en kan op deze manier worden gebruikt voor het couperen van een aanval van angina pectoris. Oraal kan het worden gebruikt als onderhoudsbehandeling, intraveneuze behandeling wordt alleen toegepast bij ernstig acuut hartfalen. ISMN wordt alleen oraal toegediend.

Een probleem bij het gebruik van nitraten als onderhoudsbehandeling is het optreden van tolerantie voor het effect. Een vermindering van het effect kan bij gelijkblijvende bloedspiegel al na 6 tot 8 uur optreden. Het optreden van tolerantie kan in de meeste gevallen worden voorkomen door per dag een 8 tot 12 uur durend nitraat-vrij of nitraat-arm interval in te lassen.

2. Indicaties

Nitraten zijn geïndiceerd bij angina pectoris en bij longoedeem / astma cardiale.

3. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerking die kan optreden bij het gebruik van nitraten is een nitraatcollaps. Deze nitraatcollaps doet zich vooral voor bij gebruik van het snelwerkende preparaat (voor acute pijn op de borst), het risico is groter bij patiënten die ondervuld zijn. Om deze bijwerkingen te voorkomen dienen patiënten geïnstrueerd te worden het medicament niet staand in te nemen.

De volgende geneesmiddelen moeten gekend worden: chloortalidon, hydrochloorthiazide, furosemide, spironolacton, triamtereen, amiloride, metoprolol, sotalol, bisoprolol, propranolol, carvedilol, atenolol, tamsulosine, nifedipine, amlodipine, diltiazem, verapamil, enalapril, lisinopril, losartan, digoxine, isosorbide-dinitraat, isosorbide-mononitraat, paroxetine, natriumpolystyreensulfonaat, KCl-drank, oxazepam, diclofenac.

D ANTIDIABETICA

Het belangrijkste kenmerk van diabetes mellitus is het te hoge bloedglucosegehalte. Onder normale omstandigheden wordt het bloedglucosegehalte tussen 4-8 mmol/l gehouden. Bij [diabetes mellitus type 1](#) is er sprake van een absoluut insulinetekort door auto-immuun destructie van de β -cellen in de pancreas. Diabetes type 1 wordt altijd met insuline behandeld. Dit hoofdstuk zal verder gaan over de behandeling van diabetes mellitus type 2. Er wordt ingegaan op de medicatie die gebruikt wordt in de behandeling van diabetes mellitus type 2. Het medicamenteuze stappenplan voor de behandeling van diabetes mellitus type II is terug te vinden in de richtlijnen. Het stappenplan hoeft niet gekend te worden voor de farmacotherapie eindtoets.

Bij [diabetes mellitus type 2](#) bestaat er een relatief tekort aan insuline door toegenomen insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel en een zekere mate van disfunctie van de bètacellen van de eilandjes van Langerhans. Insulineresistentie is geassocieerd met overgewicht. De behandeling vereist in eerste instantie niet-medicamenteuze adviezen: niet roken, gezonde voeding, afvallen bij BMI > 25 en voldoende lichaamsbeweging. Indien dit onvoldoende effectief is, dienen orale bloedglucose verlagende middelen te worden bijgegeven, zoals biguaniden, sulfonyleureumderivaten, α -glucosidaseremmers, thiazolidinedionen (PPAR- γ -agonisten), incretine-enhancers (DPP4-remmers) of SGLT2-remmers. Indien voorgaande maatregelen tekortschieten, worden insuline-injecties gegeven.

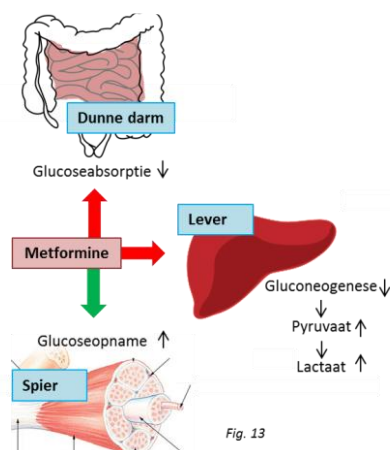
De volgende bloedglucose verlagende middelen dienen gekend te worden:

- A. Orale bloedglucose verlagende middelen
 - A.1. Metformine
 - A.2. SU-derivaten (tolbutamide, glibenclamide, gliclazide)
 - A.3. SGLT2-remmers (dapagliflozine)
- B. Insulinen

A. Orale bloedglucose verlagende middelen

A.1. Metformine

[Metformine](#) remt de glucoseproductie in de lever en verhoogt de perifere gevoeligheid voor insuline. Doordat het de insulineproductie niet stimuleert, kan het geen hypoglykemie veroorzaken (Fig. 10).



Figuur 10

1. Indicaties

Behandeling van diabetes mellitus type 2 met orale bloedglucose verlagende middelen komt pas in aanmerking indien met een voedingsadvies en stimulering van lichaamsbeweging geen goede

bloedglucoseregulatie wordt bereikt. Metformine is geïndiceerd bij volwassenen met diabetes mellitus type II als monotherapie of in combinatie met andere bloedglucose verlagende middelen of insuline.

2. Kinetiek

Bij iedere patiënt met DM2 en voldoende nierfunctie (>30 ml/min/1.73m²) wordt gestart met een behandeling met metformine. Metformine wordt renaal geklaard, waardoor de bloedconcentratie verhoogd en de halfwaardetijd verlengd is bij nierinsufficiëntie.

Metformine wordt in zijn geheel uitgescheiden door de nieren. Bij onvoldoende werking van de nieren zal metformine zich stapelen in het lichaam en kan zo een lactaatacidose veroorzaken (fataal, maar zeldzaam). Om deze reden wordt geadviseerd om bij een verminderde nierfunctie te starten met een lagere dosering. Metformine is gecontra-indiceerd bij een eGFR <10 ml/min/1.73m². Metformine dient gestopt te worden in situaties waarbij een hoog risico op nierfunctiestoornissen bestaat.

3. Bijwerkingen

Maagdarmstoornissen treden frequent op als bijwerking, met name dunne ontlasting, soms diarree. Metformine kan in zeldzame gevallen lactaatacidose uitlokken of verergeren. Daarom moet rekening worden gehouden met contra-indicaties: nierinsufficiëntie, hartfalen, chronische hypoxemie en sepsis.

Vooraf bij het begin van de behandeling met metformine kunnen maag-darmklachten optreden (misselijkheid, braken, diarree). Een zeldzame, maar ernstige bijwerking is lactaatacidose, vooral bij cumulatie van metformine, bijvoorbeeld bij nierfunctiestoornissen. Vanwege dit laatste is metformine gecontra-indiceerd bij nier- of leverinsufficiëntie, bij hartfalen en bij ernstige hypoxemie (bijvoorbeeld ernstige COPD en sepsis). Andere contra-indicaties zijn onderzoeken waarbij jodiumhoudende contrastvloeistoffen worden gebruikt of electieve operaties onder algehele anesthesie. De behandeling met metformine dient op de dag van het onderzoek of operatie onderbroken te worden en pas 48 uur na het onderzoek opnieuw gestart te worden.

A.2. Sulfonylureumderivaten

[Sulfonylureumderivaten](#) (SU-derivaten) stimuleren onafhankelijk van de glucoseconcentratie de afgifte van insuline uit bètacellen. Er zijn kortwerkende (tolbutamide, gliclazide) en langwerkende middelen (glibenclamide, glimepiride). De eerste keus SU-derivaat is gliclazide, omdat de kans op een hypoglykemie bij dit middel het kleinst is.

1. Indicaties

Wanneer metformine niet (meer) voldoende werkt, wordt overgegaan op combinatietherapie van metformine en een SU-derivaat (gliclazide).

SU-derivaten zijn geïndiceerd bij volwassenen met diabetes type II, indien met lichamelijke inspanning en dieet alléén onvoldoende resultaat wordt gegeven.

2. Bijwerkingen

Door de stimulerende werking op de insulinesecretie kunnen hypoglykemieën ontstaan. Dit risico wordt verhoogd door slechte/onregelmatige voedselintake, inspanning en nierinsufficiëntie. Een hypoglykemie kan bestreden worden door het eten van koolhydraten, het toedienen van glucose of glucagon. Met name niet-selectieve bètablokkers kunnen de beginsymptomen van een hypoglykemie maskeren.

De belangrijkste bijwerking van de SU-derivaten is hypoglykemie, omdat er onafhankelijk van de glucosespiegel afgifte van insuline plaats vindt. Deze complicatie treedt vooral op bij de langwerkende sulfonyleureumderivaten en patiënten met een verminderde nierfunctie. De kans op hypoglykemie is groter bij ouderen, lever- of nierfunctiestoornis, ongewone lichamelijke belasting, onregelmatige voeding of verminderde intake. De werkzame metabolieten van glibenclamide die door de nieren worden uitgescheiden, kunnen bijdragen aan toename van de kans op hypoglykemie bij een nierfunctiestoornis, waardoor wordt afgeraden dit middel voor te schrijven. Bij gliclazide zijn de omzettingsproducten inactief, waardoor dit middel bij nierfunctiestoornissen gecontinueerd kan worden.

De verschijnselen van een hypoglykemie kunnen in twee groepen worden ingedeeld. Een daling van het bloedglucosegehalte leidt eerst (bij een waarde $<4\text{ mmol/l}$) tot stimulatie van het adrenerge systeem, met als symptomen tachycardie, zweten, onrust en tremoren. Wanneer de energievoorziening van de hersencellen tekortschiet, ontstaan neuroglycopene verschijnselen, zoals dysartrie, dubbelzien, hoofdpijn, concentratiestoornissen en verwardheid. Lichte verschijnselen van hypoglykemie kunnen worden bestreden door de toediening van koolhydraten of glucose per os. Als de patiënt door een verlaagd bewustzijn hiertoe niet in staat is, wordt een glucose-oplossing intraveneus gegeven of 1 mg glucagon subcutaan of intramusculair.

3. Interacties

Tabel 11 Interacties

Bijwerking	Interactie met medicatie	
<u>Hypoglykemie</u>	Bètablokkers	Bètablokkers kunnen de beginsymptomen van hypoglykemie maskeren, ook kunnen ze het herstel van de glucosespiegel na hypoglykemie vertragen. Dit treedt vooral op bij de niet-selectieve bètablokkers.

A.3. SGLT2-remmers

SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) remmers blokkeren selectief en reversibel de natriumglucose-cotransporter 2 in de nieren. Hierdoor wordt de renale glucose reabsorptie geremd, wat leidt tot uitscheiding van glucose met de urine en een verlaging van het bloedglucose gehalte.

1. Indicaties

SGLT2 remmers zijn geïndiceerd als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging bij volwassenen met onvoldoende reguleerde diabetes mellitus type II. SGLT2 remmers kunnen gegeven worden als monotherapie, wanneer metformine niet geschikt is vanwege intolerantie of als aanvulling op andere bloedglucose verlagende medicatie. Tevens hebben SGLT2-remmers een gunstig effect op hart en vaatziekten en chronische nierschade. SGLT2-remmers hebben daarom een plaats in de behandeling van hartfalen, ook wanneer er geen sprake is van diabetes mellitus type 2.

2. Bijwerkingen

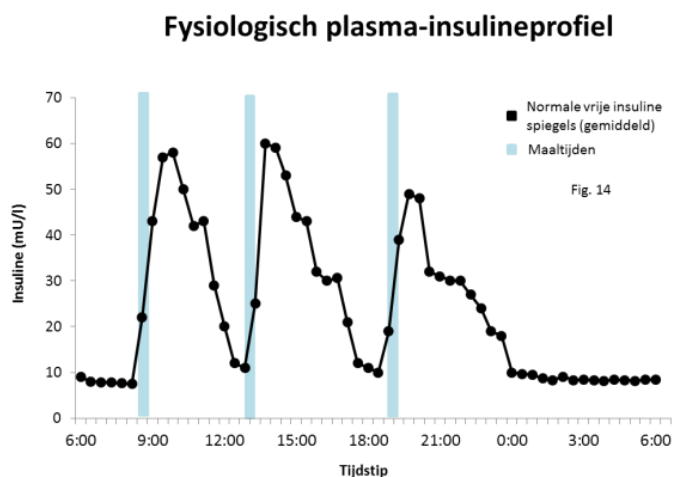
De belangrijkste bijwerking van SGLT2 remmers is de euglycemische diabetische ketoacidose (EDKA).

De belangrijkste bijwerking van SGLT2 remmers is de euglycemische diabetische ketoacidose (EDKA). Deze complicatie treedt vooral op bij patiënten die ook een koolhydraat arm dieet volgen. Atypisch aan deze vorm van ketoacidose is dat de glucosewaarden lager dan gebruikelijk zijn (lager dan 14 mmol/l, vandaar de term euglycemisch), waardoor de diagnose gemist kan worden en de behandeling (toedienen van glucose en insuline) vertraging op kan lopen.

B. Insuline

1. Indicaties

[Insuline](#) is absoluut noodzakelijk bij de behandeling van insulineafhankelijke of type 1 diabetes mellitus. Bij diabetes mellitus type 2 is het gebruik van insuline aangewezen indien onvoldoende op orale bloedglucose verlagende middelen wordt gereageerd. De insulinebehandeling is erop gericht om de normale fysiologische insulineafgifte zoveel mogelijk na te bootsen (Fig. 11).



Figuur 11

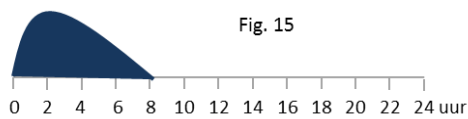
2. Insuline therapie

Essentieel bij de behandeling met insuline is het denken in insulineprofielen, dat wil zeggen: het tijdsverloop van insulinespiegels in het bloed. Hieronder volgt een overzicht van de insulinepreparaten. Alleen insuline Aspart (Novorapid), insuline Glargine (Lantus) en gewone insuline (humuline regular / actrapid) dienen gekend te worden voor de farmacotherapie eindtoets.

Kortwerkende insuline

Voorbeelden hiervan zijn Humuline Regular/Actrapid en Insuman Rapid. Humuline regular/Actrapid lijkt op de menselijke variant van insuline en wordt daarom ook wel gewone insuline genoemd.

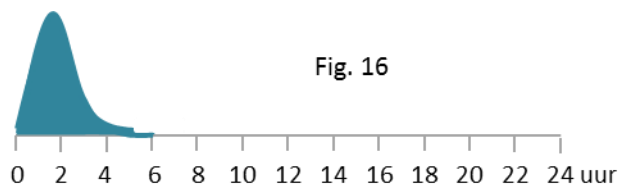
Deze kortwerkende insulinen hebben een licht vertraagde resorptie door subcutane hexameer vorming. Kortwerkende insuline moet 30 min voor de maaltijd worden ingespoten. De piekwerking van deze insulinen is na ongeveer 2-3 uur na injectie. De werkingsduur varieert van 6-8 uur.



Figuur 12

Snelwerkende insuline-analoog

Voorbeelden hiervan zijn Aspart (Novorapid), Glulisine (Apidra) en Lispro (Humalog). Deze insulinen hebben een snelle resorptie doordat de insuline als mono/dimeer subcutaan terecht komt. Snelwerkende insuline-analoog moet direct voor, tijdens of na de maaltijd worden ingespoten. De piekwerking is na ongeveer 45-90 minuten na injectie. De werkingsduur is ongeveer 4-5 uur.

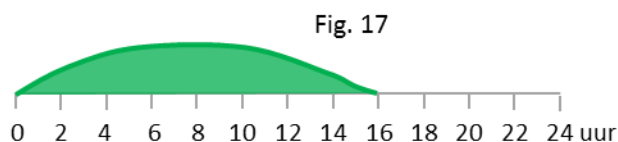


Figuur 13

(Middel) langwerkende NPH-insuline

Voorbeelden hiervan zijn humaline NPH, Insulatard en Insuman Basal. Deze insulinen worden vertraagd afgegeven door binding van NPH aan insuline. NPH-insuline (Neutral Protamine Hagedorn), ook wel isofane insuline genoemd, is een middellangwerkende insuline met een optimale werkingsduur van ongeveer 4 tot 12 uur en een maximale werkingsduur van ongeveer 24 uur.

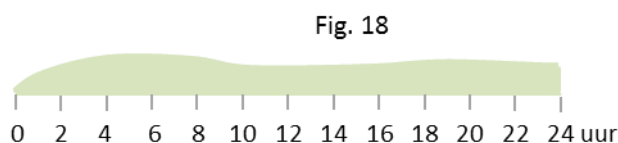
Deze insuline wordt tussen het avondeten en net voor het slapen ingespoten. De piekwerking van deze insulinen is 4-8 uur na injectie. De werkingsduur is ongeveer 12-16 uur.



Figuur 14

Langwerkende insuline-analoog

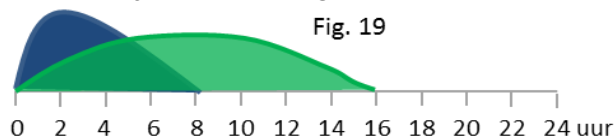
Een voorbeeld hiervan is Glargine (Lantus). Deze vorm van insuline heeft een vertraagde resorptie door vorming van subcutane microneerslagen. Langwerkende insuline-analogen moeten tussen het avondeten en net voor het slapengaan ingespoten worden. De werkingsduur is circa 24 uur of langer.



Figuur 15

Humane mix-insuline

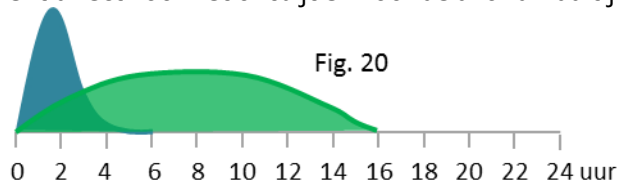
Een voorbeeld hiervan is humuline NPH 30/70. Humane mix-insuline is een bifasische mix van kortwerkende insuline + NPH-insuline. Deze vorm van insuline dient 30 minuten voor het ontbijt en de avondmaaltijd te worden ingespoten.



Figuur 16

Analoge mix-insuline

Voorbeelden hiervan zijn Aspart/ aspart protamine (NovoMix 30,50 of 70) en Lispro/lispro protamine (Humalog Mix 25/75, 50/50). Analoge mix-insulinen zijn een bifasische mix van snelwerkende insuline-analoog + protamine gebonden aan snelwerkende insuline-analoog. Deze vorm van insuline dient direct voor het ontbijt en voor de avondmaaltijd te worden ingespoten.



Figuur 17

Patiënten met DM1 worden behandeld met insuline. Behandeling met insuline bij patiënten met DM2 is geïndiceerd als met dieet en orale middelen geen goede glycemische instelling wordt bereikt. Een hypoglykemie ontstaat meestal bij een patiënt die met insuline wordt behandeld en die een maaltijd heeft overgeslagen of een uitzonderlijk zware inspanning heeft verricht.

3. Interacties

Tabel 12 Interacties

Bijwerking	Interactie met medicatie	
Hypoglykemie	Bètablokkers	Bètablokkers kunnen de beginsymptomen van hypoglykemie maskeren, ook kunnen ze het herstel van de glucosespiegel na hypoglykemie vertragen. Dit treedt vooral op bij de niet-selectieve bètablokkers.

4. Bijwerkingen

De voornaamste bijwerking van insuline is het optreden van een hypoglykemie. Dit kan ontstaan door overdosering, te laat of te weinig eten, alcohol en lichamelijke inspanning. Patiënten met een verminderde nierfunctie lopen een verhoogd risico op een hypoglykemie. De kans op ernstige hypoglykemieën is sterk vergroot indien er sprake is van *hypoglycaemia unawareness*, hetgeen wil zeggen dat de patiënt hypoglykemieën niet goed voelt aankomen. Insuline glargine (Lantus) heeft vooral bij patiënten met diabetes mellitus type 2 het voordeel van minder nachtelijke hypoglykemieën ten opzichte van NPH-insuline. Patiënten die al behandeld worden met insuline, kunnen een ketoacidose ontwikkelen wanneer ze te weinig insuline krijgen.

De volgende geneesmiddelen moeten gekend worden: Insuline (humuline regular, aspart, glargine), metformine, tolbutamide, glimepiride, gliclazide, dapagliflozine, metoprolol, propranolol, glucagon.

E. ANTIDEPRESSIVA

In deze module worden de volgende geneesmiddelengroepen behandeld:

E.1. Antidepressiva

- Tricyclische antidepressiva (TCA's)
- Serotonineheropnameremmers (SSRI's)

E.2. Lithium

E.1. Antidepressiva

1. Werking en farmacokinetiek

In Nederland worden veelvuldig antidepressiva voorgeschreven, namelijk bij ongeveer 1 miljoen mensen. Alle antidepressiva zorgen op korte termijn voor een toename van de hoeveelheid neurotransmitters (noradrenaline, serotonine en in geringere mate dopamine) in de synapsspleet. Alle monoaminen spelen een rol bij stemmingsstoornissen, waarbij de rol van serotonine het meest belangrijk wordt geacht, gevolgd door die van noradrenaline. Antidepressiva kunnen op grond van hun bijwerkingenprofiel en de mogelijke ernst van de bijwerkingen worden verdeeld in [tricyclische antidepressiva](#) (TCA's) en selectieve [serotonineheropnameremmers](#) (SSRI's).

Voorbeelden van TCA's zijn amitriptyline en nortriptyline. Amitriptyline remt zowel de heropname van serotonine als noradrenaline. Nortriptyline, welke een metaboliet van amitriptyline is, remt de heropname van noradrenaline en in geringere mate ook die van serotonine.

Voorbeelden van SSRI's zijn citalopram, fluoxetine en paroxetine. SSRI's remmen selectief de heropname van serotonine in het presynaptisch neuron. Hierdoor neemt de hoeveelheid serotonine in de synapsspleet toe. Het antidepressief effect treedt niet acuut op, maar meestal pas na 3 weken behandeling. Bijwerkingen treden wel acuut op.

2. Indicaties

Antidepressiva zijn geïndiceerd bij matig-ernstige depressies. TCA's kunnen daarnaast gebruikt worden voor bestrijding van neuropathische pijnen. SSRI's hebben ook een uitgesproken anxiolytische werking, waardoor ze een rol hebben bij de bestrijding van angststoornissen. Daarnaast werken ze bij obsessief-compulsieve stoornissen.

Behandeling met antidepressiva is geïndiceerd bij patiënten met een matig ernstige depressie. Bij lichte depressie is het effect niet beter dan placebo. Algemeen wordt aangenomen dat deze geneesmiddelen te gemakkelijk en te vaak worden ingezet bij depressie. SSRI's zijn daarnaast geïndiceerd bij diverse angststoornissen door hun paniek- en angst reducerende werking. Een niet geregistreerde indicatie waarbij een TCA wordt toegepast is neuropathische pijn.

3. Bijwerkingen

De bijwerkingen van TCA's kunnen op basis van hun aangrijpingspunten beredeneerd worden. Bijwerkingen zijn van anticholinerge aard (droge mond, obstipatie, urineretentie, verwardheid), antihistaminerge aard (sedatie), anti-noradrenerge aard (orthostatische hypotensie) en veroorzaakt door de kinidineachtige werking (ritmestoornissen). TCA's in combinatie met antihypertensiva en diuretica geven een versterking van de orthostase. SSRI's hebben bijwerkingen als gevolg van de sterke serotonerge potentiëring. SSRI's kunnen na ongeveer 1 week SIADH veroorzaken met daarbij het risico op een hyponatriëmie. Dit risico is verhoogd bij gebruik van thiazidediuretica. Een belangrijke bijwerking van SSRI's is daarnaast trombocytopenie. SSRI's in combinatie met NSAID's geven een extra verhoogd bloedingsrisico. Een zeldzame maar gevaarlijke bijwerking bij medicijnen die de serotoninespiegel in de synaps verhogen is het 'serotoninesyndroom', waarbij symptomen zoals agitatie, koorts en hyperreflexie voorkomen.

Veel bijwerkingen van TCA's zijn gerelateerd aan de onbedoelde effecten op het cholinerge, histaminerge, noradrenerge systeem of als gevolg van kinidineachtige verschijnselen (Tabel 13). De frequent voorkomende anticholinerge bijwerkingen staan op de voorgrond. Met name bij ouderen kunnen centrale bijwerkingen als cognitief disfunctioneren en verwardheid optreden. Nortriptyline geeft minder anticholinerge bijwerkingen, waardoor dit middel de voorkeur heeft bij ouderen. Orthostatische hypotensie, duizeligheid en valneiging zijn het gevolg van de anti-noradrenerge werking. Het risico hierop is verhoogd bij patiënten met dehydratie door bijvoorbeeld diarree, koorts of braken. De kinidineachtige werking is verantwoordelijk voor geleidingsstoornissen, waardoor dit middel gecontra-indiceerd is na een recent myocardinfarct. Bij overdosering (bijvoorbeeld bij suïcidopogingen) kan deze beïnvloeding aritmieën veroorzaken en levensbedreigend zijn. De antihistaminerge werking zorgt voor sufheid, waardoor TCA's bij voorkeur 's avonds gedoseerd worden. Bovenstaande bijwerkingen kunnen voorkomen worden door deze middelen kritisch voor te schrijven en te starten met een lage dosis.

Het bijwerkingenprofiel van de SSRI's wordt gekenmerkt door versterking van serotonine (5-HT), dat wil zeggen door maag-darmklachten, hoofdpijn, anorexie of juist gewichtstoename, slapeloosheid en agitatie (Tabel 14). Van met name fluoxetine en paroxetine is een verhoogde bloedingsneiging gemeld. SSRI's kunnen daarnaast het syndroom van inadequate ADH-secretie (SIADH) veroorzaken, dat resulteert in hyponatriëmie. Deze bijwerking treedt na ongeveer 1 week op. Hierdoor ontstaan symptomen van sufheid, verwardheid en misselijkheid. Deze hyponatriëmie wordt behandeld met een vochtbeperking. De combinatie SSRI's en thiazidediuretica verhoogt de kans op hyponatriëmie. Andere risicofactoren zijn een infectie, oudere leeftijd, weinig intake van eiwit en zout, zoutverlies (diarree, zweten) en veel drinken. Een zeldzame maar gevaarlijke bijwerking bij medicijnen die de serotoninespiegel in de synaps verhogen is het 'serotoninesyndroom', waarbij symptomen zoals agitatie, koorts en hyperreflexie voorkomen. Het risico hierop is met name verhoogd bij gelijktijdig gebruik van een SSRI en tramadol. Deze potentieel fatale bijwerkingen wordt behandeld met diazepam en het koelen van de patiënt (als er sprake is van hyperthermie).

Tabel 13 Bijwerkingen Tricyclische antidepressiva (TCA's)

Farmacologisch effect	Bijwerking
Anticholinergisch (blokkade van muscarinereceptor)	<ul style="list-style-type: none"> • Visusstoornissen: <ul style="list-style-type: none"> ○ accommodatiestoornissen ○ verslechtering van een glaucoom • Droge mond • Mictiestoornissen • Obstipatie • Seksuele disfunctie • Verwardheid, <ul style="list-style-type: none"> ○ delier (ouderen)
Antihistaminerg (blokkade van histamine-1-receptor)	<ul style="list-style-type: none"> • Sedatie • Sufheid
Antinoradrenerg (blokkade van alfa-1-receptoren)	<ul style="list-style-type: none"> • Orthostatische hypotensie • Valneiging
Kinidineachtig	<ul style="list-style-type: none"> • Geleidingsstoornissen

Tabel 14 Bijwerkingen Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)

Farmacologische eigenschap	Bijwerking
Hoofdzakelijk het gevolg van serotoninepotentiëring	<ul style="list-style-type: none"> • Hyponatriëmie • Trombocytopathie (bloedingen) • Maag-darmklachten • Hoofdpijn • Slapeloosheid • Seksuele disfunctie • Serotoninesyndroom

4. Interacties

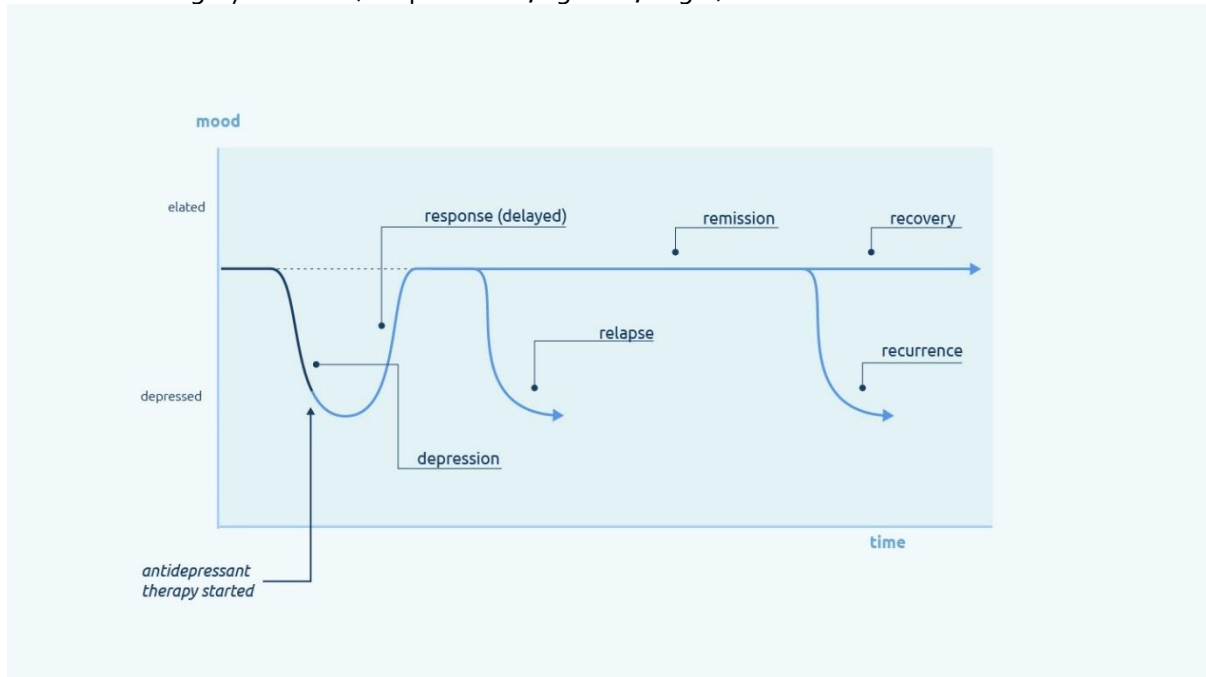
Het risico op orthostatische hypotensie, een bijwerking van TCA's, is verhoogd bij gebruik van diuretica en antihypertensiva. NSAID's in combinatie met SSRI's geven een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen (Tabel 15). Bij gelijktijdig gebruik van een SSRI en een NSAID kan het zinvol zijn om de dosis van het NSAID te verlagen, maagzuur remmende medicatie te starten (protonpompremmer) of het NSAID te vervangen door een selectieve cox-2-remmer. De indicaties voor het starten van deze preventieve maatregelen staan beschreven in de module over pijnstilling.

Tabel 15 Interacties

Soort antidepressivum	Bijwerking	Interactie met medicatie
Tricyclische antidepressiva (TCA's)	Orthostase	Antihypertensiva Diuretica
Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)	Hyponatriëmie	Thiazidediuretica (hydrochloorthiazide, chloortalidon)
	Bloedingsrisico	NSAID's
	Serotonerg syndroom	Serotonerge geneesmiddelen (lithium, tramadol, triptanen, tryptofaan, sint-janskruid)

5. Behandeling van depressie

Het antidepressieve effect, het normaliseren van de stemming en van de andere kenmerken van depressie zoals verlies van interesse en schuldgevoelens, is meestal pas na twee tot vier weken merkbaar, terwijl bijwerkingen al een paar uur na inname kunnen optreden (Fig. 18). Het is belangrijk deze medicatie niet levenslang te gebruiken, maar het effect na zes maanden te evalueren. Een succesvolle behandeling dient na herstel nog minimaal zes maanden gecontinueerd te worden. Bij stoppen met de behandeling moet de dosering langzaam worden uitgesloepen om het 'antidepressiva-onttrekkingsyndroom' (slaapklachten, agitatie, angst) te voorkomen.



Figuur 18

E.2. Lithium

1. Werking en farmacokinetiek

Lithium wordt gegeven bij een bipolaire stoornis. Lithium heeft een beperkte therapeutische index en daarom worden bloedspiegels regelmatig gemeten. Lithium wordt door de nieren uitgescheiden.

Stemmingsstabilisatoren zijn middelen waarmee manieën en depressies bij de bipolaire stoornissen kunnen worden onderdrukt (acute behandeling) en voorkomen (profylactische behandeling). Verschillende typen middelen hebben een stemmingstabiliserend effect, waaronder [lithium](#), anticonvulsiva en antipsychotica. Lithium heeft een antimanische en antidepressieve werking en wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Ongeveer 75% van het gefiltreerde lithium wordt in de proximale tubulus evenredig met natrium en water geresorbeerd. Lithium heeft een smalle therapeutische breedte (0.4-1.2 mmol/l) en dient op basis van de lithiumspiegel in het bloed te worden gedoseerd, omdat het gevaarlijk is bij overdosering. Omdat lithium met natrium interacteert, kan gemakkelijk een intoxicatie ontstaan door onvoldoende vocht en zout inname of overmatig zweten. Het risico op lithiumintoxicatie is vergroot bij nierfunctiestoornissen.

2. Indicaties

Lithium wordt gebruikt voor de behandeling van bipolaire stoornis en als additietherapie bij therapieresistente unipolaire depressieve stoornis.

3. Bijwerkingen

Dehydratie en het gebruik van bepaalde geneesmiddelen (diuretica, NSAID's en Renine Angiotensine Systeem remmers (RAS-remmers)) zorgen voor een verhoogde bloedspiegel van lithium. Bij verhoogde bloedspiegels hebben patiënten klachten van misselijkheid, diarree, tremoren, myoclonieën en soms epileptische insulden.

Door lithium kan de schildklier in 10 tot 20% van de gevallen trager gaan werken. In verband met de mogelijkheid van iatrogene hypothyreoïdie dient de schildklierfunctie (TSH) periodiek te worden bepaald. Daarnaast komen andere bijwerkingen voor zoals misselijkheid, braken, diarree en myoclonieën voor. Bij langdurig gebruik van lithium kan een diabetes insipidussyndroom optreden, wat leidt tot polyurie en dorst. Langdurige toediening kan een schadelijk effect op de nieren hebben. Daarom moeten patiënten geïnstrueerd worden de medicatie regelmatig in te nemen, voldoende water te drinken (twee tot drie liter per dag) en minimaal twee tot vier keer per jaar de nierfunctie (serum creatinine) en de bloedspiegel van lithium te laten controleren. Bij een ernstige lithi-intoxicatie (plasmaspiegel >2 mmol/L) kunnen verwardheid en zelfs coma optreden.

4. Interacties

Tabel 16 Interacties

Bijwerking	Interactie met medicatie
Hogere lithiumspiegels	Diuretica NSAID's RAS-remmers

De volgende geneesmiddelen moeten gekend worden: amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine, citalopram, naproxen, furosemide, hydrochloorthiazide, enalapril.

Interactie met: Sint-janskruid

F. BENZODIAZEPINES

De meeste artsen staan ambivalent tegenover het voorschrijven van benzodiazepine-agonisten. De middelen zijn enerzijds van grote waarde door hun angstremmende en slaapbevorderende effecten. Anderzijds is voorzichtigheid geboden vanwege kans op verslaving, het valgevaar bij ouderen, cognitieve problemen, beïnvloeding van het rijgedrag en de mogelijke tolerantie op lange termijn. Kennis van de werking en farmacokinetiek van benzodiazepine-agonisten is nodig om te kiezen uit het grote aanbod. De belangrijkste eigenschappen van temazepam, oxazepam en diazepam moeten voor de farmacotherapie eindtoets gekend worden.

1. Werking en farmacokinetiek

Benzodiazepinen versterken de remmende werking van GABA door binding aan het GABA_A ionkanaal, hierdoor wordt de influx van chloride-ionen verlengd, wat leidt tot neuronale hyperpolarisatie. Temazepam en oxazepam zijn benzodiazepines met een korte halfwaardetijd. De T_{1/2} van diazepam is lang (40-100 uur). Temazepam en oxazepam (T_{1/2} 4-15 uur) zijn metabolieten van diazepam.

Benzodiazepine-agonisten hebben een dempende werking doordat ze de werking van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) versterken via de GABA_A-receptor. In tegenstelling tot het werkingsmechanisme (farmacodynamiek) verschillen benzodiazepine-agonisten wel in farmacokinetiek. Verschillen in farmacokinetiek bepalen grotendeels de keuze voor een specifieke benzodiazepine-agonist. De meeste benzodiazepinen, zoals diazepam, hebben werkzame metabolieten met zeer lange eliminatiehalfwaardetijden (T_{1/2} diazepam 40-100 uur). Deze middelen zijn daarom niet geschikt als slaapmiddel. Temazepam en oxazepam, metabolieten van diazepam, zijn benzodiazepines met een korte halfwaardetijd (T_{1/2} oxazepam 5-15 uur; T_{1/2} temazepam 7-11 uur). Bij ouderen kan uitscheiding en omzetting langzamer verlopen dan bij jongeren door de relatief grotere vetmassa en daardoor grotere verdelingsvolume. Dit kan resulteren in een 'hang over'-effect. Factoren die de snelheid van inwerkingtreding bepalen zijn de resorptiesnelheid en verdeling over vetweefsels. De werkingsduur wordt niet alleen bepaald door de eliminatiehalfwaardetijd, resorptie en verdeling, maar vooral door de hoogte van de dosering.

2. Indicaties

De belangrijkste indicaties voor het gebruik van benzodiazepines zijn: slaapstoornissen, gegeneraliseerde angststoornissen en de behandeling van onthoudingsverschijnselen. Daarnaast worden benzodiazepines gebruikt om een koortsconvulsie en epileptisch insult te behandelen. Tenslotte is er een belangrijke plaats voor benzodiazepines als premedicatie bij chirurgische ingrepen.

De belangrijkste indicaties voor het gebruik van benzodiazepines zijn slaapproblemen en gegeneraliseerde angststoornissen. Daarnaast worden benzodiazepines gebruikt voor de behandeling van onthoudingsverschijnselen, bijvoorbeeld bij alcoholonttrekking. Belangrijk is om, naast het symptomatisch behandelen van onttrekkingsverschijnselen met een benzodiazepine, ook thiamine toe te voegen aan de behandeling. Dit in verband met een mogelijke thiaminedeficiëntie bij patiënten die langdurig overmatig alcohol gebruiken.

Verder worden benzodiazepines gebruikt bij het couperen van een koortsconvulsie en epileptisch insult. In een dergelijk geval wordt gekozen voor clonazepam, diazepam of midazolam. Als er geen intraveneuze toegang beschikbaar is, kan midazolam intranasaal gebruikt worden voor het couperen van convulsies. Ten slotte is er een belangrijke plaats voor benzodiazepines als premedicatie bij chirurgische ingrepen. Bij inslaapstoornissen is het gewenst dat de werking snel intreedt en aanhoudt tot de ochtend, zonder sedatie overdag. Hiervoor zijn benzodiazepine-agonisten geschikt met een korte eliminatiehalfwaardetijd, zoals temazepam en zolpidem. Hoewel oxazepam een ver-

gelijkbare halfwaardetijd heeft als temazepam, werkt temazepam sneller door een sneller absorptie. Daarom heeft temazepam de voorkeur over oxazepam bij slaapproblemen. Voor angstremming is het van belang dat het middel voldoende lang werkt en er geen sedatie of accumulatie optreedt. Dat maakt een minder lipofiele benzodiazepine-agonist met een lange eliminatiehalfwaardetijd geschikt, zoals lorazepam.

Tabel 17 Indicaties³

Benzodiazepine	Slaapmiddel	Angstremming
Diazepam	-	+
Lorazepam	-	+
Oxazepam	-	+/-
Temazepam	+	+, niet geregistreerd voor deze indicatie, wel positief o.b.v. farmacokinetiek.

3. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen zijn spierhypotonie met als gevolg spierzwakte (valneiging, vooral bij ouderen), amnesie en afname alertheid (cave autorijden). Verder is er bij langdurig gebruik sprake van tolerantie van effect, afhankelijkheid en treden er reboundfenomenen op bij abstinentie (angst, slaapproblemen). Bij overdosering of combinatie met andere centraal dempende stoffen kan ademdepressie optreden. Daarnaast kan bij patiënten met (ernstig) COPD ademdepressie door benzodiazepines uitgelokt worden. Bij ouderen en kinderen kan toediening van een benzodiazepine paradoxale reacties tot gevolg hebben (agitatie, onrust). De belangrijkste interacties bijdragend tot de verhoogde valneiging zijn het gebruik van antihypertensiva, alcohol en opiaten.

Benzodiazepine-agonisten beïnvloeden vaak de alertheid en motorische vaardigheid, waardoor de rijvaardigheid nadelig wordt beïnvloed. Anterograde amnesie kan al bij therapeutische doseringen optreden, vooral enkele uren na inname. Met name bij ouderen en kinderen kunnen 'paradoxale' reacties zoals rusteloosheid, agitatie en agressief gedrag optreden. Ouderen kunnen bovendien door optredende spierhypotonie makkelijker vallen.

Bij langdurig gebruik kan de werkzaamheid van benzodiazepine-agonisten al gaan afnemen, er treedt tolerantie op (er is steeds meer nodig voor hetzelfde effect). Toepassing van benzodiazepine-agonisten kan leiden tot afhankelijkheid van deze middelen. Daarnaast kan bij staken van de behandeling reboundslapeloosheid optreden. Dit is een voorbijgaand syndroom waarbij de oorspronkelijke slaapklachten, in versterkte vorm terugkeren. Deze reboundslapeloosheid kan gepaard gaan met stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid. Het gevolg is dat benzodiazepines snel herstart worden, wat leidt tot chronische gebruikers.

4. Maatregelen ter preventie van bijwerkingen

Tolerantie van effect en afhankelijkheid zijn te voorkomen door benzodiazepines kort voor te schrijven (<2 weken), samen met een goede patiëntinstructie. In geval van afhankelijkheid of bij gebruik van meer dan de maximaal toegestane dosis, moet bij afbouwen van benzodiazepines overgeschakeld worden naar een langwerkend benzodiazepine (diazepam), waarna dit langzaam afgebouwd moet worden. In geval van ademhalingsdepressie kan flumazenil ($T_{1/2}$ ca. 1 uur), een benzodiazepine receptorantagonist, dit couperen.

³ Christiaan H. Vinkers, Joeri K. Tijdink, Jurjen J. Luykx en Roeland Vis. Kiezen voor de juiste benzodiazepine, werkingsmechanisme en farmacokinetiek. NTVG. 08-2012

Gezien de bij langdurig gebruik van slaapmiddelen te verwachten problematiek (tolerantie, afhankelijkheid, onthoudingsverschijnselen en reboundslapeloosheid bij staken van de behandeling) is het belangrijk deze middelen voorzichtig voor te schrijven. Deze problemen zijn te voorkomen door benzodiazepines kort voor te schrijven (<2 weken), bij voorkeur intermitterend, samen met een goede patiënt instructie. Vanwege het risico op onthoudingsverschijnselen wordt aangeraden om bij het stoppen van de behandeling het gebruik van de voorgeschreven benzodiazepine langzaam af te bouwen. Als alternatief kan men overgaan naar een langwerkend benzodiazepine (diazepam), om dit vervolgens langzaam af te bouwen. Hierdoor wordt de kans op onttrekkingssymptomen en reboundverschijnselen zoveel mogelijk beperkt. Deze laatste strategie wordt met name aangeraden als een patiënt een hoge dosis* (bijvoorbeeld >30 mg oxazepam per dag) benzodiazepine gebruikt, een patiënt meerdere mislukte stoppogingen heeft gedaan of er sprake is van (ernstige) psychiatrische co-morbiditeit.

*Vuistregel: er is sprake van een hoge dosis als de dosis hoger is dan de maximaal toegestane dosis bij een geregistreerde indicatie.

Toxiciteit

De toxische effecten van benzodiazepinen zijn over het algemeen gering. Bij overdosering of combinatie met andere centraal dempende stoffen kan ademdepressie optreden, wat gecoupeerd kan worden met flumazenil (benzodiazepine-receptorantagonist). Hierbij moet men erop bedacht zijn dat de halfwaardetijd van flumazenil ($T_{1/2}$ ca. 1 uur) veel korter is dan die van de meeste benzodiazepinen.

5. Interacties

Tabel 18 Interacties

Bijwerking	Interactie met medicatie
<u>Valneiging</u>	Antihypertensiva Alcohol Opiaten
<u>Ademdepressie</u>	Opiaten Alcohol

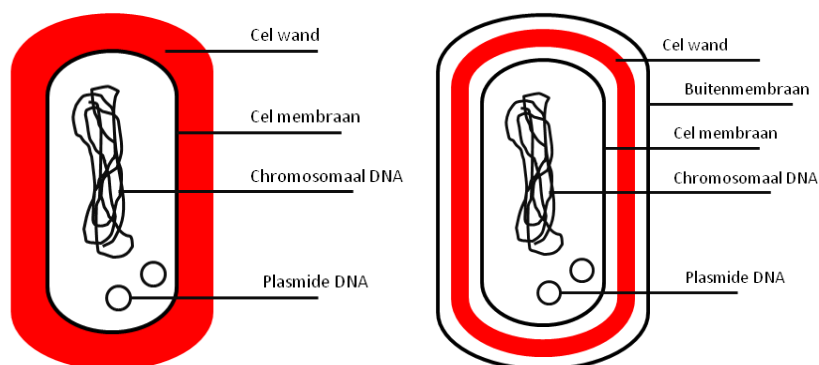
De volgende geneesmiddelen moeten gekend worden: diazepam, oxazepam, temazepam, flumazenil.

G. ANTIBIOTICA

Antimicrobiële middelen worden in groepen ingedeeld:

- A. β -lactam-antibiotica
 - A.1. Penicillinen (benzylpenicilline, amoxicilline, amoxicilline/clavulaanzuur, flucloxacilline, piperacilline, piperacilline-tazobactam)
 - A.2. Cefalosporinen (cefazoline, cefuroxime, ceftriaxon)
 - A.3. Carbapenems
- B. Tetracyclinen (doxycycline)
- C. Aminoglycosiden (gentamicine)
- D. Macroliden (azitromycine, claritromycine)
- E. Sulfonamiden/Trimethoprim (co-trimoxazol)
- F. Chinolonen (ciprofloxacine)
- G. Middelen bij urineweginfecties (nitrofurantoïne, fosfomycine, trimethoprim)
- H. Middelen bij anaerobe infecties (metronidazol)

Figuur 19



Figuur 20 links: gram-positieve bacterie, rechts: gram-negatieve bacterie

1. Bacteriën

Bacteriën kunnen worden ingedeeld op vorm (in kokken en staven) en op basis van verschil in celwand (Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën). Gram-positieve bacteriën bezitten een dikke celwand, welke bestaat uit peptidoglycanen (Fig. 20). Gram-negatieve bacteriën hebben een veel dünnere celwand met daaromheen nog een extra buitenmembraan, welke gevormd wordt door LPS (lipo-poly-saccharides). Ook kan onderscheid worden gemaakt in aerobe en anaerobe bacteriën, zowel bij de Gram-positieve als de Gram-negatieve bacteriën.

In het algemeen geldt:

- Alle antibiotica kunnen gastro-intestinale bijwerkingen geven, met name buikpijn en diarree. Dit wordt veroorzaakt door verstoring van de darmflora door niet-geresorbeerde antibiotica
- De meeste antibiotica worden renaal geklaard waardoor de dosis moet worden aangepast bij verminderde nierfunctie (bv. verlagen dosis of verlengen interval).
- Alle antibiotica hebben een klinisch relevante interactie met coumarines. Het effect van de coumarine wordt indirect versterkt door antibiotica. Dit komt waarschijnlijk door een verhoogde afbraak van stollingsfactoren gedurende de koortperiode. Omdat de stollingstijd bij de combinatie kan toenemen, moet bij start van de combinatie contact worden opgenomen met de trombosedienst.

A. β -Lactam-antibiotica

β -lactam-antibiotica worden gekenmerkt door een β -lactamring die essentieel is voor de antimicrobiële werking. Ze verliezen hun activiteit door opensplitsing van de β -lactamring. Verschillende bacteriën bezitten enzymen (β -lactamasen) die deze ringopening bewerkstelligen, waardoor resistentie ontstaat tegen β -lactam-antibiotica. Tot de β -lactam-antibiotica horen penicillinen, cefalosporinen en carbapenems.

A.1. Penicillinen

[Penicillinen](#) worden verdeeld in smalspectrum (benzylpenicilline en flucloxacilline) en breed-spectrumpenicillinen (amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur en piperacilline-tazobactam).

1. Indicaties

Penicillinen werken met name tegen Gram-positieve bacteriën. 80-90% van de *Staphylococcus aureus*-stammen zijn inmiddels resistent tegen benzylpenicilline en amoxicilline. Daarom is flucloxacilline, een penicillinase-ongevoelig, smalspectrum penicilline het middel van eerste keus. Met name in ziekenhuizen buiten ons land vormen infecties met meticillineresistente *Staphylococcus aureus*-stammen (MRSA) een groot probleem. Bij MRSA is er een verandering in het aangrijpingspunt van het penicilline bindend eiwit, waardoor flucloxacilline (en andere beta-lactamantibiotica) niet meer aan het eiwit kan binden en dus niet meer werkzaam is. Preparaten met een breder spectrum (ook effectief tegen gramnegatieve organismen) zijn amoxicilline en piperacilline, waarbij piperacilline ook werkzaam is tegen *Pseudomonas aeruginosa*. Gecombineerd gebruik van een penicilline met een β -lactamaseremmer, zoals clavulaanzuur of tazobactam, heeft tot gevolg dat infecties met door β -lactamasevorming resistente bacteriën weer behandelbaar kunnen zijn. Voorbeelden hiervan zijn de combinatie van amoxicilline met clavulaanzuur en piperacilline met tazobactam.

2. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van penicillinen zijn diarree en overgevoelighedsreacties, waarvan huidreacties het meest frequent voorkomen. Ook anafylactische shock wordt beschreven. Bij amoxicilline treden vaker huidreacties op dan bij andere penicillines, maar in de meeste gevallen is deze huidreactie bij amoxicilline niet immunologisch gemedieerd. In <2% van de gevallen is er sprake van kruisovergevoeligheid met cefalosporinen.

De meest voorkomende overgevoelighedsreacties van penicillines zijn huidreacties. Bij amoxicilline treden vaker huidreacties op dan bij andere penicillines, maar in de meeste gevallen is deze huidreactie bij amoxicilline niet immunologisch gemedieerd.

Bij mononucleosis infectiosa (ziekte van Pfeiffer, veroorzaakt door het Epstein-Barr-Virus (EBV)) en lymfatische leukemie ontwikkelt 90% van de patiënten een hideruptie als gevolg van het gebruik van amoxicilline. (Fig. 21). De incidentie van de gevreesde anafylactische shock bedraagt 0.01-0.04%. Tussen de penicillinen onderling bestaat kruisovergevoeligheid. In <2% van de gevallen is er



Figuur 21 <http://www.medischcontact.nl/Kennis-1/gezien2/Gezien-aflevering/127292/Reactie-op-penicilline-bij-EBVinfectie.htm>

sprake van kruisovergevoeligheid met cefalosporines.

Frequent komen ook gastro-intestinale reacties in de vorm van diarree voor, veroorzaakt door verstoring van de darmflora door niet-geresorbeerde antibiotica. Soms wordt de diarree veroorzaakt door *Clostridiodes difficile* en kan deze ontaarden in pseudomembraneuze colitis. In dat geval is het meestal nodig om de therapie onmiddellijk te staken en een behandeling tegen *C. difficile* in te stellen.

A.2. Cefalosporinen

Bij [cefalosporinen](#) spreekt men van 5 generaties, maar in Nederland worden vooral de eerste 3 generaties gebruikt .

Indicaties

1^e generatie

Onder de 1^e generatie cefalosporinen valt o.a. cefazoline. De 1^e generatie heeft een smalspectrum en is vooral werkzaam tegen Gram-positieve en een beperkt aantal Gram-negatieve bacteriën (die β -lactamase negatief zijn).

2^e generatie

Onder de 2^e generatie cefalosporinen valt o.a. cefuroxim. De 2^e generatie is effectief tegen β -lactamase-vormers en heeft meer effect op Gram-negatieve organismen dan de 1^e generatie.

3^e generatie

Onder de 3^e generatie cefalosporinen vallen o.a. ceftazidim en ceftriaxon. De 3^e generatie heeft een breedspectrum. Ceftriaxon is effectief tegen Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën. Ceftazidim is vooral effectief tegen Gram-negatieve bacteriën (inclusief *Pseudomonas aeruginosa*).

A.3. Carbapenem

Tot de carbapenems behoort meropenem. Het werkingsspectrum van meropenem is heel breed. Ze zijn actief tegen bijna alle soorten gram-positieve (maar niet tegen MRSA), gram-negatieve en anaerobe bacteriën. Het zijn 'reserve' antimicrobiële middelen. Ze vormen een laatste redmiddel bij infecties veroorzaakt door zeer resistente gramnegatieve micro-organismen, zoals 'Extended Spectrum β -Lactamase producerende bacteriën' (ESBL). Hoewel Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) eveneens tot de multiresistente bacteriën behoort, is meropenem niet effectief tegen deze bacterie.

B. Tetracyclinen

Tetracyclinen (zoals doxycycline)(*Fig. 19*) zijn vooral werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën en intracellulair voorkomende micro-organismen (*Q-koorts, Mycoplasma, Chlamydia*). Ze mogen niet gebruikt worden in de zwangerschap en niet bij jonge kinderen (<8jaar) bij wie het gebit nog niet volledig is ontwikkeld.

1. Bijwerkingen

Gebitsverkleuring bij kinderen en fotosensibilisatie zijn bijwerkingen van tetracyclinen. Door de schadelijke werking op bot- en tandweefsel is de toepassing van tetracyclinen tijdens de gehele periode van zwangerschap en bij kinderen tot 8 jaar daarom gecontra-indiceerd. Vanwege het risico op fotosensibilisatie wordt blootstelling aan zonlicht afgeraden tijdens de kuur. Combinatie met aluminium, calcium, ijzer en magnesium bevattende preparaten vermindert de absorptie (zoals antacida) door vorming van onoplosbare complexen. Het advies is dan om een alternatief antibioticum te kiezen, of indien mogelijk, de 2 middelen gescheiden in te nemen.

Verkleuring van gebit

Tetracyclinen worden opgenomen in tanden tijdens verkalking van het gebit gedurende de odontogenese. Verkleuring en hypoplasie kunnen het gevolg zijn.

Groeiremming

Daarnaast kunnen ook beenderen tetracyclinen opnemen, wat schadelijke gevolgen voor de groei kan hebben.

Fotosensibiliteit door behandeling met doxycycline



Figuur 22 Mike Blyth via flickr.com

2. Interacties

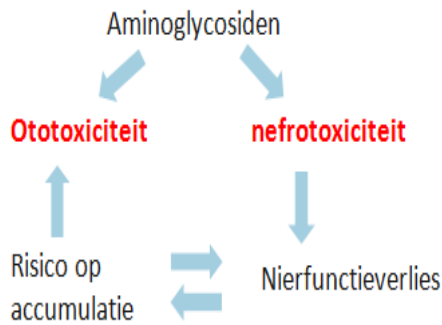
Tabel 19 Interacties

Bijwerking	Interactie met medicatie	Advies
Verminderde absorptie van tetracyclinen (ontstaan van onoplosbare complexen)	Aluminium, ijzer en magnesium bevattende preparaten (ijzerpreparaten of antacida).	Indien de combinatie van een tetracycline en één van de genoemde preparaten onvermijdbaar is, is het advies om de tetracycline minimaal 3 uur vóór of 2 uur ná het preparaat innemen. Een uitzondering geldt bij de combinatie van doxycycline met ferrofumaraat: dan moet ferrofumaraat tijdelijk stopgezet worden, óf één van beide middelen moet worden vervangen door een alternatief.

C. Aminoglycosiden

Aminoglycosiden (zoals gentamicine) worden vooral toegepast in de behandeling van (resistente) gram-negatieve bacteriën. Ze hebben belangrijke en zeer ernstige bijwerkingen (irreversibele doofheid en reversibele nierfunctiestoornis) en moeten daarom zo kort mogelijk worden toegediend.

[Aminoglycosiden](#) worden niet door de darm opgenomen en kunnen daarom alleen parenteraal worden toegediend bij systemische behandeling. Ze worden vooral gebruikt tegen Gram-negatieve staven. Ze hebben een smalle therapeutische breedte; ze zijn met name ototoxisch en nefrotoxisch. De nefrotoxiciteit is meestal reversibel, in tegenstelling tot de ototoxiciteit. Daarom wordt bij toediening van deze middelen een spiegelbepaling in serum aangeraden, om ototoxische en nefrotoxische doseringen te voorkomen. Een gevaar is dat men in een vicieuze cirkel raakt: door nefrotoxiciteit vermindert de nierfunctie, waardoor risico ontstaat van accumulatie. Het gevolg is een nog verder afgenomen functie en een toenemende kans op ototoxiciteit (Fig. 23).



Figuur 23

D. Macroliden

Macroliden (bijv. claritromycine en azitromycine) zijn effectief bij atypische (*Legionella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia Psittaci* en *Coxiella Burnetti* (veroorzaakt Q-koorts)), en grampositieve verwekkers. Nadeel is dat ze via CYP_{3A4} de afbraak remmen van veel andere geneesmiddelen (bijv. statines), waardoor ernstige interacties kunnen ontstaan. Bij combinatie met andere QTc verlengers is het risico op torsade de pointes verhoogd.

Macroliden (claritromycine en azitromycine) zijn vooral werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën, zoals *S. aureus*, pneumokokken en intracellulair voorkomende (atypische) micro-organismen (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Coxiella Burnetti*). Claritromycine remt CYP_{3A4} en is een substraat van CYP_{3A4}. Een combinatie van claritromycine met statines die worden gemetaboliseerd door CYP_{3A4} (zoals simvastatine en atorvastatine), vergroot het risico op statinetoxiciteit (rhabdomyolyse). Macroliden kunnen het QTc interval verlengen. Bij combinatie met andere QTc verlengers is het risico op torsade de pointes verhoogd.

E. Sulfonamiden/trimethoprim

De combinatie van trimethoprim en een sulfonamide is co-trimoxazol. Deze combinatie biedt het voordeel van synergisme, waardoor de werkzaamheid vijf- tot tienmaal groter is dan die van trimethoprim. Verder heeft de combinatie een bactericide werking en is het risico van ontwikkeling van resistentie afgenomen. Een nadeel is de optelsom van toxische effecten.

Figuur 24

1. Interacties

De werking van methotrexaat kan worden versterkt bij gelijktijdig gebruik van trimethoprim of co-trimoxazol. Dit komt doordat ze allen de activiteit van het dihydrofolaatreductase onderdrukken, wat kan leiden tot een potentieel levensbedreigende beenmergsuppressie. Ook kan co-trimoxazol de afbraak van vitamine K-antagonisten (bijv. acenocoumarol) remmen, wat kan leiden tot stijging van de INR en ernstige bloedingen. Deze combinatie moet daarom vermeden worden.

Trimethoprim inhibeert dihydrofolaatreductase in bacteriën. Voor inhibitie van dit enzym in de mens is een veel hogere concentratie nodig. Hierdoor leidt gebruik van trimethoprim of cotrimoxazol niet tot ernstige bloedbeeldafwijkingen. Echter, combinatie met methotrexaat geeft een verhoogde kans op megaloblastaire anemie door het potentiële effect op de foliumzuurhuishouding. Gelijktijdig gebruik van co-trimoxazol en trimethoprim met metotrexaat moet daarom vermeden worden. Daarnaast versterkt co-trimoxazol het effect van vitamine K-antagonisten, wat kan leiden tot INR-uitschieters en bloedingen (Tabel 20). Het versterkte effect

ontstaat door drie mechanismen. Als eerste worden vitamine K-antagonisten voornamelijk door CYP_{2C9} gemetaboliseerd. Door ziekte/koorts werkt CYP_{2C9} minder, daarnaast remt sulfamethoxazol (onderdeel van co-trimoxazol) CYP_{2C9}, wat zorgt voor een verhoogde plasmaconcentratie van vitamine K-antagonisten. Als laatste worden vitamine K-antagonisten door sulfamethoxazol van transporteiwitten verdrongen. Hierdoor is er een grotere vrije fractie van vitamine K-antagonisten in het bloed aanwezig is, wat tijdelijk voor een groter effect zorgt.

Trimethoprim remt, net als triamteren, de epitheliale natriumkanalen in de nier waardoor de K-secretie wordt geremd. Hierdoor kan een hyperkaliëmie ontstaan. Dit treedt met name op bij combinatiebehandeling met een remmer van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem, zoals ACE-remmers (bijv. enalapril), angiotensine-receptor-blokkers (zoals losartan) en aldosteron-antagonisten, zoals spironolacton.

Tabel 20 Interacties

Antibioticum	Bijwerking	Interactie met medicatie
Trimethoprim	Hyperkaliëmie	ACE-remmers, angiotensine-receptor-blokkers, spironolacton
Trimethoprim, cotrimoxazol	MTX-toxiciteit (beenmergsuppressie, mondulcera)	Methotrexaat
Cotrimoxazol	Doorschieten INR	Coumarines (acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine)

F. Chinolonen

Chinolonen (ciprofloxacine) zijn vooral effectief tegen gramnegatieve organismen. Evenals tetracyclinen vormen chinolonen onoplosbare complexen in combinatie met aluminium, calcium*, ijzer en magnesium bevattende preparaten, waardoor de absorptie van dit antibioticum afneemt. Het advies is dan om een alternatief antibioticum te kiezen, of indien mogelijk, de 2 middelen gescheiden in te nemen. Bij combinatie met andere QTc-verlengers is het risico op torsade de pointes verhoogd.

* Van de chinolonen vindt alleen bij ciprofloxacine en norfloxacine een interactie met calcium plaats.

Tot de [chinolonen](#) behoort onder andere ciprofloxacine. Ze zijn vooral effectief tegen gramnegatieve organismen. Chinolonen beïnvloeden de DNA-synthese door remming van het bacteriele DNA-gyrase, een enzym dat de winding van lange DNA-ketens rondom een RNA-kern kan bewerkstelligen (Fig. 15). Chinolonen binden in het maag-darmkanaal zink, calcium*, magnesium, aluminium en ijzer. Daardoor ontstaan onoplosbare complexen, zodat opname van deze middelen in het bloed niet mogelijk is. De absorptie van chinolonen neemt dus af door inname van deze bestanddelen.

Chinolonen kunnen het QTc-interval verlengen. Bij combinatie met andere QTc-verlengers is het risico op torsade de pointes verhoogd.

*Van de chinolonen vindt alleen bij ciprofloxacine en norfloxacine een interactie met calcium plaats.

G. Middelen bij urineweginfecties

Deze paragraaf beschrijft de huidige behandelrichtlijn urineweginfecties. De richtlijnen voor antibiotische therapie bij urineweginfecties worden regelmatig herzien en hoeven daarom niet gekend te worden voor de farmacotherapie eindtoets. De werking en farmacokinetiek van de genoemde medicatie dient wel gekend te worden.

Een cystitis is een urineweginfectie die zich beperkt tot het oppervlak van de blaasmucosa, zonder tekenen van weefselinvasie. Er wordt voor de richtlijnen van het beleid onderscheid gemaakt tussen een cystitis bij gezonde, niet-zwangere vrouwen (vanaf 12 jaar), recidiverende cystitis bij gezonde, niet-zwangere vrouwen en cystitis bij risicogroepen. Indien de infectie zich uitbreidt naar het weefsel van de nier of de prostaat, ontstaat respectievelijk een pyelonefritis of een acute prostatitis. Deze infecties kunnen gepaard gaan met tekenen van weefselinvasie, zoals hoge koorts, koude rillingen, misselijkheid en pijn in een flank of perineum. Dit onderscheid is belangrijk voor de keuze voor therapie.

De meeste urineweginfecties worden veroorzaakt door *Escherichia coli*. Daarnaast kunnen onderliggende aandoeningen een rol spelen bij het ontstaan van urineweginfecties, zoals prostaathyperplasie, prostatitis, verminderde weerstand (bv. door diabetes mellitus), steenlijden en neurogene blaas.

1. Behandeling

Voor de behandeling van een cystitis bestaat er een keuze uit diverse middelen, zoals nitrofurantoïne, fosfomycine en trimethoprim. Deze middelen dienen hoge concentraties in de urine te bereiken en liefst lage concentraties in het bloed. Wanneer er sprake is van een nierfunctiestoornis, zullen deze middelen, waaronder nitrofurantoïne, dus ook minder werkzaam zijn. In het geval van gecompliceerde infecties is langer durende therapie nodig met antibiotica die in de weefsels doordringen, zoals ciprofloxacine, amoxicilline-clavulaanzuur en co-trimoxazol. Voor de meest actuele medicamenteuze behandeling van cystitis kunt u de richtlijn van de NHG raadplegen (<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/urineweginfecties>). De volgende geneesmiddelen moeten gekend worden: nitrofurantoïne, fosfomycine, trimethoprim/co-trimoxazol, ciprofloxacine en amoxicilline-clavulaanzuur.

H. Middelen bij anaerobe infecties

Van deze middelen hoeft alleen metronidazol gekend te worden. Metronidazol kan worden gebruikt voor infecties met anaerobe verwekkers of ter profylaxe van infecties door anaeroben. Vaak wordt het dan gecombineerd met antibiotica om ook aerobe bacteriën te dekken, omdat het vaak om menginfecties gaat die behandeld of voorkomen moeten worden. Voorbeelden van verwekkers die gevoelig zijn voor metronidazol zijn *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* en *Clostridium perfringens*.

Metronidazol beïnvloedt het stofwisselingsproces van alcohol door remming van het enzym aldehyde-dehydrogenase. Bij gebruik van alcohol veroorzaakt dit een verhoogde acetaldehydeconcentratie, wat leidt tot symptomen zoals misselijkheid, braken, een rood gelaat en hoofdpijn. Alcoholgebruik dient te worden afgeraden tot 48 uur na staken van metronidazol.

I. Aanwijzingen voor het maken van een keuze

Voor een gerichte therapie, wanneer verwekker en gevoeligheid bekend zijn, hebben middelen met een smal spectrum de voorkeur boven die met een breder werkingsgebied. Het beleid is om zeer ernstige infecties slechts enkele dagen intraveneus te behandelen en zo spoedig mogelijk (binnen drie tot vier dagen) over te gaan op orale therapie. Redenen van niet aanslaan van antibiotische therapie zijn: andere verwekker of een koortsende niet-infectieuze ziekte. Daarnaast kan de infectiehaard moeilijk bereikbaar zijn door een abces of empyeem, corpus alienum (prothese, catheter, infuus) of een moeilijk bereikbaar compartiment, zoals hartklep, hersenvliezen, bot of gewrichten. Een andere reden die toenemend van belang is, is resistentie. Extended Spectrum β -Lactamase vormers (ESBL), Vancomycine Resistente Enterococ (VRE) en Meticilline resistente Staphylococcus Aureus (MRSA) zijn multiresistente bacteriën, die alleen nog te behandelen zijn met bijzondere reserveantibiotica en dus niet met de verder in dit hoofdstuk beschreven antibiotica.

Zodra uit microbiologisch onderzoek de verwekker en het gevoeligheidspatroon bekend zijn, dient men de aanvankelijke, blinde, 'brede' therapie ('empirische therapie') die gericht is op de verwachte verwekkers aan te passen en over te schakelen op een 'smallere', gerichte therapie. Het gekozen antibioticum moet een zo smal mogelijk spectrum hebben om de inductie van resistentie bij bacteriën elders in het lichaam zo veel mogelijk te beperken. Het beleid is om zeer ernstige infecties slechts enkele dagen (meestal drie tot vier dagen) intraveneus te behandelen en zo snel mogelijk over te gaan op orale antibiotica. Indien het geïsoleerde micro-organisme inderdaad de verwekker van de infectie is, en de gevoeligheidsbepaling is juist, kan doorgaans binnen één tot drie dagen een gunstige reactie op de ingestelde therapie worden verwacht. Indien het behandelingsresultaat niet in overeenstemming is met de verwachting, moet naar een oorzaak hiervoor worden gezocht. Onvoldoende reactie op antibiotica kan optreden als gevolg van resistente bacteriën. Voorbeelden van resistente bacteriën zijn Extended Spectrum Bèta Lactamase vormers (ESBL) en Meticilline resistente Staphylococcus Aureus (MRSA). Daarnaast kan er sprake zijn van een onjuiste klinische of microbiologische diagnose, bijvoorbeeld wanneer ziekte wordt veroorzaakt door een virus of door een andere bacterie. Hierdoor zullen antibiotica niet aanslaan.

Ook kan ziekte/koorts veroorzaakt worden door andere oorzaken dan bacteriële infecties wat ervoor zorgt dat antibiotische therapie niet werkzaam is. Voorbeelden hiervan zijn maligniteiten (lymfoom, Grawitz), auto-immuunziekte (ziekte van Still), bijwerking van geneesmiddel (penicilline, isoniazide, nitrofurantoïne).

Als laatste kan het zijn dat een infectiehaard moeilijk te bereiken is door vascularisatiestoornis (diabetes mellitus), abces of empyeem, corpus alienum (prothese, catheter, infuus), moeilijk bereikbaar compartiment (hartklep, bot, brein).

Meer informatie over landelijke richtlijnen voor antibioticagebruik is te vinden op de website van het SWAB.

De volgende geneesmiddelen moeten gekend worden: β -lactam antibiotica (penicillines: penicilline, amoxicilline, amoxicilline clavulaanzuur, piperacilline, piperacilline-tazobactam; cefalosporines: cefazoline, cefuroxim, ceftazidime en ceftriaxon, carbapenems: meropenem), aminoglycosiden (gentamicine), chinolonen (ciprofloxacine), macroliden (azitromycine en claritromycine), tetracycline (doxycycline), trimethoprim/co-trimoxazol, nitrofurantoïne, fosfomycine, metronidazol.

Interactie met: simvastatine, atorvastatine

H. FARMACOKINETIEK

[Farmacokinetiek](#) beschrijft de processen waaraan een werkzame stof in het lichaam wordt onderworpen. Deze processen zijn absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie.

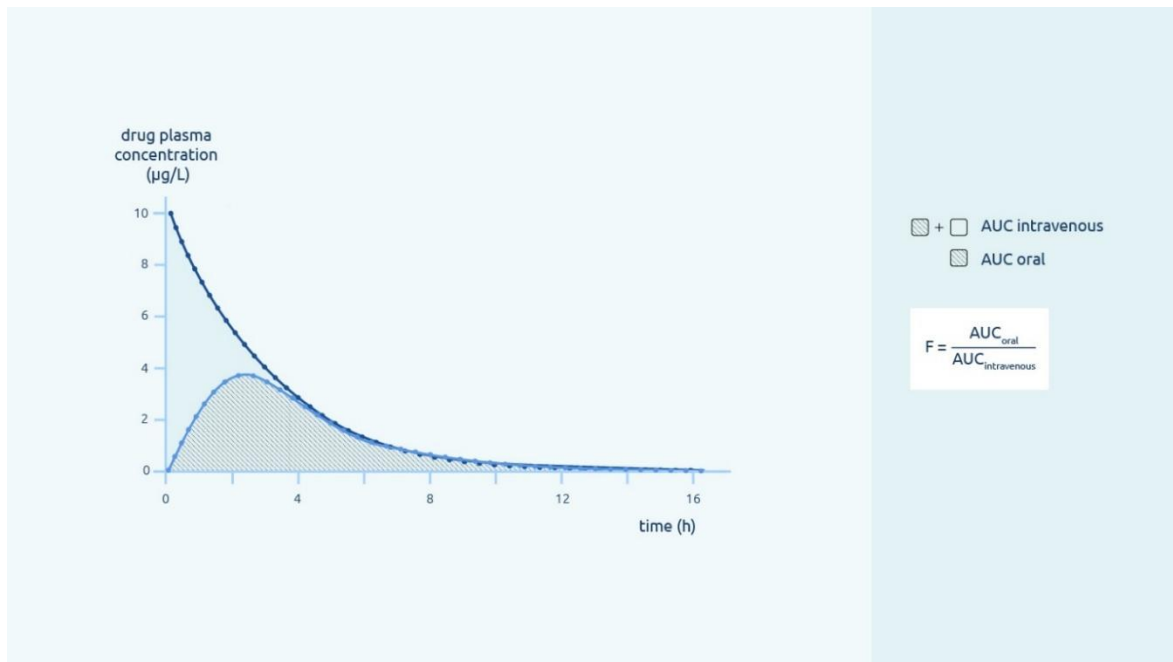
Therapeutische breedte

De [therapeutische breedte](#) geeft aan hoe groot het verschil is tussen (on)werkzame doseringen en toxische doseringen. De therapeutische breedte verschilt per medicijn. Hoe smaller de therapeutische breedte, hoe kleiner het verschil tussen een ineffectieve - en overdosering en dus een grotere kans op toxiciteit. Bij middelen met een smalle therapeutische breedte moet dus meer aandacht zijn voor toxiciteit en overdoseringen, bijvoorbeeld als gevolg van interacties. Een voorbeeld van een medicijn met een smalle therapeutische breedte is digoxine. Een voorbeeld van een medicijn met een groot therapeutisch venster is amoxicilline. Bij een ongecompliceerde pneumonie wordt 3 dd 500 mg amoxicilline per dag per os gegeven. Bij een meningitis wordt tot 12 gram/dag intraveneus gegeven. Bedenk overigens dat een geneesmiddel ook bijwerkingen kan geven bij een lagere dan toxische bloedspiegel (bijvoorbeeld allergie).

1. Absorptie

De biologische beschikbaarheid (F) is de fractie van de toegediende dosis die onveranderd de algemene circulatie bereikt. Na orale toediening kan een deel van de geabsorbeerde stof worden gemetaboliseerd door enzymen in darmen of lever voordat het in de circulatie komt (first-pass effect). Bij intraveneuze toediening is de biologische beschikbaarheid 100%.

Bij absorptie worden de snelheid waarmee de werkzame stof wordt opgenomen en de mate van de opname onderscheiden. De mate van absorptie bepaalt mede de grootte van de biologische beschikbaarheid (Fig. 22). De [biologische beschikbaarheid \(F\)](#) geeft aan hoeveel van de toegediende werkzame stof uiteindelijk de algemene circulatie bereikt en voor werking beschikbaar komt ten opzichte van de intraveneuze toediening ($AUC_{\text{oraal}}/AUC_{\text{iv}}$). F varieert van 0 (geen werkzame stof beschikbaar) tot 1 (alle werkzame stof beschikbaar). Het percentage verlies aan werkzame stof is $(1-F) \times 100\%$ en kan bij orale toediening optreden door bijvoorbeeld afbraak van werkzame stof in het maag-darmkanaal of de lever bij eerste passage ([first-pass-effect](#)). De [Area Under the Curve \(AUC\)](#) is de oppervlakte onder tijd-concentratie curve. Het zegt iets over de totale blootstelling aan een geneesmiddel.



Figuur 25

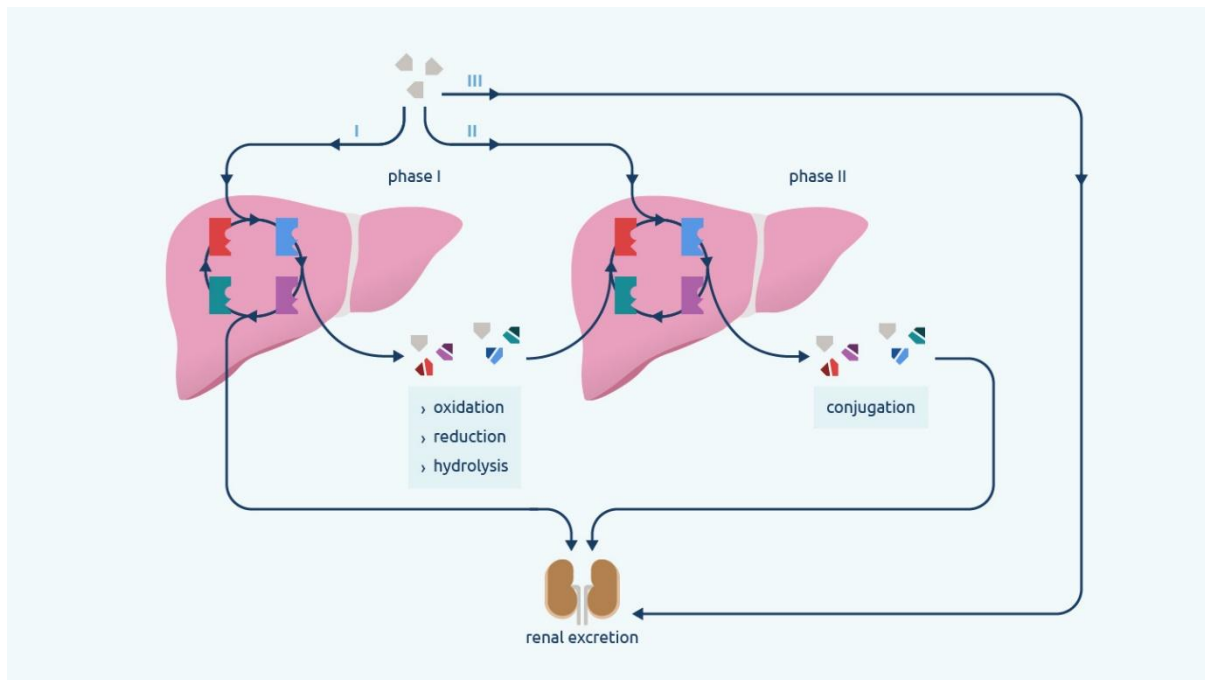
2. Distributie

Het verdelingsvolume is de verhouding tussen de hoeveelheid opgenomen geneesmiddel in het lichaam en de plasmaconcentratie (direct na toediening is dat $F \times D / C_0$). Het verdelingsvolume bepaalt de hoogte van een oplaaddosering. Het verdelingsvolume kan groter zijn dan het lichaamsgewicht en wordt daarom vaak fictief verdelingsvolume genoemd.

In de farmacokinetiek wordt als maat voor de verdeling van de stof in het lichaam het verdelingsvolume (V_d) gebruikt. Het verdelingsvolume is het fictieve volume dat berekend kan worden als men weet hoeveel geneesmiddel er in de patiënt aanwezig is en de bijbehorende plasmaconcentratie, en kan worden gedefinieerd door de formule: $C_0 = F \times D / V_d$. Het verdelingsvolume zal klein zijn wanneer een relatief groot deel van de totale hoeveelheid geneesmiddel zich in het plasma bevindt, bijvoorbeeld door sterke binding aan plasma-eiwitten, en omgekeerd wordt door sterk lipofiele eigenschappen, het verdelingsvolume vergroot. Het verdelingsvolume is praktisch van belang voor het bepalen van een oplaaddosis om snel een gewenste plasmaconcentratie te bereiken en wordt meestal uitgedrukt in relatie tot het lichaamsgewicht (L/kg).

3. Metabolisme

Het geneesmiddelmetabolisme vindt plaats in de lever via biotransformatie middels type I-reacties en type II-reacties (Fig. 23). Metabolisering van stoffen middels type I reacties betreft hydrolyse, oxidatie of reductie. Type II reacties worden ook wel conjugatie reacties genoemd en betreffen acetylering, gluconidering en sulfatering. Beide typen reacties resulteren over het algemeen in een toegenomen oplosbaarheid in water van het molecuul, wat vervolgens door de nier of via de gal wordt uitgescheiden. Soms wordt een geneesmiddel pas biologisch actief na metabolisme. Dan spreken we van een prodrug.



Figuur 26

Voor de biotransformatie van geneesmiddelen is het CYP₄₅₀-enzymstelsel erg belangrijk, waarvan de belangrijkste CYP_{3A4} is. Door interactie met bepaalde medicijnen en voedingsmiddelen kan enzymremming of -inductie optreden. Het gevolg van deze interacties is een verhoogde of vertraagde afbraak van medicijnen. Dit kan vooral problemen geven bij medicijnen met een nauwe therapeutische breedte.

Enzyminhibitoren

Enzyminhibitoren zoals, azolen*, claritromycine, erytromycine, verapamil en grapefruitsap zorgen voor inhibitie van CYP_{3A4}. De inhibitie van CYP_{3A4} door deze medicijnen zorgt voor het ontstaan van hogere bloedspiegels. Dit effect treedt direct op.

*Azolen zijn antischimmel medicaties eindigend op -conazol. Voorbeelden hiervan zijn ketoconazol, itraconazol en miconazol.

Enzyminducers

Enzyminducers zoals, rifampicine (belangrijkste enzyminducer), anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne) en Sint-janskruid hebben een inducerend effect op CYP_{3A4} en zorgen ervoor dat medicijnen sneller worden afgebroken. Hierdoor moet hoger gedoseerd worden. Dit effect treedt na dagen tot weken op. De dosering moet weer worden aangepast wanneer het inducerende middel gestopt wordt!

4. Eliminatie

De klaring is de hoeveelheid plasma die per tijdseenheid van stof wordt ontdaan. Het is een maat voor de eliminatiecapaciteit door lever en nier. De onderhoudsdosis in steady state is alleen afhankelijk van de klaring. Enzyminhibitoren zorgen voor hogere bloedspiegels, waarvan het effect direct optreedt (azolen, grapefruitsap, claritromycine, erytromycine en verapamil). Door enzyminducers worden medicijnen sneller afgebroken (rifampicine, carbamazepine, Sint-janskruid). Dit effect treedt pas na dagen tot weken op.

De twee belangrijkste wegen waarlangs het lichaam een stof kan elimineren zijn via de lever en de nieren. De nieren kunnen stoffen uitscheiden die goed wateroplosbaar zijn door filtratie of actieve

tubulaire secretie. Een stof die minder hydrofiel is, wordt in de lever omgezet in hydrofiele stoffen via type I- en type II-reacties en verlaat het lichaam via de nieren of gal/feces.

Klaring

De klaring, een maat voor de eliminatiecapaciteit van de lever en nier, wordt gedefinieerd als het volume plasma dat per tijdseenheid volledig wordt geklaard van het geneesmiddel (volume/tijd). De hoeveelheid die in steady state per tijdseenheid wordt toegediend, is gelijk aan de hoeveelheid die per tijdseenheid wordt uitgescheiden, dus: $F \times D/T = Cl \times C_{ss}$ (Cl = klaring, C_{ss} = concentratie in de steady state). D/T is de onderhoudsdosis, welke alleen afhankelijk is van de klaring. Wanneer snel effect gewenst is bij een lange $T_{1/2}$, zal soms een oplaaddosis moeten worden gegeven. Deze op-laaddosis is onafhankelijk van de klaring. Samenvattend bepaalt het verdelingsvolume hoeveel er gegeven moet worden om een bepaalde concentratie te halen en de klaring bepaalt hoeveel er gegeven moet worden om deze concentratie te behouden.

Nierinsufficiëntie

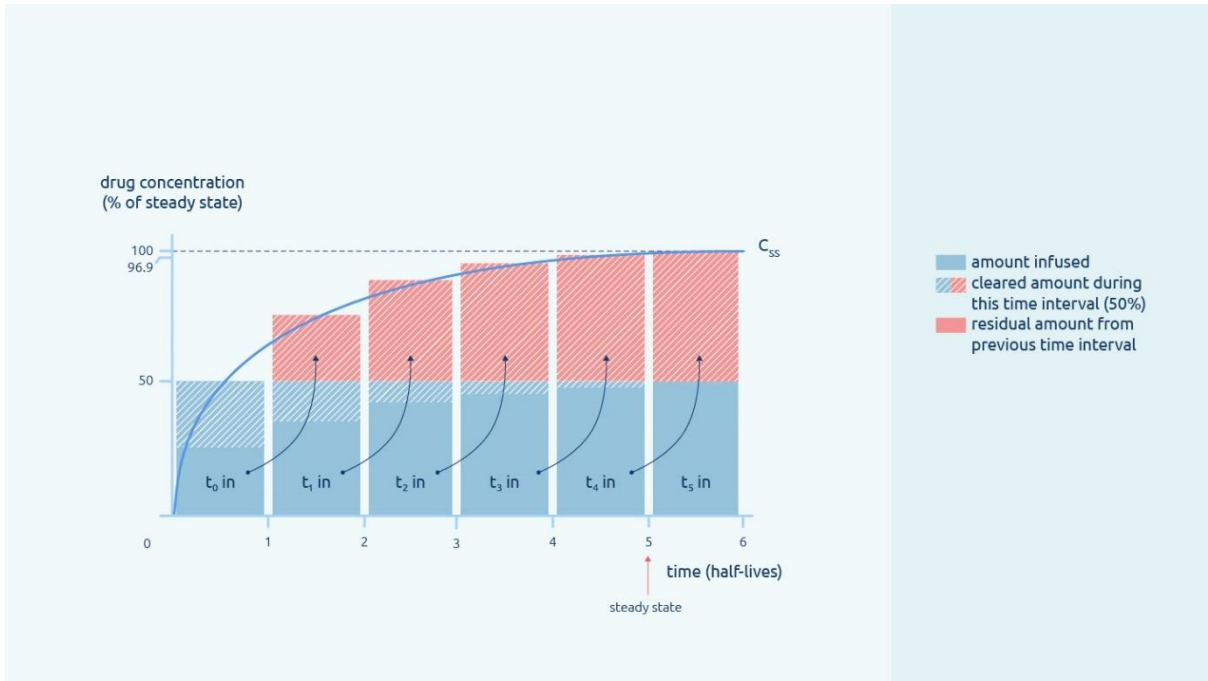
Indien bij nierziekten de glomerulaire filtratie is verminderd, is er kans op accumulatie van medicijnen. Meestal neemt de klaring van het door de nier uitgescheiden geneesmiddel met dezelfde factor af als de GFR. Dit effect is belangrijk voor geneesmiddelen die voor meer dan 50% geklaard worden door de nier. Het is belangrijk om bij een verminderde nierfunctie de dosis van het geneesmiddel aan te passen!

5. Halfwaardetijd ($T_{1/2}$)

De halfwaardetijd ($T_{1/2}$) is de tijdsduur waarin de plasmaconcentratie in waarde halveert. De tijd tot het ontwikkelen van steady state is alleen afhankelijk van de halfwaardetijd. De halfwaardetijd bepaalt de noodzaak van een oplaaddosering. Een lange halfwaardetijd kan zowel door een geringe klaring als door een groot verdelingsvolume worden veroorzaakt.

De halfwaardetijd is de tijdsduur die het lichaam nodig heeft om de plasmaconcentratie van de stof te halveren. De halfwaardetijd is evenredig met het verdelingsvolume en omgekeerd evenredig met de klaring: $T_{1/2} = 0.7 \times V_d / Cl$.

Indien bij herhaalde toediening de dagelijks geabsorbeerde fractie van de dosis gelijk is aan de geëlimineerde hoeveelheid, zal de plasmaconcentratie rond een nagenoeg constante waarde fluctueren. Dit plateau wordt bereikt na circa vijfmaal $T_{1/2}$ (*Fig. 24*). In het algemeen dient het klinisch effect van het geneesmiddel tijdens de plateaufase (steady state) te worden beoordeeld. Uiteraard is het zo dat na stoppen het geneesmiddel na 4-5 halfwaardetijden verdwenen is.



Figuur 27

I. GENEESMIDDELENALLERGIE

[Overgevoelighedsreacties](#) voor geneesmiddelen komen veel voor. Een geneesmiddel kan aanleiding geven tot een immunologische overgevoelighedsreactie die zich kan presenteren met koorts, exantheem, gestoorde lever- en nierfunctie, pneumonie, mucosale laesies en/of hematologische afwijkingen zoals auto-immuun hemolytische anemie of auto-immuun trombocytopenie.

Geneesmiddelenreacties, waarbij het geneesmiddel acuut gestopt moet worden, zijn:

- A. Anafylaxie (immunologisch/ niet-immunologisch)
- B. Trombocytopenie/ hemolytische anemie
- C. Ernstige huidreacties (Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR))
 - C.1. Stevens Johnson Syndroom (SJS)
 - C.2. Toxische Epidermale Necrolyse (TEN)

Voor de farmacotherapie eindtoets moeten de volgende onderwerpen gekend worden: de typen allergische reacties, de belangrijkste geneesmiddelen die deze reacties uitlokken, de risicopatiënten en de preventie en behandeling hiervan. Wat betreft de behandeling dient tot en met stap 2 gekend te worden. De behandeling van anafylaxie met belemmerde luchtweg hoeft dus niet gekend te worden.

A. Anafylaxie

Bij anafylaxie is er sprake van een acute en ernstige gegeneraliseerde reactie. Dit wordt meestal veroorzaakt door een acute (IgE gemedieerde) allergische reactie op voedsel, geneesmiddelen of insectengif. Zowel allergische als niet-allergische mechanismen kunnen hieraan ten grondslag liggen. De symptomen kunnen variëren van mild, zoals jeuk, urticaria, angio-oedeem en erytheem tot ernstig met levensbedreigende anafylactische shock. Niet-immunologisch gemedieerde mestcelactivatie geeft hetzelfde klinisch beeld als IgE-afhankelijke mestcelactivatie en kan onder andere worden geïnduceerd door aspirine, NSAID's en opiaten.

Frequent verantwoordelijke geneesmiddelen

β -lactam-antibiotica, NSAID's en spierverslappers zoals bij anesthesie worden gegeven zijn het meest frequent verantwoordelijk voor het ontstaan van een anafylactische/anafylactoïde reactie.

Risicofactoren

Frequente blootstelling, immuun activatie (chronische virale infecties) en astma/atopie (heftiger be-loop) zijn de meest voorkomende risicofactoren voor het ontstaan van een anafylactische/anafylactoïde reactie.

Maatregelen ter preventie

Ter preventie van het ontstaan van een anafylactische/anafylactoïde reactie is het belangrijk om medicatie rationeel voor te schrijven en te controleren op aanwezigheid van allergie voor het voorschrijven.

Behandeling anafylactische/anafylactoïde reactie

Indien er sprake is van een ernstige anafylactische/anafylactoïde reactie (circulatoire problemen, bronchospasme, luchtwegproblemen door oedeem in de epiglottisregio) wordt adrenaline toegevend. Bij een milde reactie worden slechts antihistaminica en corticosteroiden gegeven

Stap 1

STOPPEN verdacht geneesmiddel vervangen door chemisch niet verwant geneesmiddel.

Stap 2

- a) Adrenaline 0.5 i.m.
- b) Clemastine (Tavegil) 2mg i.v.
- c) Dexamethason 8mg i.v.
- d) Bij (verdenking) bronchospasmen salbutamol 5mg vernevelen

Stap 3

Nogmaals adrenaline 0.5mg i.m.

Bij hypotensie: fluid challenge 500 ml NaCl 0,9% in 15minuten, herhaal zo nodig

Stap 4

- Vervolgbehandeling MC/IC
- Bij gebruik bèta-blokker: overweeg toediening glucagon 1mg iv in 5 minuten gevolgd door 5-15 microg/min i.v.
- Start adrenaline perfusor 1 microg/min iv en titreer tot hemodynamisch stabiel (max 15 microg/min)

Anafylactische reactie vs. Anafylactoïde reactie⁴

Anafylactische reactie

Anafylactische reacties ontstaan pas nadat sensibilisatie is opgetreden. De reacties worden bij een eerste blootstelling pas manifest 7-21 dagen na start van het geneesmiddel. Bij herhaalde blootstelling kan een allergische reactie manifest worden binnen enkele minuten (type I, IgE-gemedieerde reactie) of na enkele dagen (type IV, T-lymfocyt gemedieerde reactie).

Anafylactoïde reactie

Anafylactoïde reacties lijken op IgE-gemedieerde reacties, maar worden niet veroorzaakt door specifieke herkenning van een antigeen door cellen van het immuunsysteem. Opiaten kunnen via interactie met de mestcelmembraan histamine vrijmaken uit mestcellen. Hetzelfde kan plaatsvinden bij N-acetylcysteïne (NAC), gegeven als antidotum bij paracetamolintoxicatie. Daarnaast kan er bij NAC-toediening directe complementactivatie optreden. Acetylsalicylzuur en andere NSAID's veroorzaken waarschijnlijk een reactie door inductie van een overwicht aan leukotriënen over de prostaglandinen. Deze reacties zijn dosisafhankelijk en kunnen optreden bij de eerste toediening. Daarnaast speelt ook activatie van mestcellen door remming van COX-1 een rol.

Tabel 21

Symptomen bij anafylaxie	
Graad 1	Jeuk, erytheem en urticaria
Graad 2	+ Gegeneraliseerd oedeem en gastro-intestinale klachten: nausea, buikkrampen en diarree.

⁴ W.M.C. Mulder, M.M.H.M. Meinardi, D.P. Bruynzeel. Huidreacties door geneesmiddelen. NTVG 2004

<u>Graad 3</u>	+ stridor, dysfagie, heesheid en dyspnoe. In ernstiger situaties ontstaat dyspnoe door oedeemvorming in de bovenste luchtwegen of bronchoconstrictie. Heesheid en stridor duiden op obstructie ter hoogte van de larynx. Naast symptomen van dyspnoe en piepende ademhaling ervaart de patiënt dikwijls een drukkend gevoel op de borst.
<u>Graad 4</u>	+ cyanose, hypotensie, collaps, bewusteloosheid, incontinentie en ernstige hartrit-mestoornis. Deze circulatoire complicaties zijn levensbedreigend. Door diffuse bloedvatverwijding, verlies van plasma en hartrit-mestoornissen kan in korte tijd een cardiovasculaire collaps ontstaan.

B. Trombocytopenie / hemolytische anemie

Frequent verantwoordelijke geneesmiddelen

Heparines en β -lactam-antibiotica zijn de het meest frequent verantwoordelijk voor het ontstaan van een trombocytopenie/hemolytische anemie.

Risicofactoren

Frequente blootstelling, immunactivatie (chronische virale infecties) en astma/atopie (heftiger beloop) zijn de meest voorkomende risicofactoren voor het ontstaan van een trombocytopenie/hemolytische anemie.

Maatregelen ter preventie

Ter preventie van het ontstaan van een trombocytopenie/hemolytische anemie is het belangrijk om medicatie rationeel voor te schrijven en te controleren op aanwezigheid van allergie voor het voorschrijven.

Behandeling

Stap 1

STOPPEN verdacht geneesmiddel/ vervangen door chemisch niet verwant geneesmiddel

Stap 2

(trombocyten) transfusie

1. Heparine geïnduceerde trombopenie (HIT)

De door heparine geïnduceerde trombopenie (HIT) is een relatief weinig voorkomende, maar wel gevreesde complicatie van heparine. Hierbij ontstaat bij een met heparine behandelde patiënt een antistof tegen het complex van heparine en de in bloedplaatjes voorkomende plaatjesfactor-4. Binding van deze antistof aan het bloedplaatje leidt tot krachtige plaatjesactivatie, hetgeen leidt tot verbruik van trombocyten (met als gevolg trombocytopenie) en in veel gevallen ernstige arteriële of veneuze trombose. Omdat deze trombose voorkomt bij patiënten die reeds met heparine worden behandeld, spreekt men van paradoxale trombose. Er worden twee typen HIT onderscheiden. Type I is een niet-immuungemedieerde trombocytopenie, terwijl type II de immuungemedieerde vorm betreft (Tabel 21). HIT treedt meestal op bij gebruik van ongefractioneerde heparine, maar kan ook optreden bij gebruik van LMWH (minder frequent). Hoewel HIT bij minder dan 1% van de met heparine behandelde patiënten voorkomt, is het toch geïndiceerd bij heparinebehandeling wekelijks het trombocytengetal te controleren. Bij HIT type II moet de toediening van heparine onmiddellijk worden gestaakt. Tabel 22 Heparine geïnduceerde trombopenie

HIT type I	HIT type II
1-4 dagen na start heparine	5-10 dagen na start heparine

Trombocytenaantal zakken meestal tot $100 \times 10^9/l$	Trombocytenaantal lager dan bij HIT type I, zakken meestal tot $30-55 \times 10^9/l$
Geen anti-HEP/PF ₄ antilichamen	Wel anti-HEP/PF ₄ antilichamen
Geen trombose, geen bloedingscomplicaties	30% trombose, zelden bloedingscomplicaties
Heparine continueren	STAKEN HEPARINE!

2. Hemolytische anemie geassocieerd met geneesmiddelengebruik

Belangrijke veroorzakers van geneesmiddelgeïnduceerde hemolytische anemie zijn β -lactam-antibiotica. Een voorbeeld is de door penicilline veroorzaakte hemolytische anemie, ontstaan door binding van IgG-antistoffen aan een penicilline die is gebonden aan de erythrocytenmembraan. De hemolytische anemie treedt na circa een week na start van het sensitiserende geneesmiddel op. Na staken van het veroorzakende geneesmiddel treedt doorgaans binnen enkele dagen herstel op.

C. Huidreacties

De meest voorkomende bijwerkingen van geneesmiddelen zijn huidafwijkingen, welke frequent worden gezien bij gebruik van penicillinen, cefalosporinen, allopurinol en carbamazepine. Het vaakst worden exanthenen, maculopapuleuze erupties, urticaria en angio-oedeem gezien. De ernstige huidreacties (aangeduid als: 'severe cutaneous adverse reactions'; SCAR): syndroom van *Stevens-Johnson (SJS)* en *toxische epidermale necrolyse (TEN)* zijn relatief zeldzaam⁵.

Maculopapuleuze eruptie

De maculopapuleuze eruptie is de frequentst voorkomende geneesmiddeleneruptie en wordt vooral gezien bij penicillinen, carbamazepine en allopurinol.

⁵ Robert S. Stern. Exanthematous drug eruptions. NEngJMed. 2012; 366: 2492



Figuur 28

Urticaria

Urticaria is een jeukende huidruptie, die licht verheven is, waarbij er vaak een centrale opbleking is op de rode plekken. Dit kan het gevolg zijn van een IgE-gemedieerde, allergische reactie, maar kan ook veroorzaakt worden door een niet-allergische reactie.



Figuur 29 Photograph: James Heilman, MD

Syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en Toxische epidermale necrolyse (TEN)

Deze ernstige huidreacties zijn relatief zeldzaam. Bij SJS is <10% van het lichaamsoppervlak aangedaan. Naast de huid zijn vaak ook meerdere slijmvlieslokalisaties aangedaan. Het gaat meestal gepaard met conjunctivitis en orale mucositis. Bij uitbreiding van SJS, wanneer >30% lichaamsoppervlak is aangedaan, spreekt men van TEN. Hierbij bestaat er een klinisch beeld vergelijkbaar met ernstige brandwonden. Er is een groter huidoppervlak aangedaan en de huid laat vaak in grote plakkaten los. Zowel SJS als TEN worden gekarakteriseerd door necrolyse van slijmvlies en huid. De patient is ziek, waarbij er vaak een prodromaal stadium met koorts en algehele malaise. TEN en SJS zijn levensbedreigend, waardoor vroege herkenning van groot belang is.

Frequent verantwoordelijke geneesmiddelen

Verschillende antibiotica, carbamazepine en allopurinol zijn het meest frequent verantwoordelijk voor het ontstaan van ernstige huidreacties zoals Stevens Johnson Syndroom (SJS) en Toxische Epidermale Necrolyse (TEN).

Risicofactoren

Frequente blootstelling, immunosuppressie (chronische virale infecties) en astma/atopie (heftiger beloop) zijn de meest voorkomende risicofactoren voor het ontstaan van ernstige huidreacties zoals Stevens Johnson Syndroom (SJS) en Toxische Epidermale Necrolyse (TEN).

Maatregelen ter preventie

Ter preventie van het ontstaan van ernstige huidreacties zoals Stevens Johnson Syndroom (SJS) en Toxische Epidermale Necrolyse (TEN) is het belangrijk om medicatie rationeel voor te schrijven en te controleren op aanwezigheid van allergie voor het voorschrijven.



Figuur 30 Dermnet.com /
<http://www.dermnet.com/Stevens-Johnson-Syndrome/picture/14975>



Figuur 31 Dermnet.com / <http://www.dermnet.com/Toxic-Epidermal-Necrolysis/picture/14991>

Behandeling

Stap 1

Levensgevaarlijk, medicatie direct stoppen!

Stap 2

- Pijnbestrijding
- Infectiebestrijding
- Indien >30% van lichaamsoppervlak aangedaan doorverwijzing naar brandwondencentrum

J. WET- EN REGELGEVING

Het is van groot belang om het voorschrijfproces van een geneesmiddel adequaat te laten verlopen. Geneesmiddelen kunnen immers, als zij niet deskundig worden toegepast, schade berokkenen aan de patiënt. Deze module is opgedeeld in de volgende hoofdstukken:

- A. Recepten schrijven
- B. Verkeersdeelname na medicatie

A. Recepten schrijven

Ieder recept dient volgens de geneesmiddelenwet de volgende informatie te bevatten: naam + geboortedatum patiënt, naam arts, naam/sterkte/hoeveel/ gebruik van geneesmiddel, paraaf en een datum. Daarnaast moet op het recept een afwijkende nierfunctie worden vermeld, als deze van een patiënt bekend is. Ook moet de reden van voorschrijven worden vermeld wanneer een geneesmiddel op een wettelijk vastgestelde lijst van 23 geneesmiddelen staan*.

*De student hoeft niet te weten welke specifieke middelen er op deze lijst staan.

Het is belangrijk dat op het recept geen gegevens ontbreken. De Geneesmiddelenwet geeft hiervoor aanwijzingen. Ieder recept dient de volgende informatie te bevatten:

- Naam voorschrijver, liefst met adres en telefoonnummer
- Datum van voorschrijven
- Naam, geslacht, geboortedatum en adres van de patiënt (bij kinderen lichaamsgewicht of lengte erbij vermelden)
- Paraaf (handtekening bij opiumwetgeneesmiddelen)

Verder zijn artsen die laboratoriumonderzoek hebben laten uitvoeren naar de nierfunctie van een patiënt verplicht om een afwijkende uitslag (MDRD/e-GFR lager dan 50) ook aan de apotheker door te geven. Dit moet dan op het recept worden vermeld.

In het geval van 23 geneesmiddelen, die op een wettelijk vastgestelde lijst staan, moet de reden van voorschrijven op het recept worden vermeld. De reden hiervan is dat deze 23 geneesmiddelen meerdere indicaties hebben waarvoor uiteenlopende doseringen worden gebruikt. Daarnaast hebben ze een smalle therapeutische breedte of bestaat er een risico op ernstige bijwerkingen. Zie voor de lijst van deze geneesmiddelen <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/reden-voorschrijven-recept.htm>.

Let op: sinds 1 januari 2014 is elektronisch medicatie voorschrijven verplicht!

1. Opbouw van een recept

Een recept begint altijd met de aanduiding R/ (recipe=neem). De volgorde waarin de geneesmiddelgerichte gegevens op een recept worden vermeld, bestaat uit drie delen .

Regel 1

De eerste regel vermeldt de stofnaam en sterkte (in massa per doseereenheid, probeer decimalen te vermijden). R = Recipe = neem. Bijvoorbeeld: R/ Paracetamol tablet 500 mg.

Regel 2

De tweede regel geeft aan welke toedieningsvorm (tabletten, capsules) afgeleverd moet worden en in welk aantal. Dit wordt aangegeven door: d.t.d = da tales doses = geef zodanige hoeveelheden of door Da = geef, verstrek. Bijvoorbeeld: dtd tabl. No 15 of Da/12 stuks/tabletten/capsules/inhalatoren.

Alexander Rennings UMCN St Radboud 024-3611111	Nijmegen, 9 januari 2008
R). Simvastatine 40 mg Tab. Dtd no 15 S). 1dd1 a.n.	
paraaf	
Naam patiënt, adres, geboortedatum en geslacht	

Figuur 32

Regel 3

De derde regel geeft aan wat op het etiket moet worden vermeld en begint met de letter S (van signa = schrijf op het etiket). Denk met name aan aanwijzingen omtrent tijdstip van inname, kuur afmaken, geen voertuig besturen. Bij niet orale medicatie moeten er aanwijzingen worden gegeven voor de toedieningsweg. Bijvoorbeeld: S. 4 dd 1, opgelost innemen.

2. Naam van het geneesmiddel

Geneesmiddelen kunnen op het recept worden aangeduid met hun generieke naam of met hun merknaam. De generieke naam geeft alleen informatie over de aard van de werkzame stof. De merknaam geeft daarbij ook informatie over de fabrikant. Er wordt geadviseerd uitsluitend generieke namen te hanteren bij het voorschrijven. Voordelen hiervan zijn dat het internationaal is, de apotheker de goedkoopste variant kan opzoeken, het de werkzame stof vermeldt en het geneesmiddel herkenbaar is.

3. Opiumwetmiddelen

Ieder recept van een opiaat dient volgens de Opiumwet te voldoen aan de volgende eisen: handtekening, sterkte en hoeveelheid volledig uitgeschreven, volledig adres arts inclusief telefoonnummer, datum, één geneesmiddel per recept, alle gegevens patiënt (naam + volledig adres), herhalingen volledig uitgeschreven, onuitwisbare inkt. Het voorschrijven van opiumwetmiddelen is geregeld in de Opiumwet. Het doel is inperking van het gebruik van opium en andere verdovende middelen. Opiaten moeten volgens speciaal recept voorgeschreven worden:

- Naam van het middel en de hoeveelheid zijn voluit geschreven in letters.
- Het gebruik, waaronder de maximaal te gebruiken hoeveelheid per etmaal, is duidelijk omschreven. "Gebruik bekend" of "zo nodig" worden onjuist bevonden.
- Naam, voorletters en volledige adres van arts en patiënt moeten worden vermeld. Ook moet het telefoonnummer van de arts worden vermeld.
- Maximale dagdosis hoeft niet volledig worden uitgeschreven
- Het aantal herhalingen moet voluit in letters worden geschreven
- Het recept moet worden voorzien van een volledige handtekening van de voorschrijver. Het recept mag ook elektronisch ondertekend worden.
- Per receptbriefje mag slechts één preparaat worden voorgeschreven
- Het recept moet met onuitwisbare inkt worden geschreven. Elektronische recepten zijn toegestaan.
- De datum van voorschrijven moet vermeld zijn.
- Het recept is geschreven door een arts, tandarts of dierenarts.

In de praktijk kan een recept voor een fictieve patiënt in het radboudumc er als volgt uit zien (zie Figuur 34 hieronder). In dit geval is door het gebruik van een testpatiënt niet volledig voldaan aan de vermelding van naam, voorletters, volledig adres en telefoonnummer van arts en patiënt. Let op: in het elektronisch systeem is het mogelijk om "volgens voorschrift" of "zo nodig" als gebruik in te voeren. Dit voldoet niet aan de Opiumwet. De voorschrijver moet hier dus zelf op letten.

Alexander Rennings UMCN St Radboud 024-3611111
Nijmegen, 9 januari 2008
R). Morfine tien mg Tab retard. Dtd No veertien
S). Elke 12 uur 1 tablet (max 4 per dag)
handtekening Tweemaal herhalen
Dhr G.E.E.N. Pijn (25-01-1937) Beethovenlaan 25

Figuur 33

1. Categorieën van rijveiligheid

De geneesmiddelen die het rijgedrag beïnvloeden zijn ingedeeld in drie categorieën op basis van het effect bij begin van het gebruik van een geneesmiddel⁶. Iedere categorie heeft een waarschuwniveau dat van toepassing is bij het eerste gebruik van de medicatie. Na enige uren, dagen of weken gebruik is een ander waarschuwniveau denkbaar, afhankelijk van de tolerantie voor de sedatieve bijwerking die kan optreden.

Categorie 0

Het geneesmiddel is veilig voor deelname in verkeer.

Categorie 1

Weinig invloed op de rijvaardigheid. Dit is vergelijkbaar met een bloedalcoholconcentratie van <0.5 promille. In deze categorie val onder andere temazepam in een dosering tot en met 20 mg. Patiënt mag dan tot en met 8 uur na inname niet rijden. Dit geldt ook voor oxazepam in een dosering tot 50 mg; patiënt mag dan tot en met 16 uur na inname niet rijden.

Categorie 2

Licht tot matig negatieve invloed op de rijvaardigheid. Dit is vergelijkbaar met een bloedalcoholconcentratie van 0.5 tot 0.8 promille. Patiënt mag bij start van het geneesmiddel niet rijden.

Categorie 3

Ernstige of potentieel gevaarlijke invloed op de rijvaardigheid. Dit is vergelijkbaar met een bloedalcoholconcentratie van >0.8 promille. In deze categorie vallen sommige benzodiazepines, opiaten (inclusief tramadol), sommige anti-epileptica, sommige antihistaminica (clemastine), TCA's en sommige antipsychotica. De patiënt mag pas weer rijden als het geneesmiddel gestopt is of als de bijwerkingen na enige tijd minder zijn geworden. Dit verschilt per middel. Morfine (in lage dosering) en tramadol zijn voorbeelden van geneesmiddelen waarbij de patiënt na twee weken gebruik zonder bijwerkingen toch mag autorijden. In het geval van temazepam en oxazepam is rijden bij dagelijks gebruik hoger dan de eerdergenoemde doseringen helemaal niet toegestaan. Bij gebruik van clemastine is rijden, ongeacht de dosering, niet toegestaan.

Daarnaast zijn er per 1 juli 2017 wettelijke limieten voor drugsgebruik in het verkeer. Hieronder valt ook medisch gebruik van morfine. De grenswaarde van de concentratie morfine in het bloed wanneer een bestuurder deelneemt in het verkeer is 20 microgram morfine per liter bloed indien alleen morfine wordt aangetoond. Wanneer er sprake is van gelijktijdig gebruik van alcohol of andere drugs, is de grenswaarde 10 microgram morfine per liter bloed.⁷

2. Regelgeving arts en patiënt

Aan de geneesmiddelen die van invloed zijn op het reactievermogen wordt door de apotheek een waarschuwing toegevoegd in de vorm van een gele sticker of een waarschuwingstekst met de vermelding: "Dit geneesmiddel kan het reactievermogen verminderen". Artsen en apothekers hebben bij het voorschrijven en afleveren van deze geneesmiddelen de plicht om de patiënt te informeren over de mogelijke bijwerkingen en alternatieven. Volgens de wegenverkeerswet is een bestuurder



DIT MEDICIJN KAN DE
RIJVAARDIGHEID BEÏNVLOEDEN.

Figuur 35

⁶ Zie ook <http://rijveiligmetmedicijnen.nl>

⁷ Officiële bekendmaking, Jaargang 2016, Nr. 529. Gepubliceerd op 22 december 2016.

strafbaar als deze rijdt onder invloed van een middel waarvan hij weet of redelijkerwijs moet weten dat zijn rijvaardigheid erdoor verminderd kan worden.

K. GOED GENEESMIDDELGEBRUIK

Doelmatig ('appropriate') voorschrijven van geneesmiddelen is van groot belang. Doelmatigheid dient naast het gezondheidsbelang van de patiënt ook het kostenbewust handelen: het volgen van richtlijnen, het afwijken daarvan waar nodig en het voorschrijven van de goedkoopste variant van medicijnen (generiek voorschrijven). Deze module is ingedeeld in de volgende hoofdstukken:

- A. Farmacotherapeutisch plan: WHO 6-step
- B. Oude of nieuwe middelen?
- C. Generiek voorschrijven
- D. Overdracht en logistiek
- E. Duurzaam geneesmiddelengebruik
- F. Informatiebronnen

A. Farmacotherapeutisch plan: WHO 6-step

Bij de verschillende stappen om tot een goede behandeling te komen wordt het door de WHO ontwikkelde zes-stappenplan gehanteerd (zie onderstaand). Een belangrijke factor die het succes van de behandeling bepaalt, is de therapietrouw van de patiënt. Door heldere instructies te geven met betrekking tot inname en gebruik van medicatie kan de therapietrouw bevorderd worden. Daarnaast is het belangrijk de te verwachten effecten en bijwerkingen uit te leggen.

Het primaire leerdoel van deze module is dat individuele patiëntproblemen op correcte, rationele wijze opgelost kunnen worden met geneesmiddelen: waarom, wanneer en hoe dient geneesmiddelen therapie te worden toegepast bij patiënten.

1. Zes-stappenplan.

De *WHO Guide to Good Prescribing* beschrijft het rationeel voorschrijven van medicatie in de vorm van een stappenplan (ook wel 6-step-methode voor rationeel voorschrijven genoemd⁸). Dit stappenplan kan gehanteerd worden bij het analyseren van een patiëntprobleem, leidend tot een volledig recept.

Stap 1: probleemstelling

Stel hierbij de werkdiagnose vast in termen van ernst, oorzaak en mogelijke gevolgen. Evalueer daarnaast de bestaande therapieën voor het probleem.

Stap 2: behandeldoel

Hierbij wordt het doel van de behandeling gekozen: curatief, symptomatisch, preventief of palliatief.

Stap 3: behandelopties

Er wordt een keuze gemaakt voor de niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandelopties. Bij medicamenteuze opties wordt gekozen op basis van Evidence Based Medicine, standaarden, etc. Daarna wordt een medicijn geselecteerd.

⁸ Vries TPGM de, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to good prescribing, A practical manual.

Stap 4: controleer of keuze geschikt is voor specifieke patiënt

Bij deze stap gaat men na of het geselecteerde middel geschikt is voor uw specifieke patiënt. Denk aan comorbiditeit, geslacht, leeftijd, ras, voorkeur en wensen van patiënt, zwangerschap, te verwachten therapietrouw, comediatie en allergie.

Stap 5: recept en het informeren van de patiënt

Er wordt een recept geschreven en een keuze gemaakt voor de juiste dosering, toedieningsvorm en –weg. De patiënt wordt geïnformeerd over de medicamenteuze therapie (gewenste werking, bijwerkingen, inname-instructie) en er wordt aandacht besteed aan bevordering van de therapietrouw.

Stap 6: follow-up

Er wordt een plan voor follow-up gemaakt waarbij werking, bijwerking en therapietrouw worden gecontroleerd op een afgesproken tijdstip.

2. Therapietrouw

Volgens de WHO is 50% van de patiënten therapieontrouw⁹. Een verminderde therapietrouw kan leiden tot een verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit en hogere zorgkosten. Redenen voor therapieontrouw zijn complex. Niet-intentionele factoren voor therapieontrouw zijn: vergeetachtigheid (bv. door complexe doseerschema's, polyfarmacie), beperkt vermogen om behandeling te begrijpen, onherkenbaarheid van geneesmiddel, kosten behandeling (bijbetaling), analfabetisme en slechtziendheid. Intentionele factoren voor therapieontrouw zijn: patiënt ervaart behandeling als niet-noodzakelijk (bv. asymptomatische aandoening), negatieve attitude ten aanzien van specifiek voorgeschreven geneesmiddel, zorgen om geneesmiddel (bijwerkingen, afhankelijkheid, verslaving), gebrek aan vertrouwen in behandeling, kennisgebrek en indien een aandoening als stigmatiserend wordt gezien. Therapietrouw kan op verschillende manieren worden verbeterd. Voorbeelden zijn het vereenvoudigen van doseerschema's, het verbeteren van de communicatie tussen zorgverlener en patiënt of de patiënt voor te lichten.

B. Oude of nieuwe middelen?

De keuze van een geneesmiddel dient plaats te vinden op basis van de volgende factoren: effectiviteit, veiligheid (nieuwe en oudere medicatie), kosten en doelmatigheid. Dit moet uiteindelijk resulteren in een voorschrijfbeleid waarvoor geldt "goedkoop als het kan, duur als het moet".

Nieuwe geneesmiddelen zijn vaak relatief duur. De vraag is dan ook of het gerechtvaardigd is om nieuwe geneesmiddelen voor te schrijven, zolang oudere, goedkopere medicijnen goed voldoen. Van de specialist die een nieuw geneesmiddel voorschrijft mag in elk geval verwacht worden dat hij deze afweging maakt en evalueert of het nieuwe middel aan de verwachtingen voldoet.

- "Me too's" zijn geneesmiddelen die sterk lijken op hun originele voorgangers en slechts zelden een vooruitgang betekenen. Daarnaast bestaat de kans op onbekende idiosyncratische bijwerkingen. Voordelen van "Me-too's" zijn de soms gunstigere farmacokinetiek, minder interacties en toepasbaarheid van de representant bij lever- of nierfunctieverlies.
- Een 'new chemical entity' (NCE) is een geneesmiddel met een nieuwe chemische stof. Omdat het betreffende product een nieuwe werkzame stof bevat, wordt extra aandacht gevraagd voor onverwachte bijwerkingen. Deze bijwerkingen dienen bij LAREB gemeld te

⁹ Gebu, 2012; 46:49-55

worden. De veronderstelling is dat een geneesmiddel dat een totaal nieuwe chemische verbinding bevat, een nieuwe aanvulling is van het therapeutische pakket.

C. Generieke substitutie

Geneesmiddelsubstitutie is een belangrijk middel om kosten te besparen in de gezondheidszorg. Generieke substitutie is het onderling vervangen van geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof, dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm. Voor de registratie van generieke middelen is geen herhaling van preklinische studies nodig, maar hoeft alleen te worden aangetoond dat het werkzame bestanddeel op dezelfde wijze en gedurende dezelfde periode in het lichaam op de plaats van werking komt als het *spécialité*.

Om de zorg betaalbaar en van hoge kwaliteit te houden moet binnen de zorg zo doelmatig mogelijk worden gewerkt. Bij generieke substitutie wordt een geneesmiddel vervangen door een geneesmiddel met dezelfde werkzame stof¹⁰. Bij registratie van geneesmiddelen moet door middel van een bio-equivalentie-onderzoek worden aangetoond dat de werkzame stof op dezelfde wijze en gedurende dezelfde periode op de plaats van werking komt als een reeds geregistreerd geneesmiddel met dezelfde werkzame stof. Generieken worden als bio-equivalent beschouwd, als het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de AUC-ratio en de C_{max} ligt binnen 80-125% van het referentieproduct. Voor middelen met een smalle therapeutische breedte geldt dat dit tussen 90-111% moet liggen. Generiek voorschrijven wordt bereikt door het voorschrijven op stofnaam in plaats van op merknaam: de apotheek kan dan waar mogelijk een generieke variant afleveren (generieke substitutie). Ook kan de arts binnen een geneesmiddelengroep met een vergelijkbare farmacotherapeutische werking kiezen voor de goedkoopste variant. Een drempel tot het voorschrijven op stofnaam ligt met name bij de middelen met een geringe therapeutische breedte waar kleine verschillen in biologische beschikbaarheid of variaties in bio-equivalentie grote gevolgen kunnen hebben. Als reden om te kiezen voor *spécialités* wordt soms aangevoerd dat dit verwarring bij de patiënt kan voorkomen. Zeer zelden wordt allergie op een hulpstof gezien. Een andere manier om de zorg betaalbaar te houden is door middel van het preferentiebeleid. Dit houdt in dat bij meerdere geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof de zorgverzekeraar mag bepalen welke variant hij vergoedt. Het doel hiervan is geneesmiddelleveranciers te laten concurreren op prijs, zodat de totale uitgaven aan geneesmiddelen dalen. Een uitzondering geldt bij medische noodzaak.

D. Overdracht en logistiek

Op elk moment van voorschrijven moet er een actueel medicatieoverzicht beschikbaar zijn. Er is toestemming van de patiënt nodig voor het opvragen, inzien, gebruiken en bijwerken van medicatiegegevens door behandelaars (Algemene verordening gegevensbescherming (AVG) en Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst (WGBO)).

De richtlijn Overdracht van medicatiegegevens in de keten heeft als basis: op elk moment van voorschrijven is er een actueel medicatieoverzicht beschikbaar¹¹. Het doel is fouten bij de overdracht van medicatiegegevens te voorkomen en de patiëntveiligheid te vergroten. De richtlijn is van toepassing op elke situatie waarin medicatie wordt voorgeschreven, gewijzigd of gestopt. Iedere betrokkenen bij de overdracht van medicatiegegevens heeft een eigen verantwoordelijkheid. De voorschrijver is verantwoordelijk zich ervan te vergewissen dat hij tijdens een consult het meest actuele

¹⁰ OMS leidraad doelmatig voorschrijven

¹¹ Leidraad Overdracht van Medicatiegegevens in de keten, 2017.

medicatieoverzicht heeft. Hij is tevens verantwoordelijk voor het registreren van alle door hem geïnitieerde wijzigingen in de medicatie en om dit over te dragen aan betrokken zorgverleners. Dit zijn minimaal de huisarts, de aangewezen apotheker en de toediener van de medicatie.

De apotheker is verantwoordelijk voor het veilig ter hand stellen en bewaken van de aan de patiënt voorgeschreven medicatie. Hij organiseert de processen zodanig dat het medicatieoverzicht altijd actueel is bij elk overdrachtsmoment van een voorschrijver naar de volgende voorschrijver.

Als laatste is de patiënt verantwoordelijk om een apotheek aan te wijzen, die het beheer over zijn medicatiedossier voert en als eerste aanspreekpunt voor het actueel medicatiegebruik kan dienen.

E. Levensloop en kinetiek

1. Farmacokinetiek bij kinderen

Kinderen zijn nog in ontwikkeling waardoor zij verschillen in farmacokinetiek en -dynamiek ten opzichte van volwassenen. Deze verschillen hangen af van de leeftijd, het gewicht en de ontwikkeling van het kind. Het is belangrijk om met deze factoren rekening te houden bij het bepalen van een gepaste dosering voor een individueel kind. Hieronder worden de belangrijkste verschillen op het gebied van farmacokinetiek en -dynamiek beschreven.

Een praktische vertaling van deze verschillen naar doseeradviezen kan gevonden worden in het Nederlandse Kinderformularium, de informatiebron over medicatie bij kinderen.

Farmacokinetiek

Absorptie

Bij pasgeborenen is de absorptie van orale geneesmiddelen sterk variabel. Dit komt doordat de frequentie van melkvoeding hoog is, wat kan leiden tot een stijging van de pH van de maaginhoud (> pH 4). Ook kan er vaker een interactie optreden tussen het geneesmiddel en de melk (bijv. bij antibiotica uit de chinolonen groep). Daarnaast varieert de maagpassage per leeftijd: bij pasgeborenen is deze vertraagd, terwijl deze bij peuters juist is versneld. De opname en omzetting van geneesmiddelen in de darmen verandert ook met de leeftijd, omdat de transporters en enzymen in de darm nog moeten rijpen.

Distributie

De lichaamssamenstelling van kinderen verschilt per leeftijd. Pasgeborenen bestaan voor ongeveer 80% uit water. Dit neemt af tot ongeveer 60% in de tienerjaren, hetzelfde als bij volwassenen. Afhankelijk van de oplosbaarheid van het medicijn is er een andere dosis (mg/kg) nodig bij pasgeborene om dezelfde bloedconcentratie te krijgen. Medicatie die goed oplosbaar is in water, zoals gentamicine, moet zich bijvoorbeeld over een relatief groter volume verdelen bij pasgeborene dan bij tieners.

Metabolisme

De leverfunctie van kinderen is nog in ontwikkeling en zowel de fase 1- als fase 2-enzymen en transporters moeten nog rijpen. De activiteit van de meeste enzymen neemt na de geboorte toe, maar bij een enkeling neemt deze juist af (o.a. CYP3A7). De ontwikkeling van deze enzymen is het grootste in de eerste weken tot maanden van het leven. Bij peuters en kleuters is het metabolisme van geneesmiddelen juist hoger. In het algemeen betekent dat dat geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden in vergelijking met volwassenen vaak lager (per kg) gedoseerd moeten worden bij pasgeborenen en juist hoger bij peuters en kleuters.

Eliminatie

De nieren zijn bij de geboorte nog onrijp. Dit betekent dat de eliminatie van geneesmiddelen uit het lichaam lager is dan bij volwassenen. De nierfunctie ontwikkelt zich snel in de eerste 2-4 weken na de geboorte en is volledig ontwikkeld aan het einde van het eerste levensjaar. Tot deze leeftijd zal er dus lager (per kg) of met langere tijdsintervallen gedoseerd moeten worden dan bij volwassenen.

Farmacodynamiek

Het effect van geneesmiddelen verschilt tussen kinderen en volwassenen. Dit komt onder andere door de rijping van betrokken enzymen en receptoren. Daarnaast is er verschil in de gevoeligheid van de organen waarop het geneesmiddel werkt. Een voorbeeld hiervan is metoclopramide, waarbij kinderen een veel grotere kans hebben op extrapiramidale bijwerkingen dan volwassenen.

4. Farmacokinetiek bij ouderen

Met toenemende leeftijd veranderen onder meer de nierfunctie, leverfunctie en de lichaamssamenstelling (minder spiermassa, meer vetmassa). Deze veranderingen beïnvloeden de farmacokinetiek, met name distributie, metabolisme en eliminatie. Ook verandert de farmacodynamiek. Zo zijn ouderen kwetsbaarder voor bijwerkingen, omdat homeostatische systemen slechter functioneren. Bijvoorbeeld door comorbiditeit.

Ephor.nl is een goede Nederlandse website waar informatie over toepassing van specifieke geneesmiddelen bij ouderen verkregen kan worden.

Farmacokinetiek

Distributie

Ouderen hebben per kg lichaamsgewicht meer vet en minder water waardoor lipofiele middelen langer in het lichaam aanwezig blijven. Een voorbeeld zijn benzodiazepines. Deze hebben bij ouderen een groter verdelingsvolume en daardoor een langere halfwaardetijd. Dit zal bij toediening in de avond ook overdag tot slaperigheid en spierzwakte leiden, met vallen en heupfracturen als gevolg.

Metabolisme

De leverfunctie is bij ouderen minder. Dat is bij een individuele patiënt moeilijk te kwantificeren. In het algemeen geldt dat ouderen een lagere dosis nodig hebben om de gewenste bloedspiegel te krijgen. Het adagium bij ouderen is daarom: start low and go slow (laag starten en voorzichtig de dosis ophogen).

Eliminatie

De nierfunctie neemt bij ouderen af. Dat zie je slecht terug aan de creatinewaarde in het bloed, omdat de spiermassa parallel afneemt. De afname van spiermassa wordt meegenomen in de nierfunctieschatting die het laboratorium maakt op basis van de CKD-epi formule. Bij kwetsbare ouderen (en dat zijn nou net de patiënten die de meeste pillen gebruiken) is de spiermassa echter lager dan waar de formule vanuit gaat en vindt er dus een overschatting van de nierfunctie plaats. Dit heeft vooral consequenties voor renaal geklaarde geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte, zoals digoxine en lithium. De standaard digoxine dosis is bij jonge mensen 0,25 mg per dag, terwijl bij ouderen meestal 0,125 mg per dag gegeven wordt.

Farmacodynamiek

Vanwege een afnemende homeostatische functie zijn ouderen gevoeliger voor bijwerkingen. Zo treedt bij ouderen eerder orthostase op bij bloeddrukverlagende therapie. Door de combinatie van een slechter functionerend zenuwstelsel, zwakkere spieren en brozere botten bij ouderen vallen ze gemakkelijker. Dit leidt tot heupfracturen. Het frequente gebruik van psychofarmaca draagt bij aan dit risico. Ook om deze reden is het adagium start low go slow een goed uitgangspunt.

F. Duurzaam geneesmiddelengebruik

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen dient de impact op klimaat en milieu meegewogen te worden.

De zorgsector draagt voor 7% bij aan de CO₂-uitstoot van Nederland. Geneesmiddelen, van productie tot afvalverwerking, veroorzaken met chemische producten het grootste deel, circa 40%, van de uitsluit van broeikasgassen en het grondstoffenverbruik door de gezondheidszorg. Daarnaast belandt jaarlijks circa 190 ton aan medicijnresten in het Nederlandse oppervlaktewater, waarvan 90% het gevolg is van gebruik en de rest door het wegspoelen van medicijnen in het riool. Deze verontreiniging is schadelijk voor het (lokale) ecosysteem, onze leefomgeving en publieke gezondheid met hogere kans op morbiditeit en mortaliteit en zorgconsumptie. Daarnaast is er afgelopen jaren steeds meer bekend geworden over de impact van specifieke geneesmiddelen op het milieu. Zo is het gebruik van dosisaerosolen voor astma schadelijker voor het milieu dan poederinhalatoren, is oraal milieuvriendelijker dan iv toediening en wordt er meer aandacht gevraagd voor de impact van NSAID-zalf op het oppervlaktewater, hoewel nog onduidelijk is in hoeverre er daadwerkelijk milieuschade is door deze toepassing.

Het gepast (niet te veel of te weinig) voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen is van belang. Bij patiënten met polyfarmacie kan daarnaast de polyfarmacie geoptimaliseerd worden, bijvoorbeeld door het stoppen, afbouwen of switchen van medicijnen. Dit kan niet alleen de levenskwaliteit bevorderen door de preventie van iatrogene complicaties, maar kan ook medicijnverspilling voorkomen.

G. Informatiebronnen

Onder goed geneesmiddelengebruik valt ook het weten waar je betrouwbare informatie over bijvoorbeeld het gebruik, de contra-indicaties en de bijwerkingen van geneesmiddelen kunt opzoeken. De volgende bronnen zijn nuttig en betrouwbaar:

- Het Farmacotherapeutisch Kompas (<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl>). Het FK bevat alle in Nederland verkrijgbare geneesmiddelen die geregistreerd zijn voor gebruik bij mensen.
- De KNMP Kennisbank (<https://kennisbank.knmp.nl>, te bereiken met een licentie). De Kennisbank is een informatieportaal voor apothekers.
- Het Geneesmiddelenbulletin (<http://geneesmiddelenbulletin.com>)
- Het LAREB (<https://www.lareb.nl>) en moeders van morgen lareb (<https://www.moedersvanmorgen.nl/>). Het LAREB is het meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen en het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap.
- Ephor (<http://www.ephor.nl>). Ephor geeft informatie over farmacotherapie bij ouderen. Onder andere is er veel informatie te vinden over polyfarmacie.

- NHG-standaarden (<https://www.nhg.org/nhg-standaarden>). De NHG-standaarden geven informatie over het medische beleid (waaronder ook farmacotherapie) voor de praktijk van de huisarts.
- Het Nederlandse Kinderformularium (<https://www.kinderformularium.nl/>) geeft informatie over geneesmiddelengebruik bij kinderen.

L. ZWANGERSCHAP EN LACTATIE

Tijdens de zwangerschap treden vele veranderingen op in het lichaam van de moeder die invloed kunnen hebben op de werking, bijwerkingen en toxiciteit van geneesmiddelen. Om die reden dienen geneesmiddelen alleen op zeer strikte indicatie te worden voorgeschreven aan een zwangere patiënt. Het gebruik van geneesmiddelen tijdens zwangerschap en lactatie is echter niet altijd te voorkomen. Er dient dan een weloverwogen beslissing worden genomen over welk medicament, wanneer en in welke dosering gestart zal worden.

Informatie over het gebruik van geneesmiddelen in de zwangerschap kan verschillen per bron. De beste bron van informatie over dit onderwerp is *Moeders van Morgen* van het Lareb.

1. Geneesmiddelen tijdens zwangerschap

De beste bron van informatie over dit onderwerp is *Moeders van Morgen* van het Lareb. Het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap is niet altijd te voorkomen. Bij infecties of chronische ziekten als diabetes, astma, epilepsie of hypertensie is een behandeling vaak noodzakelijk. Men dient de medicatie dan zo in te stellen dat het foetale risico zo klein mogelijk is.

Sommige geneesmiddelen (zoals nadroparine of heparine) passeren de placenta niet en zijn daardoor veilig.

Het risico voor de foetus scheelt per fase van de zwangerschap: in het 1^e trimester is er met name risico op abortus en aanlegstoornis, in het 2^e trimester vooral risico op groeivertraging en in het 3^e trimester is het risico op farmacologische effecten van het geneesmiddel op de foetus door bijvoorbeeld insuline, schildklierremmers het grootst. Vlak voor de partus moet rekening gehouden worden met een verhoogd risico op gecompliceerde partus (bijv. bloedstolling beïnvloeden, of weeënremming door opiaten of NSAID).

De student dient de volgende geneesmiddelen en hun effect op/tijdens de zwangerschap te kennen: nadroparine, heparine, NSAID's, opiaten, antistolling.

Bij infecties of chronische ziekten zoals diabetes, astma, epilepsie of hypertensie is een behandeling vaak noodzakelijk. Men dient de medicatie dan op een manier in te stellen waardoor het foetale risico zo klein mogelijk is. Sommige geneesmiddelen (zoals nadroparine of heparine) passeren de placenta niet en zijn daardoor veilig.

Indien het gebruik van een geneesmiddel leidt tot een (structurele) aangeboren afwijking, wordt de stof 'teratogeen' genoemd. Er wordt ook gesproken over embryo- of foetotoxische stoffen, dit zijn stoffen die een toxisch effect hebben op de bevruchting en/of op de embryofoetale ontwikkeling. De pathogenese achter de door geneesmiddelen veroorzaakte aangeboren afwijkingen of functiebewerkingen is nog onbekend. Wel is duidelijk dat de ongewenste effecten afhankelijk zijn van het gebruikte middel en het tijdstip in de zwangerschap waarop het middel wordt gebruikt.

- In het 1^e trimester speelt vooral een verhoogd risico op abortus en op een aanlegstoornis, zoals spina bifida, bij de foetus.
- In het 2^e trimester staat het risico op groeivertraging voorop.
- In het 3^e trimester is het risico op farmacologische effecten van het geneesmiddel het grootst (insuline, schildklierremmers)
- Vlak voor de partus loopt de zwangere patiënt risico op een gecompliceerde partus door bijvoorbeeld een verhoogde bloedingsneiging (bijv. antistolling) of door weeënremming. (bijv. door opiaten, of NSAID's).

2. Classificatie geneesmiddelen bij de zwangerschap (Moeders van morgen-Lareb)

Het classificatiesysteem dient als hulpmiddel bij het inschatten van de risico's en de afweging om een geneesmiddel wel of niet voor te schrijven tijdens de zwangerschap.

Meest veilig: kan gebruikt worden

Waarschijnlijk veilig: kan gebruikt worden, maar een geneesmiddel uit de groep 'meest veilig' heeft de voorkeur.

Mogelijk risico: nadelige effecten afwegen tegen het belang van de behandeling. Controle bij gebruik.

Risico op aangeboren afwijkingen: alleen gebruiken in uitzonderingsgevallen met extra controles.

Risico onbekend: onvoldoende informatie beschikbaar. Kies een middel waar meer bekend is over de veiligheid.

De student dient de volgende geneesmiddelen en hun effect op de zwangerschap te kennen: heparine, LMWH's, NSAID's, opioïden.

Het classificatiesysteem dient als een hulpmiddel voor het inschatten van de risico's en om weloverwogen de afweging te kunnen maken om een geneesmiddel wel of niet voor te schrijven tijdens de zwangerschap. Het is van belang om te realiseren dat de indeling van geneesmiddelen in deze categorieën aan verandering onderhevig is, aangezien doorlopend onderzoek nieuwe inzichten kan opleveren die tot herclassificatie kunnen leiden. Er zijn verschillende categorieën:

Meest veilig: Binnen de betreffende geneesmiddelgroep is dit geneesmiddel de veiligste keuze voor gebruik tijdens de zwangerschap. In de praktijk of in onderzoek er geen verhoogd risico gevonden op aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten op de zwangerschap. (bijvoorbeeld paracetamol)

Waarschijnlijk veilig: Dit geneesmiddel kan gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Echter, indien mogelijk, heeft een geneesmiddel uit de categorie 'Meest veilig' de voorkeur. Bijvoorbeeld omdat er meer onderzoek is gedaan naar dat middel. (bijvoorbeeld metoprolol, metformine, diclofenac en ibuprofen (waarschijnlijk veilig gedurende het 1^e en 2^e trimester van de zwangerschap)).

Mogelijk risico: Dit geneesmiddel kan mogelijk nadelige effecten hebben op zwangerschap of de foetus. Weeg de mogelijke nadelige effecten af tegen het belang van behandeling van de moeder. Overweeg of een veiliger middel gebruikt kan worden of voer extra controles uit (bijvoorbeeld metoprolol)

Risico op aangeboren afwijkingen: Dit geneesmiddel geeft een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of andere blijvende schade. Gebruik dit geneesmiddel alleen in uitzonderingsgevallen (met extra controles). Kies zo mogelijk voor een veiliger middel of staak (tijdelijk) de behandeling. (bijvoorbeeld carbamazepine)

Risico onbekend: Over het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap is geen of onvoldoende informatie beschikbaar. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid. Kies bij voorkeur voor een middel waarvan meer bekend is over de veiligheid. (bijvoorbeeld ciprofloxacin (risico onbekend voor gebruik gedurende het 2^e en 3^e trimester van de zwangerschap)).

Heparine en laagmoleculairgewicht heparinen (LMWH)

Heparine en LMWH's passeren de placenta niet. Gebruik van deze medicatie leidt waarschijnlijk niet tot een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Deze middelen leiden in de zwangerschap minder vaak tot complicaties dan vitamine K-antagonisten.

Stop het gebruik van heparine en LMWH's zo mogelijk voor de bevalling i.v.m. een verhoogd risico op bloedingen bij de moeder.

NSAID's

Tijdens de zwangerschap is paracetamol het middel van eerste keus bij de behandeling van pijn. In de eerste helft van de zwangerschap kunnen af en toe kort NSAID's gebruikt worden waarbij diclofenac, ibuprofen en naproxen de eerste keuze zijn. Vanaf 20 weken kan het gebruik van NSAID's effect hebben op het ongeboren kind. Denk aan een verminderde productie van vruchtwater (oligohydramnios) of een vernauwing of vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus. Vlak voor de partus kunnen NSAID's weeën remmen en zorgen voor meer bloedverlies bij de moeder tijdens de bevalling. Daarom worden NSAID's (inclusief een zalf of gel met een NSAID) gezien als risicomedicatie vanaf een zwangerschapsduur van 20 weken en is het advies om deze geneesmiddelen niet te gebruiken vanaf 20 weken.

Opioiden

Het gebruik van opioiden in het derde trimester kan leiden tot onthoudingsverschijnselen bij de baby. Hou bij gebruik vlak voor of tijdens de bevalling rekening met sufheid en ademhalingsdepressie bij het kind. Over het gebruik van opioiden in het eerste en tweede trimester is weinig bekend. Codeïne kan waarschijnlijk veilig gebruikt worden tijdens het eerste en tweede trimester. Opioiden geven misschien een iets hoger risico op aangeboren afwijkingen. Er is meer onderzoek nodig om hier duidelijkheid over te krijgen.

Moeders van Morgen adviseert om opioiden alleen te gebruiken als het nodig is. Gebruik in dat geval de opioiden kort en in een zo laag mogelijke dosis.

3. Geneesmiddelen en lactatie

Indien het gebruik van geneesmiddelen tijdens de borstvoedingsperiode noodzakelijk is, is het van belang een wel overwogen beslissing te nemen over het al dan niet voortzetten van de borstvoeding. Bij borstvoeding bestaat altijd de mogelijkheid over te gaan op flesvoeding.

De student dient de volgende geneesmiddelen en hun effect op het kind d.m.v. de lactatie te kennen: NSAID's (ibuprofen, diclofenac), opioiden.

Indien het gebruik van geneesmiddelen tijdens de borstvoedingsperiode noodzakelijk is, is het van belang een wel overwogen beslissing te nemen over het al dan niet voortzetten van de borstvoeding. Bij borstvoeding bestaat altijd de mogelijkheid over te gaan op flesvoeding. Niet alle geneesmiddelen komen in de moedermelk terecht, dit is afhankelijk van een aantal factoren:

- Farmacokinetiek bij de moeder: toedieningsvorm en dosering, biologische beschikbaarheid en halfwaardetijd
- Chemische eigenschappen van het geneesmiddelen: molecuulgewicht, eiwitbinding, vetoplosbaarheid, zuurconstante.

Of de zuigeling nadelige gevolgen ondervindt hangt onder andere af van de hoeveelheid van het geneesmiddel die bij het kind terechtkomt en de duur van de toepassing.

4. Classificatie geneesmiddelen en lactatie (Moeders van Morgen-Lareb)

Het classificatiesysteem dient als hulpmiddel bij het overwegen van het al dan niet voortzetten van de borstvoeding. Voor middelen met een laag risico wordt doorgaans aangehouden dat tweemaal de halfwaardetijd moet zijn verstreken voordat de moeder borstvoeding kan hervatten (met tussentijds kolven en weggoeien), terwijl voor middelen met een hoger risico vijfmaal de halfwaardetijd als richtlijn wordt gehanteerd. Er zijn verschillende categorieën:

Meest veilig: dit geneesmiddel kan worden gecombineerd met het geven van borstvoeding (bijvoorbeeld paracetamol)

Waarschijnlijk veilig: op basis van de beschikbare informatie lijkt er geen bezwaar tegen gebruik van dit middel tijdens de borstvoeding (bijvoorbeeld diclofenac, acetylsalicylzuur, metoprolol, fenprocoumon, enalapril, metformine).

Risico onbekend: er is geen, of zeer beperkte, informatie beschikbaar over het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de lactatie. (bijvoorbeeld ciprofloxacine).

Mogelijk risico: het geneesmiddel geeft mogelijk een risico voor de zuigeling, noodzaak en mate van gebruik door de moeder dienen afgewogen te worden tegen het mogelijk risico voor het kind (bijvoorbeeld codeïne, morfine, oxazepam en diazepam bij langdurig gebruik).

Risico, stoppen: het is niet veilig om borstvoeding en dit geneesmiddel te combineren. Indien mogelijk dient gekozen te worden voor een veiliger geneesmiddel, anders dient de borstvoeding (tijdelijk) gestopt te worden (bijvoorbeeld oxycodon bij langdurig gebruik).

NSAID's

Ibuprofen en diclofenac komen maar in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Daarnaast hebben ze een korte halfwaardetijd, waardoor ze relatief kort in de moedermelk aanwezig zijn. Daarom kunnen deze 2 middelen gebruikt worden tijdens de lactatie. Bij oraal gebruik is ibuprofen, naast paracetamol eerste keuze, omdat hier de meeste ervaring mee is. Diclofenac is de tweede keuze bij pijn. Daarnaast geldt het advies om NSAID's bij pijn zo kort mogelijk en in een zo laag mogelijke effectieve dosering te gebruiken.

Opioiden

Het kortdurend gebruik (enkele dagen) van alfentanil, fentanyl, nalbufine of tramadol tijdens de lactatie is waarschijnlijk veilig. Kinderen zullen waarschijnlijk geen last krijgen van bijwerkingen. Er kunnen wel bijwerkingen optreden. Het risico hierop neemt toe bij een hogere dosering en bij langer gebruik. In de eerste 2-3 dagen na de bevalling lijkt het risico minder groot, omdat de borstvoeding dan nog op gang moet komen. Hou de volgende bijwerkingen in de gaten: verminderde ademhaling, sufheid (meer slapen dan normaal), slecht drinken, obstipatie, het gewicht neemt niet toe. Stop bij het optreden van een van deze effecten met de borstvoeding of de medicatie. In het geval van verminderde ademhaling of sufheid, moet er direct contact opgenomen worden met een arts. Bij (kortdurend) gebruik van codeïne, morfine en oxycodon is er een mogelijk risico. Mocht het toch nodig zijn om deze geneesmiddelen te gebruiken, wees dan extra alert op bijwerkingen bij het kind.

OVERIGE GENEESMIDDELEN

In dit overzicht staan alle geneesmiddelen, per hoofdstuk gerangschikt, die getoetst zullen worden in de farmacotherapie eindtoets. Waar mogelijk bevat het overzicht hyperlinks naar de website van *TRC Pharmacology*. Daarnaast staan ook enkele belangrijke geneesmiddelen interacties vermeld, die gekend moeten worden.

Pijnmedicatie

[Paracetamol](#), [prostaglandinesynthetaseremmers](#) (diclofenac, naproxen, ibuprofen, acetylsalicylzuur), [opiaatagonisten](#) (morfine, fentanyl, tramadol, oxycodon, codeïne), opiaatantagonisten (naloxon), [omeprazol](#).

Interacties met: lisinopril (ACE-remmer), losartan (angiotensine II-antagonist), acenocoumarol (vitamine K-antagonist), paroxetine (SSRI), furosemide ([lisdiureticum](#)), [oxybutynine \(anticholinergica\)](#), [amitriptyline \(tricyclische antidepressiva\)](#), [oxazepam \(benzodiazepine\)](#)

[Overig : laxantia \(macrogol, lactulose, fosfaatclysma\)](#)

Antistolling

[Trombocytenaggregatieremmers](#) (acetylsalicylzuur, clopidogrel, dipyridamol, ticagrelor), [coumarinderivaten](#) (acenocoumarol, fenprocoumon), [heparinegroep](#) (heparine, nadroparine), heparine antagonist (protamine), [DOAC's](#) (dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban), vitamine K.

Interactie met: co-trimoxazol (antibioticum), prednison (corticosteroid), paroxetine (SSRI), carbamazepine (anti-epilepticum), fenytoïne (anti-epilepticum), rifampicine (tuberculosemiddel)

Overig : Andexanet Alfa, idarucizumab, vierfactorenconcentraat,

Cardiovasculaire middelen

[Thiazidediuretica](#) (chloortalidon, hydrochloorthiazide), [lisdiuretica](#) (furosemide), [kaliumsparende diuretica](#) (spironolactone, triamteren), [β-receptorblokkerende sympathicolytica](#) (metoprolol, sotalol, propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol), [alfa-receptorblokkerende sympathicolytica](#) (tamsulosine) [calciumantagonisten](#) (nifedipine, amlopidine, verapamil, diltiazem), [ACE-remmers](#) (enalapril, lisinopril), [angiotensine II \(AT₁\)-antagonisten](#) (losartan), [hartglycosiden](#) (digoxine), [nitra-ten](#) (isosorbide-dinitraat, isosorbide-mononitraat) natriumpolystyreensulfonaat, , KCl-drank

Interactie met: paroxetine (SSRI), oxazepam (benzodiazepine), diclofenac (NSAID).

Antidiabetica

[Metformine](#), [SU-derivaten](#) (tolbutamide, glimepiride, gliclazide), [insulinen](#) (humuline regular, aspart en glargine), [glucagon](#), [SGLT2-remmers \(dapagliflozine\)](#)

Interactie met: metoprolol (bètablokker), propranolol (bètablokker).

Antidepressiva

[Tricyclische antidepressiva](#) (amitriptyline, nortriptyline), [serotonineheropnameremmers](#) (fluoxetine, paroxetine, citalopram). Interactie met: naproxen (NSAID), furosemide (lisdiureticum), hydrochlorothiazide (thiazidediureticum), enalapril (ACE remmer).

Interactie met: Sint-janskruid

Benzodiazepines

[Benzodiazepines](#) (diazepam, oxazepam, temazepam), flumazenil

Antibiotica

β -lactam antibiotica ([penicillines](#): (penicilline, amoxicilline, amoxicilline/clavulaanzuur, piperacilline, piperacilline-tazobactam), [cefalopsorines](#): (ceftriaxone, cefazoline, cefuroxime, ceftazidime), carba-penems: (meropenem)), [tetracycline](#) (doxycycline), [aminoglycosiden](#) (gentamicine), [macroliden](#) (azitromycine, claritromycine), [trimethoprim/ co-trimoxazol](#), [chinolonen](#) (ciprofloxacine), [nitrofurantoinen](#), fosfomycine, metronidazol.

Interactie met: simvastatine (statines), atorvastatine (statines)

INTERESSANTE WEBSITES

Voor achtergrondinformatie kunt u onder andere onderstaande websites raadplegen:

www.necf.nl (Nijmeegse Expertisecentrum voor Complexe Farmacotherapie)

www.farmacotherapeutischkompas.nl (Farmacotherapeutisch Kompas)

www.lareb.nl/Teratologie/Naslagwerk-GZBLAREB (Geneesmiddelen bij zwangerschap en lactatie Teratologie Informatie Service (TIS))

<https://www.erasmusmc.nl/geneeskunde/geneesmiddelvandeweek/> (Erasmus MC geneesmiddel van de week)

Wilt u met de inhoud van deze reader oefenen?

Via de Google Play Store en de App store is de **app 'Plexuz'** beschikbaar. Met deze studeer-app voor geneeskundestudenten kunt u onder andere vragen oefenen met betrekking tot de farmacotherapie eindtoets. Daarnaast biedt de app de mogelijkheid uw leerproces te volgen en deel te nemen aan studiegroepen.