

Samenvatting Specialistische farmacotherapie

Laatst bijgewerkt na cursus september/oktober 2017

Contents

Algemene inleiding	4
Schildklier	5
Diabetes	5
Infectieziekten	7
Astma en COPD	10
Hart	11
Reuma en Pijn	13
Neurologie	14
Psychiatrie	14
Elektrolytenstoornissen	15
Palliatieve Farmacotherapie	19
Klinische chemie	22
Nierfunctie	22
Lipiden	23
lever	23
Anemie	24
Polyfarmacie bij ouderen	25
Anesthesie	26
Intensive Care	28
Oncologie	30
Algemeen	30
Toxiciteit van chemotherapie	33
Mammacarcinoom	35
Colonrectaal carcinoom	38
Longkanker	40
Blaaskanker	42
Prostaatcarcinoom	43
Hemato-oncologie	45
Oncolytica en interacties	48
Ziekenhuisinfecties	49
Tropische infecties	55
Infectieuze diarree	58
HIV & AIDS	59

Stolling, bloedproducten en transfusie	61
Farmacogenetica.....	66
Reuma.....	67

Algemene inleiding

Toets: deel A: kennisvragen. Geneesmiddelen en eerste en tweede keus per aandoening

Deel B: uitleg waarom dingen zo zijn

Deel C: casussen bij therapeutisch gebied. Altijd de vraag hoe en wat je kunt optimaliseren.

Niet iedereen gaat meteen naar de huisarts. Er is geen samenhang tussen de ernst van de klachten en het bezoek. Veel klachten komen niet eens bij de huisarts en een nog kleiner deel komt maar bij de specialist. Gemiddeld heeft iemand 6 keer contact met de huisarts per aandoening. De top 10 zelfzorg is voornamelijk huid, pijn, hoest/verkouden en vitamines. Als je hoger opgeleid bent gebruik je meer zelfzorg. Vrouwen gebruiken meer middelen omdat ze langer leven en hormonen hebben. SOLK: somatisch onvoldonde verklaarde lichamelijke klachten. Dit gaat vooral om luchtweg klachten en bewegingsklachten.

Incidentie: aantal nieuwe gevallen/ 1000 = veel aanwezig als aandoening snel behandelbaar is

Prevalentie: aantal gevallen aanwezig/1000 = veel aanwezig bij chronisch zieken

Morbiditeit top 5 ligt voor de hand. Omeprazol wordt het meest voorgeschreven. Therapietrouw is belangrijk. Dit kan vermoeijkt worden door leeftijd, duur behandeling, leesbaarheid van het etiket en bijwerkingen.

Schildklier

Algemene Farmacotherapie blz 43-45

De schildklier is ongeveer 30 gram en slaat schildklierhormonen op in holtes. Noodzakelijk voor het metabolisme en de energiehuishouding. Bij de feutes belangrijk, anders traagheid in denken.

Belangrijke kernpunten

Levothyroxine middelen 's ochtends op lege maag innemen. In ieder geval 20 minuten van te voren. Na 6 weken prikken.

T3: korte halfwaardetijd

T4: lichaam kan zelf instellen en beter in te stellen.

Dosis; comorbiditeiten, vooral cardiale stoornissen is snel stijgen gevaarlijk. Daarom langzaam opbouwen. Geen comorbiditeiten, snel opbouwen. Zwangeren op titreren en 20-50% dosis omhoog voor de baby.

Thiamazolen; met betablokker tegen de symptomen van de hypertherioidie. Belangrijke bijwerking is agranylocytosen. Dit uit zich in koorts en keelpijn.

Radioactief jodium; maakt schildklier kapot. Jodium nodig voor de T3 en T4. Dit wordt vaak in het ziekenhuis gedaan om omgeving te beschermen. Ook is het mogelijk om de schildklier te verwijderen

Geneesmiddelen: lithium en amiodaron. Vooral hypotherioidie.

Chirurgie; verwijderen van schildklier.

Diabetes

Algemene Farmacotherapie blz 39-42

Gevolgen: hart en vaat ziekte, nefropathie, neuropathie, retinopathie, diabetes voet.

HbA1C zegt iets over de gluconorideren van aminozuren en daarmee een suiker gehalte van de afgelopen 6-8 wk. Moet onder de 7%, 53 mmol/mol zijn.

Nuchter glucose >6 en niet nuchter >11 is diabetes. Bij diabetes hoort cardiovasculair risicomanaagment.

MDRD: meest gebruikt. Voor kinderen de Schwartz formule. CKD-EPI is beter.

Middelen bij diabetes

SUD: gewichtstoename. Probleemgevallen met overgewicht: DTP 4 en GLT-1 agonisten

Metformine; gluconeogenese wordt geremd, geen hypo's. Rond de 30 nierfunctie kan je nog wel 2 x 500 mg metformine hebben. Na de 20 nierfunctie moet je stoppen.

Glargine: goed voor de nacht. Langwerkend insuline

4 formules

Kinderen tot 17 de Schwartz formulie.

DPP 4 remmers; houden incretines in stand. Sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine

SGLT2 remmers: minder glucose opname omdat de te veel aan transporters geblokeerd wordt.

Interacties

ACE remmer en NSAID: Nierfunctie verstopt

Geneesmiddelen en glucose

Cortico's, verhogen

ACE remmers, verlagen, maar niet extreem veel

Tiaziden, verhogen, maar niet extreem veel

Atypische antipsychotica, verhogen, heel erg

SSRI's, verlagen, niet dramatisch wel checken

B-blokkers markeren hypo's

Klinische chemie en diabetes

Veel verandering in diabetes medicatie is er nog niet. Toch veel hoop op incretineanalogen.

Zwangerschap diabetes is een risicofactor voor type 2 diabetes.

Type 1 heeft grote kans op ketoacidose. Type 2 kan als de pancreas ook niet echt mee werkt.

In Nederland is 1 op de 16 diabeet en 50 % heeft overgewicht. Wat echt mega veel is.

Insuline resistentie → verhoogte lipolise → verminderde opname glucose in de spieren → NO wordt verlaagd.

Lever zorgt ook voor cytokines. Pancreas steeds meer beschadigd.

Metaboolsyndroom; beta disfunctie en ernstig diabetes.

Diabetes heeft afkapwaarden! Geen referentiewaarden. En dan nog de impaired mensen. Die lopen risico. Glucosemeters hebben veel variatie. Ook moet er rekening gehouden worden met de concentratie glucose in volbloed en in plasma (10-15% hoger). Goed patientvoorlichting over de werking. Je moet altijd 2 keer meten op 2 verschillende dagen. Streng VS niet behandelen.

Behandeling met Incretines

Infuus vs oraal.

Entero-endocrien systeem: niet alleen verwerking, maar ook invloed op de nierfunctie en de natrium huishouding.

GLP en het Pwayway = PYY → glucagon downreguleren. Ook verzadiging

DPP 4: incretines afgebroken, dus remmen is meer GLP en PYY

GLP 1 is heel belangrijk, insuline geproduceerd en glucagon geremd. GLP 1 echt op 100 organen invloed. Duur en nog geen langer termijn effecten

GIP; gunstig op beta cellen. Minder gunstig dan GLP 1.

SGLT 2 resorbeert na en glucose samen terug. Deze activiteit is verhoogd in DM 2, een adaptieve respons die dus beetje verkeerd uitpakt. Nadeel; bacteriegroei omdat er glucose in de urine blijft zitten.

Werken goed op glucose huishouding en op de hemodynamische acties.

Infectieziekten

Algemene farmacotherapie blz 86-107

Soorten infecties/antibiotica blz 86-95

Het meeste bij de huisarts zijn luchtweginfecties. Darminfecties zijn meer reisziekten.

+ heeft een dikke wand van polysachariden en 1 laag. – is moeilijker doordat ze twee lipidelagen hebben

CRP bepaling zegt iets over welk antibiotica er nodig is. Stroomschema zegt bij matige ernst eerst CRP test waarop bepaald kan worden of het noodzakelijk is.

Huisarts: penicilines, tetracyclines en macroliden! Ook Sulfa's, trimethoprim en co-trimoxazol, metronidazol.

Ziekenhuis: cefalosporinen, chinolonen, aminoglycosiden. Aminoglycosiden zijn bacteriostatisch en reserve antibiotica.

Legionella heeft geen celwand, daarom is doxycycline een goed middel.

Penicilines

Je hebt smalle en breed spectrum. De clavulaanzuur bind aan het beta lactamase enzym wat het antibiotica onschadelijk maakt. Het zijn celwandsynthese remmers.

Bijwerkingen; overgevoeligheid, nooit lokaal, voorbijgaande maagdarfstoornissen en pseudomembraneuze colitis waarbij je heel ziek bent.

Interacties: bijna altijd opletten met coumarines en moet daarom gemeld worden bij de trombose dienst.

Contraindicaties: ziekte van Pfeiffer.

Tetracyclines

Bacteriostatisch en blokkeert de eiwitsynthese. Doxycycline is meest voorgeschreven.

Indicaties: chlamydia, mycoplasma, legionella. Dit zijn allen spirocheten, welke tussen je cellen zitten.

Let op: kinderen/zwangere

Voordeel: 1 x per dag

Interacties: complexvormende middelen en anticoagulantia

Macroliden

Erytromycine, claritromycine, roxitromycine en azitromycine

Breder spectrum dan smalspectrum-penicilines. Nieuwe vormen hebben betere kinetiek en tolerantie.

Alternatief bij overgevoeligheid.

Interacties: simvastatine en anticoagulantia. Ze geven QT-verlenging wat altijd een lastige kwestie blijft.

Spectrum: streptokokken en H. Influenza

Azitromycine: pneumonie, chlamydia, tekenbeet en infectieuze acute diarree. Vooral bij ernstige luchtweg infecties.

Claritromycine: helicobacter

Luchtweginfecties

80% van de infecties is viraal! Met een druppel van vingerbloed kan dit getest worden.

Onderste: bronchitis, pneumonie

Bovenste: rhinitis, sinusitis, otitis, tonsillitis.

Meest voorkomend:

Haemophilus influenzae (G-) = Peniciline

Strepto/pneumo-coccen, (G+) = Peniciline

Branhamella Catarrhalis, (G-)

Pathogenen: legionella, chlamidia, mycoplasma, Pseudomonas aeruginosa en Proteus

Middelen:

Gangbare verwekkers = amoxy, ena tetracycline.

Kinderen = macrolide

Mycoplasma = kinderen = macrolide

Urineweginfecties

Ongecompliceerd is een cystitis. Eerste keus is nitrofurantoin 5 dagen en 2^e keus is een gift fosfomycine. Wanneer het opstijgt wordt het gevaarlijk

Verwekkers 1^e lijn: E.Coli, rozeus, klebsiella. In tweede lijn kan pseudomonas optreden

Behandeling ongecompliceerde urineweginfecties

Algemeen

- 1) Nitrofurantoin 5 d
- 2) Fosfomycine 1 mslig
- 3) Trimetoprim

Risicogroepen: zwangere en diabeten.

- 1) Nitrofurantoin 7 d
- 2) Trimetoprim 7 d → zwageren: amoxiclav 7d

Profylaxe

's avonds 1 x nitrofurantoin of trimetoprim. In urine wordt dit opgespaard en heeft het zijn werking, werkt langer door omdat we 's nachts niet plassen.

Weefselinvasie

- 1) Ciprofoxacin 7d
- 2) Amoxiclav 10 d
- 3) Cotrimoxazol 10 d

Mannen 14 dagen, zwangere door verwijzen

Kinderen: amoxiclav 10 d of cotrimoxazol 10 d

Prostatitis:

- 1) Ciprofoxacin
- 2) Cotrimoxazol

Acuut, 2-4 weken, chronisch 6-12 wk

Cotrimoxazol: trimethoprim + sulfamethoxazole

Voordeel: synergisme, bactericide, minder resistentie

Nadeel: maagdarfstoornissen

Interacties: anticoagulantia, methotrexaat, SU derivaten (effect versterkt)

Cotrimoxazol remt zo de foliumzuur synthese, net als methotrexaat.

Darminfecties

Wordt veroorzaakt door virus, bacterie of parasiet. Mogelijk zonder invasie, microvilli beschadiging of invasief (shigella, salmonella). Rota-virus is het belangrijkste.

Gram negatieve antibiotica (chinolonen) en metronidazo.

SOA Algemene Farmacotherapie blz 101-104

Behandeling SOA

Niet-medicamenteus; partner waarschuwing. Vaak tot 6 maanden terug.

Chlamydia: azitromycine 1g 2°: doxycycline 7d

Gonorrroe: ceftriaxon IM

Syfilis: benzylpenicilline IM Doxycycline 2-4 wk

dit is ook een spirocheet, heeft ook tweede stadium

Herpes gen: valaciclovir Zwanger: aciclovir

Urethritis: azitromycine + ceftriaxon

PID: Eerst uitstrijkje breed, ofloxacin + metronidazol 2 wk

Pelvic inflammatory disease

Interacties

Metronidazol + coumarines (acenocoumarol). Eenmalige dosis: geen actie. Meerdaags: vervang metronidazol door clindamycine. Anders trombosedienservice waarschuwen

Antimycotica Algemene Farmacotherapie blz 105-106

Behandeling per soort schimmel

Dermatomyosen: **imidazolen miconazol/ketoconazol/clotimazol**

Dieper is teen: **terbinafine**. Vinger: **itraconazol**

Candida mond: **miconazol gel** Zwanger en kinderen jonger dan 4mnd **nystatine**

Candidiasis urogenitale: **clotimazol, miconazol of fluconazol**

Je wordt niet echt fit van deze middelen

Interacties

Itraconazol + Omeprazol: biologische beschikbaarheid probleem door een verhoogde pH. Even stoppen met PPI of fluconazol geven

Miconazol + acenocoumarol: Stollingstijd stijgt. Dus iets anders geven. Alternatief is clotrimazol.

Astma en COPD

Algemene farmacotherapie blz. 7-13. GF blz 210 en 217

Behandeling Astma

Niet-medicamenteus: prikkels verwijderen. Wordt de medicatie wel juist ingenomen.

Ipratropium is uit de standaard, alle anticholinergica eruit.

Stap 1 – Kortwerkende beta2 sympaticomimeticum

Stap 2 – Inhalatiecortico's + salbutamol

Stap 3 – Overstappen op langwerkende beta2 sympaticomimeticum ipv de salbutamol. Hier is dus nog steeds een inhalatiecortico gewenst.

Stap 4 - Montelukast tevoegen

2^e lijn: prednisolon oraal

Behandeling COPD

Indeling op basis van de gemeten longfie (FEV/FVC)

Stap 1 – ipatriopium en/of albutamol

Stap 2 – Tiotropium (langwerkend anticholinergica) of salmeterol

Stap 3 – Proefbehandeling met cortico's (fluticason)

Stap 4 – Naar de longarts (theofyline

De oudere rokende COPD patient: seretide (fluticason + salmeterol) + tiotropium.

De inhalatorkeuze hangt van inhalatie kracht en coordinatie af. Verminderde inhalatiekracht is dosisaerosol. Verminderde coordinatie is met voorzetkamer en liever dan dosisaerosolen.

Anticholinergica: werken op de gladde spiercel in de luchtwegen, en daarmee de bloedvaten verwijdt.

Betaagonisten: werken op de spieren, daarmee longinhoud verruimt.

Hart

Algemene farmacotherapie blz. 107-129

Alles heeft te maken met het risico op HVZ. Zonder HVZ, DM, RA: Systolische bloeddruk, cholesterol/HDL, Roken, leeftijd, geslacht. Met HVZ ,DM,RA: Aanzienlijke toename →

Antihypertensiva + statine + TAR

Hartfalen

Een verminderd hartminuutvolume geeft oedeem en snelle vermoeidheid. Hart gaat harder werken en daarmee achteruit. Hartfrequentie stijgt, contractiekracht stijgt en de perifere vaatweerstand gaat omhoog. Coronaire aandoeningen zijn de oorzaken, die kan je voorkomen.

Aanpak: RAAS remmen! Angiotensine ii: aldosteron daalt, retentie daalt, zout en water daalt, sympathicus daalt en daarom vaatverwijding

Ook badykinine en prostaglandine stijgen door de RAAS remming wat vaatverwijding geeft.

Labwaarden: Kreatinine, kalium, natrium, BNP en de eGFR bepalen

Behandeling acuut hartfalen

Nitroglycerine spray, furesemide IV en morfine IV

Behandeling chronisch hartfalen

Diureticum + ACE-R + Betablokker. Spironolacton/epleneron. Digoxine. ATII antagonisten

Calciumantagonisten zijn gecontra-indiceerd! Betablokker als alles goed ingesteld is. Digoxine als boezemfibrileren een comorbiditeit is.

Middelen bij CVRM

TAR, antihypertensiva, cholesterolverlager

Mannitol: Voor acuut hartfalen en grijpt aan op de proximale tubules in de nier.

Hypertensie

- Nier: thiazides
- Sympaticus: betablokers
- Centraalwerkend (zelde): clonidine, alfa-methyldopa
- RAS/vaten: lisinopril, losartan
- Tonus gladspierweefsel: calciumantagonisten

Comorbiditeit bepaald voorkeursmiddel.

Ouderen geen betablokkers → orthostatische hypertensie. Ander nebivolol.

Diabetes → ACE remmer

Negers: ACE remmers werken niet zo goed, ze hebben minder renine. Dus Ca-antagonist

Zwanger: labetolol

Nierziekte: ACE beschermt de nier

Atriumfibrilleren: betablokker

Coronaire ziekten, ontstolling en LDL

Transient ischemic attack. Cerebri vasculair incident. TIA in de hersenen. Hartinfarct is het in het hart.

Behandeling Stabile angina pectoris:

Pijn op de borst.

Altijd: 80 ASA → alternatief is clopidogrel. Als ASA gecontra-indiceerd is.

Couperen: Nitroglycerine. Te vaak couperen = 2x pw

Onderhoud: Betablokker/Ca antagonist en langwerkend nitraat

Nitraten: 's ochtends, 's middags en dan weer lang niet, wordt je niet tolerant

Acuut coronair syndroom

Snelwerkend nitraat, evt fentanyl/morfine bij pijn

Oplaaddosis ASA 160 en oplaaddosis ticagrelor

Bradycardie, hartslag daalt → atropine

Ontslagmedicatie ACA

Statine

Aspirine, ASA

Diureticum

Beta blokker

ACE remmer

Ticagrelor voor 1 jaar. Ten minste met 5 middelen naar huis!

Atrium = boezem fibrileren

Is wel noodzakelijk om te behandelen. Geef een betablokker of calciumantagonist. Bij mogelijk hartfalen digoxine. Ook is het nodig om te ontstollen.

Antistolling:

- a) Heparine
- b) Coumarine
- c) TAR
- d) Thrombolytica
- e) DOAC's : dabigatran, rivaroxaban, apixaban. IPV acenocoumarol

Stolsels door: beschadiging van de vaatwand, verandering bloedflow, verandering samenstelling bloed.

Lipideverlagers

Trombusrisico. Coumarines; INR 2,5-3,5. Antidotum is vitK

Clopidogrel + Omeprazol: blokkeert omzetting van de clopidogrel. Cyp2C19. Pantoprazol wel geschikt.

Statine: Cyp3A4 interacties. Geen orale antimycotica, ritonavir, ciclosporine en grapefruitsap.

Dosis verlaging: mycines, calciumantagonisten, gemfibrozil, amiodarone

Reuma en Pijn

Algemene Farmacotherapie blz 48 - 61

Pijn wordt ingedeeld in acute pijn. Hierbij zijn de traditionele analgetica van toepassing. Chronische pijn is onderscheid tussen kanker en reuma. Kanker is opioïden, reuma is NSAID en DMARDs. Jicht begint bij pijn in de grote teen, of knobbeltjes onder de huid. NSAID, colchicine, cortico's en allopurinol kunnen helpen. De laatste remt de synthese van urinezuur.

Nociceptief: weefselschade → traditionele analgetica

Neuropatisch: dysfunctie → traditioneel en adjuvantia

Pijnladder

Zwak opioïd = tramadol + laxans

Fentanyl geeft t minste obstipatie, je wordt er ook echt niet verslaafd aan, meer geven aan ouderen.

Stap 4: IM, spinaal, IV.

Regels: Oraal, vast doseren, volgens ladder, individuele instelling, pijn monitoren

Boven de 6 is stevige pijn. 3 punten dalen is goede pijnbestrijding.

Neuropatische pijn

Een klein beetje tramadol kan helpen, opioïden verder niet.

Posttraumatische dystrofie is gevoelig littekenweefsel.

Voor een verzakte wervel werkt fentanyl goed.

Middelen bij pijn

NSAID:

Risico groep: ouderen, zwangeren, kids, GI complicaties, astma, HVZ

Interacties met: anticoagulantia, methotrexaat, cortico's, lithium, diuretica, ACE, betablokker

Bijwerkingen: CI, Nier/lever functies, hart/bloedstolling. Alles wat op de nier werkt.

Naproxen; heeft het minste cardiovasculaire bijwerkingen, wel meer GI, maar je doet er toch een PPI bij.

Methadon; bind goed aan de NMDA receptor en is daarmee geschikt voor neuropatische pijn. Kan accumuleren, vooral bij ouderen. Is moeilijk in te stellen.

Buprenorfine; heeft een titratieplafon en werkt dus niet echt.

ROO: Fentanylzuigtablet, fentanylneusspray

Haloperidol tegen miselijkheid alleen bij palliatieve zorg. Domperidon niet in zetpilvorm, dus metoclopramide. Goed opbouwen, misselijkheid voorkomen dus meteen mee geven.

Koliekpijn; intraveneus opioïde

Interacties: 3 g paracetamol en NSAID chronis geeft maagbloedingen.

Reuma Artritis

Altijd MTX met biological → wat is het meest actief? T/B cel, daar kun je biological op aanpassen.

DAS score kun je mee aangeven hoe de pijn zich ontwikkelt.

Migraine

Triptanen niet chronisch gebruiken.

Neurologie

Algemene Farmacotherapie blz 63 - 71

Epilepsie

Benzodiazepines voor het couperen van de aanval. Eerste keus: oude middelen: carbamazepine, valproaat/valproïnezuur

Nieuwe middelen: erbij partiele epilepsie maar, hebben net zo veel bijwerkingen.

Parkinson

Jong; niet l-dopa!! Liefst amantadine of MAO-B remmer

Misselijk: Domperidon dat heeft geen extraperimidale bijwerkingen.

Oud: wel L-dopa, later komen dopamine agonisten erbij

Psychiatrie

Algemene Farmacotherapie blz 72-85

Slaapmiddelen

Liefst kortwerkend. Temazepam. Zolpidem en Zopiclon.

Mensen die niet goed reageren op benzo's; dan juist zolpidem en zopiclon.

Depressie

Geen TCA bij mensen die recent HVZ hebben gehad. Bijwerkingen van TCA is urineretentie door het anticholinerge effect. Ook orthostatische hypotentie is een ding bij TCA's.

Zware depressie: TCA

SSRI's: 6 weken duurt het voor het effect merkbaar is. Evt oxazepam om begin klachten te voorkomen.

Bijwerkingen: Serotonerg syndroom.

Elektrolytenstoornissen

Elektrolytstoornissen zijn de top 4 van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnamen. Vooral ouderen hebben hyponatremie en elektrolytenstoornissen komen over het algemeen al bij 15% van de gemiddelde bevolking voor. Belangrijke elektrolytstoornissen zijn natrium, water, kalium, calcium en vitamine D.

Water is 60% van het lichaamsgewicht bij mannen en 50% bij vrouwen. Hiervan zit 66% intracellulair en 33% extracellulair. Daarvan zit 75% interstitieel (tussen de cellen) en 25% in het plasma. Je meet elektrolyten in het plasma en eventueel in de urine. Water komt binnen door orale inname of metabolische oxidatie. Het gaat er weer uit door de nieren, huid, longen en darmen. Het volume wordt gereguleerd door de hypothalamus: osmoreceptoren en dorstreceptoren. De dorstreceptoren meten een stijgende elektrolytconcentratie, daardoor krijg je dorst en ga je drinken. Bij ouderen werkt dit minder goed, drinken slecht. De baroreceptoren meten de druk in de vaten en daarmee het bloedvolume. Neemt dit af, vasoconstrictie. ADH is het anti diuretisch hormoon en zorgt voor water retentie, minder uitscheiding en daarmee verlaging van de concentratie elektrolyten. Ook het RAAS-systeem, de renine, is een belangrijke regulator.

Osmoreceptoren beheren de ADH en vasopressine maar ook de concentratie natrium en kalium. Kalium bevindt zich intracellulair, natrium extracellulair.

Natriumstoornissen

Normale waarden: 135-145 mmol/l. Controle van de spiegels bij het starten/dosis verhoging van thiazidediureticum tussen de 5 d en 2 week als; >70 jr en interacterend geneesmiddel: SSRI, venlafaxine, NSAID, carbamazepine, lisdiureticum of als ze >80 jr. Ook zorgvuldig observeren bij ziekte bij risicopatienten.

Hyponatriemie

Matis < 135 mmol/l, ernstig < 115 mmol/l. Acuut een natriumstoornis is veel erger, er kan acuut hersenoedeem ontwikkelen. Als het langzaam daalt is het niet zo erg, het lijf past zich hierop aan.

Symptomen: neurologisch van aard omdat de zenuwen niet goed meer kunnen werken. Verwardheid, epilepsie, coma, misselijk, braken, anorexie.

Oorzaak: als de renale waterklaring niet werkt. Natrium kan afgenomen, toegenomen of normaal zijn. Niet goed afgestelde medicatie met betrekking op het endocriensysteem.

Natrium normaal en water verhoogd: kan komen door SIADH. Dit kan weer komen door geneesmiddelen of problemen met de huishouding als hersentumor of neurologische problemen. Waterintoxicatie of endocriene oorzaken. Verkeerd infuus en maligniteiten als longziekten of neurologische ziekten.

Geneesmiddelen die ADH verhogen: antipsychotica, antidepressiva, nicotine, bromocriptine, cytostatica. Verhoogde ADH receptoren: clofibraat. Versterkte ADH werking: carbamazepine, NSAID's, paracetamol, Cyclofosfamide. Anticholinerge bijwerking is een droge mond, hierdoor wordt er meer gedronken door psychische patiënten.

Natrium te laag, water te laag: kan komen door diuretica, vooral thiazide diuretica bij 65+ en comorbiditeiten. Verder door braken, diarree en een hypotoon infuus.

Natrium te hoog, water te hoog: kan komen door hart/lever/nier falen en wordt verergerd als kalium afneemt door diuretica. Vaak niet door middelen maar ziektebeelden.

Veroorzakende middelen

Thiazidediuretica: grijpen aan op de distale tubulus. Hoge doseringen zijn aandachtspunten

Lisdiuretica: grijpen aan op de lis van henle en hebben daarom minder natriumstoornissen.

Combineren van diuretica: geeft wel problemen!

Eenmaal een hypo gehad is een risicofactor voor vaker voorkomende hypo's.
Chirurgie kan voorbijgaande SIADH veroorzaken.
SSRI + Diuretica = hyponatriemie! Alles stoppen en infuus aanleggen.

Behandeling hyponatriemie

Niet-medicamenteus: chronische hyponatriemie; geneesmiddelen stoppen, waterinname beperken, zoutinname verhogen.

Acuut: hypertoon infuus met furosemide om het water af te voegen.

Lisdiuretica bij SIADH, primaire polydipsie, hartfalen en levercirrose.

Demeclocycline bij SIADH. Blokkeren de ADH receptor. Lijkt op tetracycline en heeft dezelfde bijwerkingen. Huidreacties door zonlicht.

Tolvaptan: vasopressine 2-receptor antagonist bij SIADH. Is erg duur.

Hypernatriemie

Wanneer natrium > 145 mmol/l is. Vaak door problemen met de waterhuishouding. Onvoldoende aanbod of waterverlies.

Symptomen: veranderd bewustzijn, zwakte, prikkelbaarheid, insulten en coma.

Oorzaken: onvoldoende aanbod of te veel verlies. Diabetes insipidus scheidt heel veel water uit. ADH werkt onvoldoende. Geneesmiddelen: lithium! Foscarnet, clozapine, demecocycline, amfotericine B, cidofovid, cisplatin. Kan ook door veel braken en diarree of door een verkeerd afgesteld infuus.

Behandeling hypernatriemie

Niet-medicamenteus: oorzaken van het waterverlies weg nemen. Medicatie stoppen zoals lactulose.

Hypotoon infuus: altijd voorzichtig compenseren omdat we adaptieve mechanisme hebben.

Desmopressine: is een derivaat van ADH. Wordt als neusspray gegeven bij lithium patienten.

Kaliumstoornissen

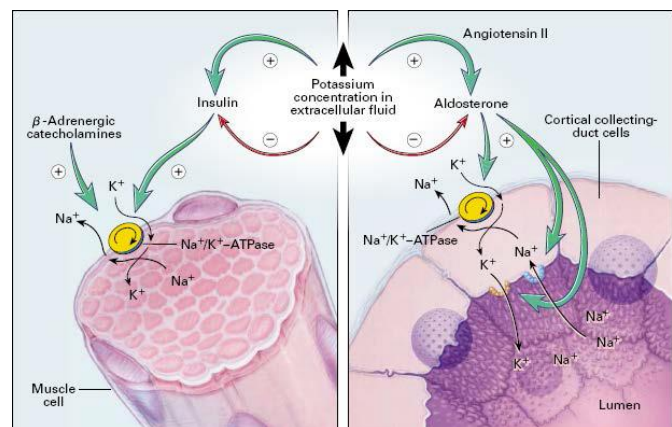
Normaal 3,5-5 mmol/l. Je hebt de natrium kalium pomp.

Alles wat op de beta-receptoren werkt, werkt op de kaliumhuishouding. Adrenaline zorgt voor meer opgenomen kalium in de cellen, net als insuline. Te laag serum kalium → insuline verlaagd → minder opname van kalium in de cellen.

In de nier is de uitscheiding van de kalium geregeld.

Aldosteron bevoerdert de uitscheiding van kalium en natrium wordt daarvoor opgenomen. Dit is een belangrijk mechanisme. Zit er veel natrium in het filtraat, natrium uitgescheiden en wordt er ook meer kalium uitgescheiden.

Controle bij de start van een kaliumverliesend diureticum na 1-2 wek en na 1 jaar als >80 jr of 70 jr en combinatie met kaliumsparend diureticum, co-morbiditeit nier/lever/hart ziekte of als digoxine geslikt wordt. Ook monitoren bij een RAAS remmer of aldosteronantagonist.



Hyperkaliemie

>7 mmol/l is gevaarlijk. Vooral in combinatie met hypocalciemie.

Vooral nierfunctiestoornissen en daarmee een verminderde uitscheiding van kalium door de nier. Een stijgende kalium concentratie veroorzaakt dialyse want deze zijn erg gevaarlijk. Het kan komen door te grote inname, keukenzout vervangers, kaliumtabletten of andere geneesmiddelen.

Geneesmiddelen: betablokkers, digoxine, RAAS-remmers, heparine, antifungale middelen, ciclosporine, tacrolimus. Spironolacton, epleron, drospirenon, amiloride, triamteren. Dodelijke verwisseling van kalium injectie VS natrium injectie!

Symptomen: De hartspeer reageert het heftigst. Er zijn ECG afwijkingen en spierzwakte te zien. Boven de 7 mmol en snelle verhoging is gevaarlijk. Vooral met hypocalciemie. Hartritme stoornissen of acuut hartstilstand zijn de gevolgen.

Behandeling hyperkaliemie

Acuut: calcium → om de hartspeer aan de praat te houden. Stop met geneesmiddelen die de kaliumspiegel beïnvloeden.

Insuline (+glucose): verplaatst kalium vanuit het plasma de cellen weer in

Adrenaline: verplaatst kalium vanuit het plasma de cellen weer in.

Diuretica: renale uitscheiding verhogen

Dialyse of darmuitscheiding verhogen.

Hypokaliemie

20% van de ziekenhuisopnamen. Vaak tussen de 3-3,5 mmol/l. Veel problemen door thiazidediuretica.

Oorzaken: abnormaal verlies via maag-darmkanaal of via de nieren, verminderde inname of te veel kalium opgenomen in de cellen.

Geneesmiddelen: diuretica, corticosteroïden, antibiotica, laxantia misbruik. Direct nefrotoxisch: aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, cisplatine, ifosfamide. Kalium de cellen in: beta2sympaticomimetica, tokolytika, theofylline, cafeïne, verapamil intoxicatie, chloroquine intoxicatie of insuline overdosering.

Symptomen: geen of vaag. Onder de 2,5 mmol/l krijg je spier necrosis. Onder de 2 ademproblemen en daarmee hartritme problemen. Dit risico is nog hoger met digoxinetherapie.

Behandeling hypokaliemie

Infuus: kaliumchloride

Oraal: kaliumtabletten die erg vies zijn of kaliumrijk voedsel. Dit zijn zeewier, vijgen en melasse

Diureticatherapie: kaliumsparend diureticum. Let op voor hyperkaliemie

Preventie: laag gedoseerd diureticum en natrium restricties.

Calciumstoornissen

99% van de calcium zit in de botten. 2,1-2,6 mmol/l is een normale plasmaconcentratie. 45% is eiwitgebonden, 10% in een complex en 45% is geïoniseerd. Calciumhuishouding gebeurt door het parathyroid hormoon uit de bij schildklieren. Ook groeihormoon, glucocorticoïden, oestrogeen, testosteron en schildklierhormonen hebben invloed.

Hypercalciemie

>3,55 mmol/l en klachten bij >3 mmol/l. Vaak voorkomend door ziektebeelden met de hormoonhuishouding. Geneesmiddelen alleen als ze binden aan calcium, lithium en tamoxifen.

Symptomen: moehied, zwakte, depressie, buikklachten, obstipatie en coma

Behandeling hypercalciemie

Niet-medicamenteus: bij milde klachten, geen behandeling. Geneesmiddelen wijzigen.

Calcitonin: voor de acute behandeling

Bisfosfonaten: bij maligniteiten en wordt ook vaak bij kankerpatienten gegeven om calcium te verlagen en zo symptomen te bestrijden.

NaCl infuus + furosemide: verhogen van de calciumuitscheiding.

Hypocalcemie

<2,1 mmol/l.

Oorzaken: verlies uit de circulatie door hormonen, diuretica of corticosteroiden. Of te weinig opnemen door Vit D problemen.

Symptomen: laryngospasme: tong wordt zwakt en kan stikken veroorzaken. Cardiale hypotensie.

Behandeling hypocalciemie

Calciumlevulaat of gluconaat: intraveneus calcium toedienen.

Palliatieve Farmacotherapie

Voor palliatieve farmacotherapie zijn er veel bijzonderheden van middelen mte ander gebruik dan we gewend zijn, of juist specifiek voor palliatieve zorg. Sterfte in NL is 52% door kanker, ook door dementie want mensen gaan dan dood aan bijkomende complicaties en zijn al zo verzwakt.

Tijdens het ouder worden neemt spiermassa af, nierfunctie af, balans/flexibiliteit af. Ook minder cognitie, visus en gehoor. Verder incontinentie, pijnklachten, benauwd, hartfalen en slapeloosheid treden vaker op

Er zijn 3 fases van behandeling. Curatief = genezend. Palliatief = leefbaar maken. Terminaal = het eind

Palliatieve zorg: COPD, hartfalen, dementie. Geen genezing maar wel leefbaar maken. Het is georiënteerd op ondersteuning en symptomen. Niet alleen de patiënt maar ook de familie en zorgverleners zijn betrokken, fysiek en emotioneel. De kwaliteit van leven staat in het middelpunt. WHO: een benadering die de kwaliteit van het leven verbetert van patiënten en hun naasten die te maken hebben met een levensbedreigende aandoening, door het voorkomen en verlichten van lijden, door middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling en behandeling van pijn en andere problemen van lichamelijke, psychosociale en spirituele aard.

De dood wordt niet versneld of vertraagd en er is aandacht voor lichamelijke en psychische klachten. Er is een team van zorgverleners betrokken.

Kwaliteit van leven: lichamelijk en geestelijk welbevinden, zelfverzorgend, zingeving, tevredenheid en inspraak op de behandeling, financiën, hoop en planning en welbevinden van naasten.

Door opkomst van AIDS meer hospices in NL, oprichting consultatieteams, onderwijs en richtlijnen. Ook meer middelen beschikbaar. Palliatieve consultatieteams (IKNL) werken regionaal en helpen met zorg.

Verschillende symptomen zijn er die behandeld kunnen worden. Hierbij op letten bij de medicatiebeoordeling: wat is het behandeldoel, hoe worden effecten en bijwerkingen gemonitord, Interacties en kan de bestaande therapie gestopt worden.

1. Pijn: Algemene Farmacotherapie blz 48- 56

Kanker, AIDS, ALS: 70%. MS, hartfalen: 40%. Vaak ook adjuvante behandeling van andere klachten. Pijn is een subjectieve beleving. Er zijn twee soorten pijn.

Behandeling nociceptieve pijn: beschadiging van het weefsel.

Stap 1 - Paracetamol +/- NSAID

Stap 2 - Morfine slow release of fentanylpleister

Stap 3 - Opioidrotatie (buprinorfine, oxycodone, hydromorfine, methadon) bij effectiviteit of bijwerkingen. Effect: 100%, bijwerkingen 75% van de dosis.

Behandeling neuropatische pijn beschadiging van neuronen

Stap 1- Opioiden (ook tramadol)

Stap 2 – amitriptyline, nortriptyline. Gabapentine, pregabaline

Stap 3 - Esketamine oraal, sc, iv. (meestal in combinatie met opioid) in ziekenhuis.

Opioiden

Bijwerkingen van opioiden zijn obstipatie en sufheid. Voor de misselijkheid bij opioiden wordt metoclopramide gebruikt, standaard mee geven. Als laxans movicolon of macrogel.

Morfine: niet bij een verminderde nierfunctie. Methadon en oxycodon kan wel helpen bij obstipatie, vooral fentanyl geeft minder obstipatie. Nadeel methadon is lastig in te stellen, maar helpt nog wel eens bij neuropatische pijn → grijpt op NMDA receptor aan.

Belangrijk is de verschillende toedieningsvormen. Meer dan 3 x per dag doorbraakpijn → onderhoud 50-100% omhoog. Dosering: doorbraakpijn 10% van de normale dosering.

Fentanylpleisters: duurt even voor het opgebouwd is, dus nog 1 dag 50% van orale dosis geven. Alle pleisters er tegelijk erop en eraf. Pleister kan niet bij huisproblemen, dikke/dunne mensen en mensen die zweten.

2. Misselijkheid en braken: Algemene Farmacotherapie blz. 21-24

Oorzaken; maag-darmkanaal, CZS, vestibulair, metabool, behandeling, verhoogde druk. In het braakcentrum wordt de diafragma, maag slokdarm, larynx en farynx aangestuurd. Er zijn veel receptoren bij betrokken.

Behandeling misselijkheid en braken

Niet-medicamenteus: onderliggende oorzaak, leefregels en voedingsadviezen.

Medicamenteus:

Stap 1 – Metoclopramide, domperidon, evt haloperidol. Bij chemo/radio therapie wordt een combinatie gebruikt.

Stap 2 – Dexamethason

Stap 3 – Levomepromazine of 5HT3 antagonisten: **ondansetron, granisetron, tropisetron** in combinatie met dexamethason. **Olanzapine** als monotherapie.

Anti-emetica

Metoclopramide: is een dopamine antagonist. Niet meer bewijs, wel meer ervaring en meer toedieningsvormen. Geeft meer extraperimidale bijwerkingen. Mag absoluut niet samen met haloperidol gegeven worden. Delier vorming bij langer dan 5 dagen gebruik en hogere doseringen.

Dexamethason: geen werking bekend, waarschijnlijk invloed op de oedeemvorming

Olanzapine: antipsychoticum en een dopamine antagonist

Levomepromazine: zwak dopamine antagonist, grijpt overal aan dus veel bijwerkingen

3. Delirium: Algemene Farmacotherapie blz.79.

Acute diffuse cerebrale ontregeling, meestal multifactorieel. Stil delier; iemand trekt zich terug. Actief delier: iemand draait helemaal door. Na aanval blijft er vaak een angst gevoel over. Grote kans op ontwikkeling van een delier; > 70, dementie/CVA. Vaak te veel dopamine, daarom behandeling met dopamine antagonisten. Oorzaken: verlechtede nierfunctie, aan een infuus leggen, dehydratie medicatie verlagen en eventueel onderliggende ziekten behandelen.

Geneesmiddelen die de kans op een delier vergroten: benzodiazepines, antidepressiva, antipsychotica >1 maand, opiaten, NSAID's en de nierfunctie, anticholinergica, antihistaminica en hoge dosis corticosteroiden. Metoclopramide gebruik >5 d en hoge dosering.

Anti-psychotica

Haloperidol: injecties geven totdat de symptomen weer weg gaan

Clozapine: bij parkinsonpatienten ipv haloperidol omdat dit minder extraperimidale bijwerkingen heeft. Het bind minder lang aan de receptor. Opletten op agranulocytose, houd het bloedbeeld in de gaten.

4. Dyspneu

Is benauwdheid en komt vaak voor bij longkanker, hartfalen en COPD. Het is een zeer benauwd gevoel en de angst om te stikken. Het is erg subjectief en bevindt zich vaak in een neerwaarde spiraal. Paniek, benauwd, angst voor de dood, vergrootte angst, paniek.

Behandeling dyspneu

Niet-medicamenteus: houding, ademtechnieken en zuurstof.

Medicamenteus: morfine, benzodiazepines, corticosteroiden. Wanneer het niet meer op te lossen is; palliatieve sedatie.

5. Depressie

Somberheid en depressieve stemming en depressie zijn verschillende dingen. Moeilijk te onderscheiden en zo'n 15-30% van chronisch zieken heeft er last van. Kan komen door pijn, fysieke beperkingen en comorbiditeit. Ook corticosteroiden en psychofarmaca kunnen depressie uitlokken.

Behandeling depressie

Levensverwachting minder dan 4 weken: probeer 4 dagen 2 dd **methylenfenidaat**. Dit niet meer innemen na 3 uur 's middags om zo nog wel te kunnen slapen.

Levensverwachting meer dan 4 weken: antidepressiva.

6. Palliatief –gerelateerde interventies

Radiotherapie om het ziektebeloop te vertragen, klachten te verminderen en conditie/kwaliteit te verbeteren. Vaak bij botmetastasen, wervelmetastasen, hersenmetastasen. Wijnig bijwerkingen, soms toegenomen pijn aan het begin. Het effect is vaak binnen 3-4 weken.

Corticosteroiden: Weinig onderbouwing, wel veel ervaring. Ingezet voor verhoogde hersendruk (dexamethason), darmobstructie door oedeem, pijn door botmetastasen en is eetlust verhogend. Bij ernstig braken en dyspneu helpen ze ook. Het gaat hier vooral om **dexamethason**. =

Palliatieve sedatie

Er zijn twee vormen, continu en intermitterend waarbij iemand nog wakker wordt. Deze behandelingen vallen onder normaal medisch handelen. Euthanasie valt hier niet onder. Dit wordt gedaan als de symptomen refractair (onbehandelbaar) zijn. Wanneer dat precies is, is discutabel. Het doel is om het lijden van de patiënt te verminderen door het verlagen van het bewustzijn. Symptomen: pijn, dyspneu, delier, misselijkheid, angst, totale uitputting en existentieel leiden. Voorwaarden: levensverwachting 1-2 weken, overeenstemming wensen patient, overleg zorgverleners, arts bij begin continu sedatie aanwezig.

Behandeling palliatieve sedatie

Stap 0 – Stoppen van alle chronische medicatie. Wel morfine er bij houden anders wordt patient wakker van de pijn. Ook stoppen met parenterale voeding.

Stap 1 – Midazolam omdat dit flexibel instelbaar is, heeft korte half waarde tijd. Onderhoudsdosering en elke 2 uur bolus.

Stap 1 b – na minimaal 4 uur de dosis met 50% omhoog, altijd in combinatie met bolus. Bij 60+, laag gewicht of nier/lever stoornissen moet de dosis verlaagd worden en een langer interval genomen worden.

Stap 2 – Levomepromazine

Stap 3 - Propofol IV (zelden en in het ziekenhuis!)

Klinische chemie

Nierfunctie

Essentieel onderwerp. Medicatie en dosering is gebaseerd op de nier. GFR (glomerulaire filtratie rate) plasma volume dat per tijdseenheid door de nier ontdaan wordt. Per lichaamsoppervlak en daarmee virtuele grootheid.

Claring = GFR als stof niet geresorbeerd wordt of uitgescheiden wordt

Claring; uitgescheiden stof/plasma concentratie. $(\text{Urine concentratie} * \text{Volume}) / \text{Plasma concentratie}$

Inuline geen resorptie

Glucose: wordt actief geresorbeerd en is daarom niet terug te vinden in urine.

Ureum; ook opnieuw opgenomen

Creatinine; actief uitgescheiden → verzadiging van het proces. Daarom is de creatinine een overschatting van de GFR. Deze wordt wel gebruikt, omdat inuline te duur is.

GFR meten

Inuline is een mooie maat, maar is een hele dure en invasieve methode.

Endogeen creatinine: 24 uren klaring en **20% overschatting** en belasting voor patiënt.

Serum creatinine: ongevoelige parameter

Formules

Cockcroft en Gault wordt niet veel gebruikt

MDRD formule is belangrijk en wordt nog gebruikt. Veel discussie erover, gaf een onderschatting bij gezonde mensen. Hij neemt wel af

CKD-EPI formule! Empirische formule en hij is beter, maar niet goed genoeg. Het geeft een onderschatting van de nierfunctie. Is beter om in het chronische stage 1 vast te stellen.

Blijf werken met 1 formule, dan zie je de progressie

Ziekten

Chronische nierfalen heeft verschillende stadia. Toenemende nierfalen → meer hypertensie. Ook Epo doet t minder goed, minder hemoglobine. Hypoproteïnemie omdat de nier eiwitten door laat → oedeem

Proteinurie

30-300 mg/dag is proteinurie. Tussen de 3-30 is matige proteinurie.

Cilinders in de urine zijn eiwitafdrukken van de tubuli. Daar zitten ook cellen in. Als dat witte bloedcellen zijn is het een infectie of nierschaden.

Benigne proteinurie:

Bence-Jones eiwit is een woekering van plasmacellen → die in urine.

Genige proteinurie: koorts, verbranding, zwangerschap → dus niet altijd heel erg

Nefrotisch syndroom

APOCII, trichlyceriden niet verwerken

Infecties:

Glomerulonefritis;

Urineweg infecties nemen toe met leeftijd en geslachts afhankelijk

Acuut nierlijden: pré renaal. GFR verlaagd door bloeddruk verlaging, RAAS en ADH verhoogd → Je houdt echt alles vast. Hypoxie geeft schade aan de nier en dan krijg je renale AKI

Pre renale insufficiëntie: ureum heel hoog en natrium heel laag.

EGFR lijkt hoog, maar niets geproduceerd. Hoog urine en laag natirum. Het lijkt of de nier niet goed functioneert, slechte doorbloeding van de nier, slechte klaring van geneesmiddelen.

Na operatie is GFR niet betrouwbaar!

Behandeling

Hadhaving renale pefusie, dialyse omdat je toch wel van alle afvalstoffen af wilt en wel de primaire oorzaken behandelen. Acute fase overleven = herstel.

Renaal:

Andere waarden; natrium niet super verlaagd en ureum niet super hoog.

Post-renale AKI: complete anuria.

Lipiden

Een verhoogd cholesterol moet je eerst kijken naar secundaire oorzaken en dan pas denken aan familiale hypercholesterolemie. Dit is ten alletijden CVRM.

Stap 1 - secundaire oorzaken

Stap 2 - risico profiel vast stellen

Stap 3 - dan pas behandelen

Arteroscrose is een inflammatoir proces. Tijdens onstekingen krijg je een vranderd lipide probleem. Dit is dus niet de oorzaak maar ook het gevolg van ontsteking. Dit zorgt weer voor vaatwand beschadiging, cholestol gaat er heen om cellen weer op te bouwen maar blijft er zitten en hoopt op.

Ontsteking → citokines → insuline resistentie → veel triglyceride gemaakt uit glucose → veel lipolise → hoog VLDL in plasma. Zo heeft t inmuunsysteem de lekkere glucose. HDL is veranderd!

Statines kunnen omgezet worden tot een lacton vorm. Dit zorgt voor spierpijn.

30% daling van je cholesterol bij een goede dosering.

2.8 * analytische variatie (analytisch + biologisch)

Dus een significante daling is echt bizar veel. Maar statine kan dit aantonen

Geen daling te zien, vraag je dan af hoe het zit met therapietrouw. Als je minder slikt, ook minder daling.

lever

Geneesmiddelen geven veel bijwerkingen die aanslaan op de lever en de lever metaboliseren middelen.

Pre-hepatisch: ongeconjugerd (indirect) bilirubine is hoog, vale urine

Hepatisch: ongeconjugerd omhoog, oedeem

Post hepatisch: obstructie, steen, tumor. Geconjugerd (direct) bilirubine omhoog en zeer gekleurd urine.

Lever functie parameters

ASAT en ALAT: Als cellen sterk beschadigd zijn is ALT/ASAT hoger.

Albumine: zegt iets over de eiwitsynthese

Gamma GT en AF: post hepatisch of niet

PT/INR: stollingsfactoren. Als lever faalt, zie je dat ook hier

Anemie

Bij jongeren altijd monosticon checken. Dit is pfeifer. Een lage Hb en lage MCV duid op bloedarmoede. Dit betekent een ijzergebrek. Toch belangrijk om ook te kijken naar beta thalassemie. MCV is het cellulair volume

Microcyten; licht gekleurde kleine erythrocyten. Ijzer gebrek kan komen door chronisch bloedverlies.

Normocytair: prima aanmaak. Hemolyse of groot bloedverlies.

Macrocytaire anemie: grote cellen. Foliumzuur of vitB12 gebrek of hypothyroïdie of door alcohol.

Ferritine is verlaagd. Transferrine verhoogd en ijzer in beenmerg is afwezig.

Anemie van chronische ziekten; ferritine en ijzer is erg verlaagd, om zo de infectie tegen te gaan. Geen ijzer suppletie, heeft helemaal geen zin. Dus onderliggende ziekten aanpakken. IJzer infuus helpt ook wel

Polyfarmacie bij ouderen

Medicatiereviews volgens IGZ criteria. Je moet 7 of meer middelen bij 75 jaar of ouder. Er zijn niet zo super veel problemen. Alle organen worden minder vitaal, veel chronische aandoeningen. Standaarden werken niet helemaal op t oudere lijf. Geen herstellvermogen en buffer meer.

Curatief: genezend. Antibioticum

Symptomatisch: symptoom bestrijding, diabetes.

Preventief: bij ouderen wel belangrijk, osteoporose, statines

Orgaanveroudering en farmacotherapie

EPHOR: expertise centrum pharmacotherapie bij ouderen.

65+ en de combinatie: verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, co morbiditeit en polyfarmacie.

Big Six: HVZ, astma/copd, diabetes gewrichten, psychosociale, kanker

4 klachten: 3D's, vallen, immobiel zijn, incontinent.

Incontinentie

Gevolgen: huidproblemen, uwi's, vereenzaming, hoger valrisico

Soorten; stress, urgency, functionele en dubbele incontinentie

Diuretica met piekdiurese geven

Farmacokinetiek

Eiwitbinding neemt af, dus concentratie hoger. Ook te maken met ondervoeding.

Farmacodynamiek

Cardiovasculair → orthostatische hyotensie → bloeddruk niet te sterk behandelen.

Pas op met anticholinergica bij ouderen!! Krijgen ze allemaal dingen van.

Beers-criteria zeggen wat over het voorschrijven bij ouderen. Ook het Formularium Geriatrie hefet een mening.

De higligts uit het formularium!

Z-drugs, is beter bij kwetsbare ouderen

Halwaarde tijd zijn lastig. Lorazepam is goed voor anxiolytica bij ouderen.

TCA: nortriptyline!

SSRI: citalopram en sertraline → interactie met betablokkers

Nebivolol; komt weinig terug, wordt wel aangeraden bij ouderen met hypertensie en HF

Agina pectoris en hypertensie : geen diltiazem en varapamil! Wel amlodipine of nifedipine

Muscarine antagonisten: anticholinergica bij incontinentie. Alleen oxybutinine is onderzocht, geen relevante dingen.

Hypertentie: boven de 80 wel behandelen als ie echt zo hoog is.

Thiazide tot 12,5 mg

Combineren → nooit ACE en at2 antagonist samen.

Hartfalen: Betablokker geeft bij oudere problemen!

Spironolacton: let op labwaarden

Digoxine: GFR en kalium.

TCA: nortriptyline

SSRI: citalopram en sertaline

Incontinentie: tolterodine, nog wel bijwerkingen

Anesthesie

Vroeger werd er promotie gemaakt voor cocaïnedruppels. Tegenwoordig is alles anders, behalve de structuren die we gebruiken. Lidocaïne is het broertje van cocaïne. Je hebt anesthesie vaak bij de huisarts en tandarts of gedurende een operatieve ingreep.

Het werkingsmechanisme van anesthesie gaat via de prikkelgeleiding. Prikkelgeleiding gebeurt via een actiepotentiaal door de neuronen, vaak neuronen met een myeline schede. Er is een ion kanaal nodig om de ladingen rondom de neuronen te wisselen. Wanneer deze geblokkeerd is, is de prikkelgeleiding geblokkeerd. Dit gaat vooral om de natriumpomp. Een kanaal blokkeren wanneer het gesloten is, is het meest gewenst.

Blokkeren via de hydrofiele weg: bij een geopend kanaal gaat de stof in het gat van de pomp zitten vanuit de waterfase

Blokkeren via de hydrofobe weg: stof gaat in het membraan zitten en schuift zo in het gat van de pomp wanneer deze gesloten is.

Oppervlakte anesthesie

Als slijmvlieszen kapot zijn, of wonden hebben kan dit verdoofd worden met behulp van **Lidocaine**. Ook de huid kan verdoofd worden als er een venepunctie (prikken van vaten) uitgevoerd wordt. Hiervoor werkt **Tetracaine 4% gel** het snelste en geeft handige vaatverwijding. Eutectisch Mengsel van Lokaal Anestheticum (EMLA) kan ook op de huid. Dit is een combinatie van **Lidocaine + prilocaine**. Eutechtisch = 2 x vast geeft vloeibaar. Dit dubbelblind onderzoeken is onmogelijk ivm de vaatverwijding.

Infiltratie anesthesie

Dit is handig wanneer het verzorgingsgebied uiteinden van zenuwen is. Dit kan met **articaine** of **lidocaine** en vind vaak plaats bij de tandarts of huisarts. Dit is niet fijn, maar het is erna wel gevoelloos. De prikkel kan niet meer naar het CZS gestuurd worden.

Geleidingsanesthesie

Door zenuwknoop te anestheseren wordt het hele stroomgebied van de zenuwknoop geblokkeerd. Dit is handig bij ledenmaten. Met zwart draadje wordt met behulp van stroom getest of de anesthesioloog goed zit, erna wordt het verdovende middel in de zenuwknoop gespoten.

Intraveneus regionaal (Biers blok)

Is voor kleine ingrepen van 40-60 min in de onderste ledenmaten. Er wordt een dubbel tourniquet aangelegd en de arm wordt bloedvrij gemaakt. In de vene wordt nu **Lidocaine** toegedient. **Lidocaine** wordt afgebroken door esterasen. Gevaar; lidocaine gaat systemisch en legt daarmee het hart plat. Het dubbele tourniquet is om het onaangename gevoel van de banden te verlichten en een extra veiligheid.

Epiduraal/intrathecaal: ruggenprik

Epiduraal: rondom de dura ruimte. Buitenkant van harde hersenvloeistof, dit is geen liquor. Wanneer je prikt voel je een vacuüm en het harde hersenvlies. De houding van de patiënt is belangrijk, anders beweegt je block door het ruggenmerg heen. **Sufentanil** wordt veel gebruikt omdat dit goed blijft plakken.

Intrathecaal: door de schedel. Door het harde hersenvlies heen, in de liquor. Hierbij is een factor 10 dosis verlaging. Het verschuiven van het block is niet aan de orde, want de liquor wordt continu aangemaakt en afgevoerd. Je hebt meer transport van je geneesmiddel, naar beneden. Morfine wordt hier bijna niet voor gebruikt omdat dit meer rostral spread heeft.

De middelen hiervoor zijn

- Bupivacaine + sufentanil voor lokaal anestetica + opioide analgetica
- In combinatie met NMDA receptor antagonist. Glutamaat bindt op deze receptor welke de pijnprikkel versterkt. Remmen vermindert pijn.
 - o Dextromethorphan; zit ook in hoestdrankjes
 - o Magnesium
 - o Methaon als andere opioïden niet helpen.
 - o Ketamine; wel uitvoeren, niet herinneren
 - o Amantadine; parkinsonmiddel
 - o Clonidine

Algehele anesthesie

Bestaat uit drie groepen geneesmiddelen. Pijnstillers, sedativa en spierrrelaxantia. Daarnaast is het monitoren van de patient erg belangrijk. Hierbij wordt gekeken naar hartfrequentie(HF), RR = bloeddruk, ritme en de saturatie van het bloed. Hiervoor is de Bispectrale Index door middel van een BIS-meting die in de gaten gehouden wordt. Dit is en afgeleiden van een EEG. 0 is dood, 100 is wakker, 40-60 is operatiecondities. De EEG geeft meer golven als je niets doet. Bij zuurstof geven zorgen dat het op de normaalwaarden van de patiënt blijft. Daarnaast kan pijn gemeten worden aan de hand van gezichtsuitdrukkingen. Je kan awareness hebben. Dat de patiënt alles registreert tijdens de operatie.

De patiënt ondergaat een risicoanalyse voor operatie.

I: gezond

II: ziekte/afwijking gering invloed algehele gezondheid

III: ernstige ziekte met functionele beperkingen

IV: ernstige systeemafwijkingen met mogelijke levensbedreiging

V: Moribund: binnen 48 uur ben je dood.

Middelen in de anesthesie

Interessant in de anesthesie was: **ropivacaine**. Dit zou zorgen voor een sensorisch en geen motorisch blok. Dit is het nooit geworden

De elastomeerpompen en medicatie cassettes zorgen voor patient controlled anesthesia. Patienten kunnen zelf de pomp indrukken en gebruiken daarmee minder morfine dan anders. Daarnaast kan deze gemakkelijk mee genomen worden.

Inhalatie anesthesie

Toediening gaat via verdamers. Hiervoor is een half-open en gesloten systeem. Gesloten systeem heeft de voorkeur. Moleculen worden hergebruikt en medewerkers hebben er geen last van. Het verse gas is gewoon lucht. In het systeem wordt CO₂ er uit gehaald en verse lucht en anestheticum toegevoegd. Belangrijk aan anesthetica is dat het snel reageert op een dosis verandering. Vooral meer toedienen is meer slapen. Minder toedienen duurt even voordat er minder reactie is. Spierrelaxerend varieert bij inhalatie. Het is licht analgetisch, opiaat bij geven. Snelheid vna de werking zit in de LogP, H₀, drukverschil en ademhalingsfrequentie.

Gehalogeneerde middelen – halothaan, sevofluraan, enfuraan, desfuraan, isofluraan

Er zit een Flu in, dat betekend de fluor. **Sevofluraan** is het meest gebruikt. Deze stof heeft ook het minste luhtweg infecties/irritaties en geeft geen leverfunctiestoornissen. **Halothaan** was te toxisch en is van de markt. Isofluraan geeft irritaties aan luchtwegen en leverfunctiestoornissen.

Lachgas (N₂O)

Zwak anestetiscum, goed analgeticum en goede sedatie. Geen spierrelaxatie

Intraveneuze anesthesie

TIVA: totaal intraveneuze anesthesie. Een ideaal middel werkt snel, dosisgerlateerd effect en werkt kort. Een gevaar kan zijn dat de duur van de anesthesie niet goed gecontroleerd wordt wanneer de middelen in vetepots gaan zitten bij mensen met overgewicht. Wanneer de pomp stopt (tijdens ICU sedatie) gaat er een endogene pomp werken.

Midazolam (dormicum): is een benzodiazepine en erg belangrijk in de anesthesie. Vaak gebruikt bij een roesje voor kleine ingrepen. Je hebt retrograde amnesie (je herrinnert je niets meer). Het is daarmee niet veilig, het is een andere benzodiazepine dan de rest en kan aardemhalingdepressies veroorzaken. Te hoge dosis geeft overlijden. Daarom altijd beademing systemen en flumazenil bij de hand houden. **Flumazenil** is een benzodiazepine antagonist, werkt helaas maar kort. Kan niet gebruikt worden bij epilepsie of TCA gebruik.

Propofol: Doet even pijn als het geïnjecteerd wordt. Lidocaine kan hiervoor preventief gegeven worden. Dit is echt een goed stuurbaar middel. Het is een o/w emulsie waardoor je een patient veel vetten geeft. Deze uit de parenterale voeding halen. Het is niet geschikt voor pijnbestrijding, wel voor TIVA.

Ketamine; cornea reageert nog en geeft een somnolente toestand = slaap/waak toestand. Kan gewenst zijn.

Opioiden

Geven een goede pijnbestrijding en kan via vele wegen toegedient worden. Ook hebben ze geen dosseerplafond. De ideale opioïde heeft een korte T_{1/2} en geen cumulatie.

Remifentanyl; tijdig postoperatieve pijnbestrijding starten als dit gebruikt wordt bij anesthesie. Helpt niet bij het voorkomen van misbruik omdat niemand het misbruikt want het werkt maar 3-10 minuten.

Spijerrelaxatie

Met de Train of four (TOF) kan gemialen worden of er nog spieractiviteit is.

Middelen bij spijerrelaxatie

Spijerrelaxantia zijn belangrijk voor het faciliteren van de werkzaamheden, voorkomen van schade of een spierrespons door het trauma. Je gebruikt deze bij elke operatie. De meeste middelen zijn gericht op het acetylcholine systeem. Er is nog geen middel wat snel reageert op dosisveranderingen.

Depolariserende relaxantia: succinylcholine/suxamethonium

Kunnen nog een twitching/fasciculaties geven.

- **Suxamethonium** is snel, waardoor je snel kan intuberen. Ook zorgt het voor een histamine vrijzetting, wat zorgt voor rash en dalende bloeddruk. Werkingsduur is kort.

Niet depolariserende relaxantia – (cis)atracurium, mivacurium, pancuronium, vecuronium, rocuronium

Deze middelen gaan op de receptoren zitten waar acetylcholine op moet binnen en blokkeren de reactie.

- **Rocuronium** werkt snel, waardoor je snel kan intuberen
- **Atracurium** geeft histamine vrijzetten en daarmee rash en verlaagde bloeddruk.

Cholineesteraseremmers – neostigmine, gysostigmine, pyridostigmine

Deze couperen de spijerrelaxatie door middel van het remmen van de cholineesterase zodat de acetylcholine niet afgebroken wordt.

Sugammadex

Is een rocuronium/vecuronium/neostigmin complex vorming. Daarmee worden de werkende moleculen weg gevangen en uitgescheiden. Wordt alleen gebruikt bij dikke mensen, als de relaxantia in het vet zitten. Kosten zijn 600 euro per toediening.

Intensive Care

Doel: de vitale functies ondersteunen en in problemen voorkomen. Hier liggen interne patienten, patienten na en operatie, patienten met een trauma of intoxicatie. Dit kan ook georganiseerd zijn per soort aandoening.

- Beademing om de ademhaling te ondersteunen
- Vulling en inotropie voor de cardiovasculaire ondersteuning
- Nierfunctie vervangende therapie (CVVH) als de nieren het niet doen
- Antimicrobiele therapie omdat de weerstand laag is.

Multiorgaan falen; als alles een voor een uitvalt. Een vicieuze cirkel is het einde. Eerst ademen en dan de organen redden. Dit betekent vooral voorkomen van Multi orgaan falen. Altijd is ontsteking de grootste onderliggende oorzaak.

Sepsis: ontsteking/micro-organisme in het bloed en daarmee systemisch. Wanneer organen daarmee niet meer van genoeg bloed worden voorzien noem je het septische shock. Die is dodelijk. Sepsis is moeilijk te herkennen, temperatuur, leucocyten, tachycardie en tachypnoe kunnen verhoogd of verlaagd zijn.

Vulling: dit gebeurt om de bloeddruk centraal en perifeer te handhaven. Absoluut tekort: bloeding, verbranding, oedeem. Relatief tekort: sepsis, septische shock, anafylaxie (allergie, vaten open, vocht te kort). Eventueel furosemide/manitol om het overtollige vocht af te voeren. Vullen kan met hulpstoffen die vocht vasthouden of weer de vaten in trekken.

- Kristalloïden: NaCl, glucose, ringerlactaat (0,9% NaCl, 5% glucose)
- Colloïden/plasmavervangers: bijna niet meer gebruikt omdat
 - o Gelatine derivaten: gronstof vna dierlijke oorsprong
 - o Hydroxyethylzetmelen: deeltjes grote varieert en blijft vast zitten in de nieren
 - o Dextranen: remmen de plaatjesaggregatie, meer bloedingen

- Albumine: duur
- Plasma: fresh frozen plasma of losse stollingsfactoren eiwitten, volume

Bij een diabeet niet te veel glucose geven. Dus overal de helft.

Inotropie: Vergroten van de cardiale output (slagkracht) met **dopamine, dobutamine, isoprenaline, norepinefrine**.

Dopamine agonist zorgt voor dilatatie van de nieren, meer plassen door de D1 receptor. Lage dosis is de plasstand

B1 receptor: verhoging vna hartslagkracht bij hogere dosis

Alfa1: constrictie van de vaten, hogere bloeddruk. Wanneer je hoogste dosis geeft krijg je ook koude ledemten.

Nitroglycerine is een vaatverwijder en voorkomt koude ledenmaten.

CCVH Continue Veno Veneuze Hemofiltratie. Hiermee wordt het bloed rustig aan schoon gehouden. Dit is voor de zwakkere patienten en berust vooral op confectie en een beetje op adsorptie. Osmose speelt geen rol. Voor het ontstollen worden LMWH of citraat gebruikt. Voordelen is dat het continu is en zorgt voor hemodynamische stabiliteit.

SDD: Selectieve darm decontaminatie waarbij het doel is preventie te geven van Ventilated Associated Pneumonie (VAP) bij een intubatie bijvoorbeeld. Via mond, neus, rectaal, vaginaal. Het effect ervan zijn de meningen over verdeeld, ook de kosteneffectiviteit is dubieus. Altijd kweek maken en de peristaltiek in de gaten houden.

- **Orale pasta of suspensie voor sone – Amfotericine B, polymyxine E, Tobramycine**

Oncologie

Algemeen

In de oncologie is het belangrijk dat er een multidisciplinair team om de patiënt heen staat om zo een optimale behandeling te krijgen. De definitie oncoloog is vrij interpereteerbaar en een medisch oncoloog is een internist. Er is veel discussie over het wel en niet centraliseren van oncologische zorg. Meer centraal is meer ervaring en daarmee beter behandelingen. Hier zit ook een maximum aan. De arbo en inspectie staan streng op de bereiding van anticancerdrugs. Eigenschappen van kanker zijn ongecontroleerde celgroei door verstoorde apoptose.

Apoptose is geprogrammeerde celdood. Daarnaast gaat het om cellen die woekeren, infiltreren in omliggende weefsels en metastaseren. Benigne groeit niet door t weefsel heen, maligne wel. Genetische en externe factoren zijn van belang. Metastaseren; stukje laat los hecht zich ergens anders en gaat groeien. Dit kan via de lymfe of de bloedvaten

De prognose van kanker hangt af van de stadiering van de kanker, leeftijd, co-morbiditeit en de conditie van de patient. Afgelopen 30 jaar niet echt opgeschoten qua overleving over het algemeen. Bij vrouwen vooral borstkanker en mannen prostaatkanker. Erna komen darm, huid, long, lymfeklier en blaas/baarmoeder kanker.

Thestiskanker is bijna 100% genezing

Erfelijkheid bij kanker kan soms wel, soms niet, soms een beetje vaag zijn. Het zegt vrij weinig.

Naamgeving van tumoren

- Solide(internist oncoloog): borstkanker, longkanker
- Hematologische tumoren(internist hematoloog): leukemie, Hodgkin

Of

- Carcinomen; epitheel
- Sarcomen: embryonaalweefsel zoals bindweefsel en kraakbeen., ook wel mesenchym. Dit komt minder vaak voor.
- Lymfomen en leukemie: bloedvormende organen

Tumormerkstoffen: Door tumorweefsel geproduceerde stoffen waarbij de concentratie iets zegt over de tumorgrootte/activiteit. Het is een klinisch chemische parameter die niet los wordt gebruikt, maar vooral voor follow-up van behandelingen. Soorten zijn hormonen (calcitonine bij schildklierkanker), enzymen, celbestandsdelen. Belangrijke antigenen zijn CA125 bij ovariumkanker, PSA bij prostaatkanker en CEA bij darmkanker en mammacarcinoom

Tumor Nodule Metastase-stadieringsstelsel en grading

1 -4 4 = slechte prognose = metastase op afstand

1. Tumor in submucosa.
2. Tumor door het weefsel heen gegroeid
3. Tumorweefsel in de lymfeklieren
4. Kanker verspreid.

G0. Benigne

G1. Goed gedifferentieerd

G2. Matig gedifferentieerd

G3. Slecht gedifferentieerd

Dit wordt onder de microscoop bepaald.

Advanced: gevorderde kanker is 3B/4

T= tumor; 1-4 en X

N= lymfe; 0-4 X= meer dan 4

M = metastase ;0/1

Dit stelsel is van belang om zo wereldwijd gelijkheid te krijgen en te bepalen in welke stadia de onderzochten middelen kunnen werken.

De locatie van metastasen kan via bloed naar de lever, longen, hersenen en het bot. In de lymfe via de lymfe knopen. Vervelend wordt het als het per continuitatum gaat. De metastase breekt dwars door het aanliggende weefsel heen en komt zo in zenuwen en vaten.

Conditie van de patient bepaald het behandelingsbeleid

- Karnofsky index, niet vaak gebruikt. 100 is normale activiteit, 0 is dood.

- Eastern Cooperative Oncology Group/WHO-indeling. 0 is normale activiteit, 4 is 100% bedlegerig. 5 is dood

Algemene behandeling van kanker

Chirurgie en radiotherapie voor de locoregionale tumoren.

Apothekers verlenen de systemische therapie zoals; chemotherapie, behandeling met hormonale en biologische actieve middelen, signaaltransductieremmers en bisfosfanaten. Vooral gebruikt bij (adjuvante) chemotherapie bij (micro)metastasen. Micro metastase is; met de huidige beeldvormende technieken wordt geen tumor weefsel aangetroffen en dan ben je schoon. Maar micrometastase is een klompje van 1 miljoen cellen. 1 miljard cellen kunnen we pas zien.

Kinderen zijn erg gevoelig voor de behandeling van chemotherapie, maar krijgen op latere leeftijd weer klachten. Onduidelijk of dat komt omdat ze al tumoren hadden of dat de chemotherapie hier voor heeft gezorgd.

Curatief: genezing en daarmee is chirurgie heel belangrijk. Als je het netjes weg kan snijden is dat beter.

Neo-adjuvante therapie: eventueel voorafgaand aan de chirurgie. Voordelen: kleinere tumor is gemakkelijker snijden. Na een operatie moet je 6 weken wachten voor chemotherapie, wat micrometastasen de kans geeft te groeien. Neo-adjuvante therapie pakt de micrometastasen alvast aan, die groeien dan niet al 6 weken door.

Adjuvante chemotherapie: na chirurgie, chemotherapie voor de zekerheid. Afweging tussen effect en bijwerkingen. Het doel is curatie. Start binnen 6 weken en duurt 3-6 maanden

Palliatieve chemotherapie: verbeteren kwaliteit van leven, levensverlengend en symptoomverminderend.

Verkleining van uitzaaiingen leidt tot minder pijn, kortademigheid, hoesten en verbeterde eetlust. Overwogen bij ongevoelige tumoren, snel groeiende en snel terugkerende tumoren of bij lever/long/beenmerg metastasen en bij jonge leeftijden.

Medicatie bij kanker

Antikankerdrugs: grijpen aan in de celdelingscyclus, het effect op het DNA is beperkt selectief en grijpen vooral aan op snel delende cellen. Dit zijn beenmerg, maagdarmmucosa, haarwortels, huid en gonaden.

Maatregelen om blootstelling te vergroten; co-medicatie zoals anti-emetica

Tijdens de behandeling van kanker ondervindt 2 van de 5 patiënten graad 3 toxiciteit. We accepteren veel toxiciteit. Het gaat vaak om cumulatieve toxiciteit, niet om de T1/2 van de stof. Het effect van de chemotherapie wordt bepaald door de dosisintensiteit, cumulatieve dosis en de behandelduur. Daar komt de therapietrouw bij.

Om de blootstelling te vergroten kan co-medicatie toegedient worden of stamceltransplantatie gedaan worden.

Als laatst regionale chemotherapie: infusie bij lever is niet per se heel erg regionaal. Infusie in halsslagader bij hoofhals, ook niet echt regionaal. Intravesicaal zorgt voor hoge dosis in de blaas en is wel echt regionaal.

Groepsindeling cytostica (dit zijn de accenten)

- Klasieke alkylerende stoffen: reageren met DNA
- Niet klasieke alkylerende stoffen: platina verbindingen
- Antimetabolieten: actief tijdens DNA synthese fase (S-fase)
 - o Metotrexaat! Foliiumzuurantagonist
 - o Pyrimidine antagonist: 5-FU
- Antitumor antibiotica: anthracyclines: doxorubicine!
- Vinca-alkaloiden : vinblastine en vincristine
- Taxanen: docetaxel, paclitaxel
- Topo isomerase remmers: irinotecan, topotecan en tweede generatie etoposide. Interferen bij reguleren van ruimtelijke DNA-vormen tijdens celcyclus
- Signaaltransductieremmers. Targeted! Dit is een nieuwere groep middelen. Ken de verschillen!
 - o Proteïnkasereammers, ook wel nibjes en zijn orale medicatie. Ze werken intracellulair.
 - o Monoklonale antilichamen, ook wel mabjes en zijn parenteraal. Kan niet oraal want worden afgebroken in het maag darm kanaal. Grijpen aan op receptoren, buitenkant van de cel.
- Overige groepen: groeit steeds meer.

Combinatie chemotherapie: zorgt voor meer werkzaamheid, minder resistentie, verschillende bijwerkingen en synergisme. Zeer veel onderzoek naar combinatietherapieën en hierbij is protocolair of standaard-behandelen

belangrijk. 1^e lijn is de 1^e poging, 2^e lijn is tweede poging enz. Daarom zijn er zo ontzettend veel combinaties mogelijk als je ook nog eens kijkt naar alle stadia en soorten tumoren boven op de verschillende dosis en doseerschema's.

Ontwikkeling van chemotherapie:

Preklinisch: is op dieren en cellijnen

Fase 1: Dose-finding. Dit wordt meteen op patiënten uitgevoerd en de gezonden personen worden overgeslagen. Hierbij wordt 10% van de dosis genomen waarbij 10% van de muizen dood gaan bij maximaal tolereerbare dosis (MTD). Deze dosis wordt in stapjes opgehoogd.

Als je weet dat een middel lineaire farmacokinetiek volgt is AUC muis LTD 10 gelijk aan die van de mens en kan je het Collins-concept gebruiken. Hierbij worden grotere stappen in dosis verhoging gebruikt.

Fase 2: activiteit onderzoeken

Fase 3: vergelijken met gouden standaard.

Opmerkelijk: alles volgens GCP en zonder gezonde proefpersonen.

Het meten van effect van chemotherapie

Respons rate: slinkt de tumor of niet. Meestal partiele respons en niet gehele verdwijning van de tumor

Stabiele situatie: komt dat door de therapie?

Progression free survival (PFS): tijd tot progressie van de tumor of dood. Dit is een surrogaat meter. Die bereik je veel eerder dan totale overleving. Daarom kan je dan meteen registreren en gebruiken. Is een snelle manier.

Totale overleving: kan je na vele jaren meten. Daarom blijven volgen van patiënten.

Niet-cytotoxische kankerbehandelingen

Endocrienen therapieën. Zie mammacarcinoom en prostaatkanker.

Bisfosfanaten: vermindering progressie botmetastasen en vermindering van botpijn! Zeker niet genezend; maar zijn eigenlijk wel anti-kanker

Citokinenes

signaaltransductieremmers

Vaccins: lukt nog niet zo goed.

Toxiciteit van chemotherapie

Waarom is dit belangrijk? Omdat het genezingspercentages van kanker relatief laag zijn en de bijdrage van chemotherapie aan vergroting van overlevingsduur bescheiden is. Daarnaast is de toxiciteit van chemotherapie is aanzienlijk. Mitigeren: betekend de dosis aanpassen, doseerschema aanpassen, uitstellen of stoppen van de behandeling wegens toxiciteit. Gebeurt in 10-50% van de recepten. Er zijn verschillende graden van ernst van toxiciteit.

0. Geen bijwerkingen, of in normale hoeveelheid
1. Milde bijwerkingen
2. Gemiddelde bijwerkingen
3. Verschillende en ongewenste bijwerkingen
4. Levensbedrijvende en bijwerkingen waarbij je niet meer kan functioneren
5. Dood door bijwerkingen.

In onderzoek kijken naar graad 3-4 toxiciteit. Het doseren op lichaamsoppervlakte is bedacht omdat dit in relatie zou staan met de individuele farmacokinetiek van patiënten. Blijkt in praktijk tegen te vallen. Ook verschillen in orale in intraveneuze middelen. **Carboplatin** is het enige middel dat gedoseerd wordt volgens de Calvert formule. $\text{Dosis} = \text{gewenste AUC} \times (\text{Glomerulaire Filtratatie Snelheid} + 25)$. Gewenste AUC kan van 5-7 zijn. De GFS wordt bepaald door de creatinineklaring.

De toxiciteit is sterk afhankelijk van het cytostaticum en het doseerschema. Het doseerschema heeft geen invloed op het effect, maar vooral op de toxiciteit. Ander risicofactoren zijn leeftijd, geslacht, status, nierfunctie, genetica en interacties.

Opmerkelijke middelen

Carboplatin: doseren volgens Calvert. Een bijwerking is trombocytopenie wat gerelateerd is aan de nierfunctie. Daarom in de Calvert formule.

Cabecitapine / 5-FU erg veel verschil in doseerschema. Bolusinjectie geeft meer leukopenie, continue infusie meer hand-voet syndroom. Wekelijks toediening meer diarree, 5 dagen achtereen meer mucositis en meer leukopenie. (beensuppressie). Vrouwen hebben ook meer bijwerkingen door de vet/water verhouding. Word nu niets mee gedaan, zou wel moeten.

Farmacogenetica

Capecitabine → 5-FU → door dihydropyridine dehydrogenase (DPD) → dihydroouracil (inactief). Bij gebrek aan DPD geen afbraak van 5-FU en daarmee hoge toxiciteit wat leidt tot de dood. Daarom wordt iedereen hierop gescreend. Bij het geven van een DPD remmer voorkom je dit probleem. Nieuw middel is dus ook **Teysono: tegafur (prodrug 5-FU) + gimeracil + oteracil**. **Gimeracil** is een systemische DPD remmer, **oteracil** is een DPD remmer in het maag-darm-kanaal. Dit middel wordt gegeven bij maagcarcinoom, nog niet prominent aanwezig in behandelplannen

Irinotecan:

Irinotecan → SN-38 (actief) → afgebroken door UDPGT-isoenzym → SN-38-glucuronide (inactief).

Als je UDPGT deficient bent, heb je toxiciteit omdat je dan te veel irinotecan krijgt. Dit heet het syndroom van Gilbert en Crigler-Najjar. Het syndroom van Gilbert is 20% aanwezig bij normale mensen. Het UDPGT zorgt ook voor het maken van bilirubine. Ben je deficiënt, heb je een hoge bilirubine, daarmee kan gemakkelijk gesteld worden dat er lager gedoseerd moet worden.

Bij infusie altijd meteen atropine geven tegen de diarree.

Anthracyclines – doxorubicine

Erg berucht bij extravasaties en voor cardiale toxiciteit, vooral cardiomyopathie/hartfalen. Doxorubicine wordt de maximale dosis niet overschreden. Ook doxorubicine in combi bij anti HER2 – trastuzumab is nog ergere cardiale toxiciteit.

Soorten toxiciteitsverschijnselen

- Beenmergtoxiciteit: Nuetropenie is infecties, thrombocytopenie geeft bloedingen en anemie. Diepte punt na 12-14 dagen en dat heet Nadir. Dit is de reden dat effect later komt en dus een kuur uitgesmeerd wordt. Heeft niet met t1/2 van de stof te maken.
- Haaruitval: compleet na 2-3 weken.
- Mucositis: toxiciteit op slijmvliezen van mond tot anus. Ook maximaal in 2^e week en bij bepaalde middelen. Gaten in de Maag-darm-kanaal zijn levens bedreigend. **Behandeling**: infuzen en parenterale voeding.
- Misselijkheid en braken: Dat vinden patiënten het lastigst. Het mechanisme; receptoren in CZS, beschadigingen van de mucosa, verandering van reuk en smaak en vestibulaire factoren. Acute misselijkheid rondom de infusie. Vertraagd braken; na een paar dagen, kan graad 3-4 zijn. Anticipatoir braken; door de associatie aan de therapie.
- Moeheid en conditie vermindering: Kan je weinig mee doen en is bij bijna alle middelen
- Secundaire tumoren: waar komt een nieuwe tumor vandaan? Surveillance aangewezen.
- Extravasaties: Naast het vat prikken waardoor de cytostatica niet in het vat loopt. Dit is erg naar. Vaak meteen opereren. Antracyclines (doxorubicine) zijn erg berucht.
- Cardiale toxiciteit: Pijn op de borst bij 5-FU. Doxorubicine op cardiomypathie/hartfalen.
- Neurotoxiciteit: vooral bij platina verbindingen
- Nefrotoxiciteit: cisplatin en metotrexaat
- Pulmonale toxiciteit: bleomycine is heel erg hiervoor!
- Hand-voet syndroom: vellen van handen en voeten laten los. Gaat helemaal open en geeft infecties.
- Gonaden: geslachtsorganen. Vruchtbaarheidsproblemen.

Behandeling van bijwerkingen

Vaak is het kwaad al geschied en kun je alleen nog mertigeren en co-medicatie toedienen

- Beenmertoxiciteit: groeivectoren geven zoals **Filgastrim**. En SDD (selectieve Darm Decontaminatie).
- Haaruitval: koeling met helm met koud watermantel. Dan krijg je vasoconstrictie, chemo dringt niet door tot de haren. Nadeel; metastasen naar hoofdhuid bij longkanker wordt hiermee niet behandeld. Vasoconstrictie voorkomt dat de chemo op de juiste plaats komt. Dit geldt ook voor hematologische kankers.
- Mucositis: Ijsklontjes in de mond geeft lokale vasoconstrictie.
- Acute diaree: atropine. Bij iratecan meteen subcutane toediening.
- Late diaree: loperamide, hydratatie, electrolyte en antibiotic.
- Misselijkheid en braken: metoclopramide (acuut), dexamethason (laat), lorazepam, 5HT3 antagoniseren (acuut), aprepitant(laaT) **Hoog emetogene therapie** : dag 1: aprepitant + dexamethason + 5HT3antagonist dag 2-4 aprepitant + dexamethason. **Aprepitant** is een receptor k 1 antagonist.
- Overgevoelighedsreactie: standaard: cortico's, H1 en H 2 antagonisten als premedicatie bij paclitaxel.
- Cardiale toxiciteit: doxorubicine: inpakken in een vetbolletje is heel duur. Doxorubicine continu infuus, geen piekspiegel
- Neurotoxiciteit: Ca Mg infuus?
- Nefrotoxiciteit: 1. **veel water drinken of Infusie**, de nier moet goed doorspoelen. 2. Weefsel vervalt snel, geeft uraatkristallen, daarom allopurinol geven om kristallen die in de nier verstopen te voorkomen. Eventueel diurese met furosemide of mannitol.
- Pulmonale toxiciteit: symptoomatisch dexamethason
- Hand-foot syndroom: pyridoxine, Vit B6. Gewoon lekker geven als mensen t vragen.
- Gonaden: sperma invriezen

Targeted therapy. Signaaltransductieremmers. Nibjes en mabjes hebben geen bijwerkingen?!

- Proteïnekinase remmers: neutropenie, stomatitis, misselijk, dyspepsie, huidreacties
- Cetuximab: vroeger doseren tot acne heel erg is wordt niet meer gedaan. Kan hele erge acne even
- Paronigie is een ernstige nagelriemontsteking
- Huidreacties: badolie, creme, sunprotection, lauw water ??? **GEEN isotretionine geven tijdens gebruik van cetuximab!**

Mammacarcinoom

Mammacarcinoom

14.000 vrouwen en ook 100 mannen per jaar. Er is een stijging van borstkanker incidentie in Nederland. Dit komt waarschijnlijk door een langere blootstelling aan oestrogenen. Dit komt weer door geen kinderen te nemen; geen ontwikkeling van de melkklieren en dus grotere kans op ontstaan van borstkanker

Risicofactoren: leeftijd. Erfelijke factoren. BRCA 1 en BRCA 2 genen. De pil is geen risicofactor.

Symptomen: cyste, tumor die vaak pijnloos is. Metastasen geeft bot/rugpijn, hoesten en kortademigheid en anorexie en malaise.

Prognose: hoe meer het in de klieren zit, hoe lager de prognose. Borstkanker overleving is wel gegroeid.

TNM is belangrijk en bepaald de beoordeling preoperatieve operabiliteit. Bepaling van de eventuele postoperatieve adjuvante behandeling, de prognose en de evaluatie van het behandelingsresultaat

Stadia:

1 kleine tumor

2 verspreiding lymfeklieren: groter dan 5 cm, of in oksel klier

3 grote en meer

4 metastaserend: bekken, lever, longen of hoofdhalshals gebied

Hoe meer in lymfeklieren, hoe slechter de prognose

Hormoongevoeligheid

Dit is een specifieke factor die de behandeling van de kanker bepaald. De tumor groeit sneller door oestrogenen als deze tumor oestrogeen gevoelig is. 70% van de vrouwen is oestrogeen positief. Oestrogenen worden gemaakt onder invloed van LH/FSH in de eierstokken als een vrouw premenopauzaal is. Het effect van de bijknier is verwaarloosbaar. Als de vrouw postmenopauzaal is, is het effect van de bijknier vergroot. Androgenen worden in de bijknier omgezet door aromatase tot oestrogenen.

30% is niet oestrogeen gevoelig; lastig wat je dan gaat doen.

HER-2/neu overexpressie

Dit is een gen wat bovenmatig aanwezig is in 20-25% van de patienten. Goede behandeling aanwezig, maar 5-jaars overleving is slechter, met of zonder positieve klieren. Door dit gen zijn de kankercellen gevoeliger voor groeifactoren en groeien daarmee sneller.

Behandeling van mammacarcinoom

Gaat volgens de multidisciplinaire richtlijn. Ook hier bestaat het uit drie opties. Chirurgie, radiotherapie en geneesmiddelen als chemotherapie, hormonen of targeted therapy. Er is een beslisboom voor de behandelingsstrategie. Hierbij is het van belang of de tumor al uitgezaaid is. Wanneer dit niet zo is wordt bepaald of de tumor operabel is en als laatste of de patient operabel is. Ook zijn er verschillende factoren van belang voor de behandeling. Algemeen; de TNM stadiering en de agressiviteit van de tumor. Specifiek gaat het om de hormoongevoeligheid (ER (PR)), de leeftijd (voor/na menopauze) en de aanwezigheid van het HER-2/neu gen overexpressie.

Hormoongevoelig mammacarcinoom

Premenopauze: **anti-oestrogenen**. Hierbij helpt ook kastratie. Dit kan chemisch of chirurgisch. De eierstokken platleggen met gonadoreline-agonisten of de eierstokken verwijderen. Bij beide wordt de menopauze geïnduceerd en moet **tamoxifen** bijgegeven worden.

Postmenopauzaal: **anti-oestrogenen** en **aromataseremmers**. Dit kan in een behandeling van totaal 5 jaar waarbij afwisselt na een paar jaar. De werking van chemotherapie is na de menopauze verminderd. Ook de fysieke conditie van de patient neemt af.

Tamoxifenresistentie: **aromataseremmers**.

HER2/Neu overexpressie

Trastuzumab. Ook wel herceptin. Dit is gericht tegen het HER2 eiwit.

Neoadjuvante therapie: wanneer er geen metastase detecteerbaar zijn. Grote tumoren in kleine borsten om snijden gemakkelijk te maken of bij per se borstsparende operaties.

Adjuvante therapie: curatie met eventueel okselkiertoilet. Bij stadium 1 en 2 en hormoonbehandeling. Bij een recidief nog steeds adjuvante therapie.

Bij positieve limfeklieren sowieso. Of als de tumor heel groot is of de patient heel jong (<35 jaar)

	Premenopauzaal	Postmenopauzaal	HER 2 overexpressie
ER + En/of PR+	Cheomotherapie Hormonale therapie	Hormonale therapie Chemotherapie (<70 jaar)	Trastuzumab
ER- En Pr -	Chemotherapie	Chemotherapie (<70 jaar)	Trastuzumab

Chemotherapie HER 2 positief

- AC kuur met paclitaxel en trastuzumab
- AC kuur met docetaxel en trastuzumab

Follow-up: strak schema tot 3-5 jaar jaarlijks. Ook mammografien jaarlijks tot 60 jaar, 2-jaarlijst boven de 60 jaar en hiermee stoppen boven de 75 jaar.

Palliatief:

Chemotherapie

- Paclitaxel Of docetaxel met trastuzumab bij HER2neu-overexpressie

HER2/neu negatief

30% is negatief

Chemotherapie bij adjuvante therapie

- TAC
- FEC met docetaxel
- AC kuur met paclitaxel OF docetaxel

Chemotherapie bij palliatieve therapie

- FAC/FEC kuur
- AC kuur
- Paclitaxel + Bevacizumab
- Paclitaxel + Doxorubicine
- CMF kuur; minder toxisch

Middelen bij mammacarcinoom

Anti- oestrogeen – tamoxifen

Tamoxifen bindt op de oestrogeen receptor op de tumor. De tumorgroei wordt daarmee geremd omdat oestrogeen niet meer kan binden. Wordt gegeven gedurende 5 jaar. Dit middel werkt premenopauzaal en postmenopauzaal omdat de receptor op de tumor blijft zitten. Ook wanneer de menopauze geïnduceerd is, wordt tamoxifen gebruikt

B: maximaal 5 jaar geven, anders baarmoederhalskanker ontwikkeling. Menopauze symptomen, trombose.

Oestrogeen biosyntheseremmers/ aromataseremmers – anastrozol

Remmen de perifere omzetting van testosteron naar oestrogeen. Premenopauzaal is de productie van deze oestrogenen verwaarloosbaar. Daarom inzetbaar postmenopauzaal.

B: osteoporose

Gonadoreline-agonist – gosereline, leupreline

Grijpen aan op de hormoonproductie in de eierstokken via de hypofyse. Ze remmen de LH/FSH route. Wordt vaak gebruikt in plaats van chirurgie of radiotherapie.

B: tumor groei

Herceptin – trastuzumab

Een monoclonaal antilichaam (mabje) tegen het HER2 eiwit. Blokkeert de werking van groeifactoren. Kan alleen gegeven worden aan patienten met ene HER2/neu overexpressie.

B: 10% ontwikkelt cardiotoxiciteit

Chemotherapie adjuvant

Wanneer een tumorverkleining gewenst is en er borstsparende behandeling uitgevoerd wordt. Ook bij stadium III behandeling

Doxorubicine heet ook wel adriamycine = A

- **AC** kuur: doxorubicine + cyclofosfamide.
- **TAC** kuur: docetaxel + doxorubicine +cyclofosfamide
- **FEC** kuur: fluorouracil + epirubicine + cyclofosfamide

Chemotherapie palliatief

- **FAC/FEC** kuur: fluorouracil + doxorubicine/epirubicine, +cyclofosfamide
- **AC** kuur: doxorubicine + cyclofosfamide
- **CMF** kuur: cyclofosfamide + methotrexaat + fluorouracil

Overig: paclitaxel, bevacizumab

Samenvatting van belangrijke zaken:

Specifieke factoren voor behandeling kennen en begrijpen. De leeftijd van de patiënten. Pre/post menopauzaal.

Tabel en oestrogeen receptoren.

Colonrectaal carcinoom

Rectumkanker is altijd wat meer op de oppervlakte. Het is echt een propleem, 3^e doodsoorzaak. Elke patiënt is heel anders. 20% heeft al metastase bij de diagnose. Het komt 10 x vaker voor in ontwikkelde landen dus het kan met life style te maken hebben. Weinig snelle vorderingen op het gebied van behandelingen. Het carcinoom ontstaat uit een poliep die een adenoom wordt. Het duurt dan 7-10 jaar voor het een carcinoom is. 1-3 % van de poliepen is maligne. Hoeveelheid en grootte van de poliepen correleren met de kans op kanker en het aantal poliepen neemt toe met de leeftijd. *CRC ontstaat door histopathologische en moleculaire veranderingen van normale epitheelcellen via adenomateuze poliepen.* Bij deze ontwikkeling zijn Cox-2, K-ras en p53 betrokken. COX-2 remming met behulp van **refecoxocib** voor lange termijn (1.5 jaar) gaf veel cardiovasculaire events. Voordelen: minder bloedingen, nierfunctiesparend, en minder last van maag-darm-kanaal beschadigen. Peri-operatief wel nuttig en belangrijk.

De 5-jaar overleving in stadium 1 en 2 is goed, in stadium C2 en D is het veel minder gunstig.

Diagnose: rood bloed in de ontlasting duidt op problemen achterin het maag-darm-kanaal. Wanneer de ontlasting zwart is duidt dit op maagbloedingen.

Risicofactoren: 5% is genetisch. IBD = Ziekte van Crohn/Colitus Ulcerosa en lifestyle. Verlaagd risico zou kunnen zijn lifestyle, maar niet heel boeiend.

Screening: Een publieke gezondheidsservice, waarbij leden van een gedefinieerde populatie worden onderzocht om die individuen te identificeren die baat hebben bij behandeling! Pas screenen als je mensen kan helpen.

Screening voor boven de 50 wordt aanbevolen. Elke 5 jaar met een sigmoidscopie en een totale colonoscopie elke 10 jaar.

Behandeling van colonrectaal carcinoom

Behandelen gaat via een landelijke multidisciplinaire richtlijn.

Neo-adjuvant: chemotherapie en radiotherapie. Hierbij goed nadenken over de behandelduur en de therapie, de rol bij lagere risicogroepen, de rol van rectumcarcinoom en de rol van nieuwe middelen.

Chirurgie: 80 % komt hier vrij van resttumoren uit. 50% overlijdt alsnog aan de ziekte. Is de enige curatieve behandeling

Adjuvant: chemotherapie en radiotherapie(rectum kanker). Adjuvante therapie is altijd beter dan chirurgie alleen
5-FU + Folinezuur

Stadium 3: FOLFOX

Hoog risico stadium 2: FOLFOX

Capecitabine is een geschikt alternatief voor 5-FU in combinatieschema's of als monotherapie

Ironetecan heeft geen toegevoegde waarden op adjuvante behandeling. Net als alle andere mabjes.

Palliatief: chemotherapie en radiotherapie

Bij gemetasteerde CRC:

- 5FU/folinezuur of capecitabine
- Oxaliplatin
- Irinotecan (met 5-FU + oxaliplatin)
- Signaaltransductieremmers, monoklonale antilichamen. *Is eerste lijn*
 - o Anti-VEGF: bevacizumab
 - o Anti-EGFR: cetuximab (bij wildtype/geen K-rasmutatie) i
- Cetuximab + fluoropyrimidine is *tweede lijn bij RAS mutatie*

Middelen bij colonrectaal carcinoom

Capecitabine

Orale cytostatica wat een prodrug is van 5-FU en heeft minder bijwerkingen dan 5-FU. Wordt intracellulair omgezet. Wel hetzelfde effect. Kan in plaats van 5-FU in combinatieschema's of als monotherapie.

Monotherapie vooral bij hoge leeftijd en/of co-morbiditeit.

5-fluorouracil

Vaak in combinatie met folinezuur

Folinezuur

Is een vitamine en versterkt de werking van de 5-FU.

FOLFOX kuur

Foline zuur + 5-FU + oxaliplatin

Hierbij maakt de conditie van de patient niet zo veel uit. Onderzoek heeft uitgewezen effect na 3 en na 5 jaar.

Wordt gebruikt in de adjuvante therapie in stadium 3 en bij hoogrisico patienten in stadium 2

Oxaliplatin

Zit in de FOLFOX kuur. Werking niet beter/minder dan irinotecan

B: sensorische neuropathie

Bevacizumab,

Is een anti-VEGF mabje. Bloedvaten sterven af en de tumor kan niet meer groeien

B: trombotische events en een bloeddruk stijging die fataal kan worden.

Ctuximab

Anti-EGFR. Hierbij is het van belang dat de patiënt een wilttype gen heeft, of in ieder geval geen K-ras mutatie.

Irinotecan

Gebruikt in de palliatieve fase van colonrectaal kanker. Werking niet beter/minder dan oxaliplatin

B: ernstige diarree, neutropenie en alopecia

Raltitrexed: gunstiger bijwerkingen profiel. Nierfunctie in de gaten houden. Verder geen idee?

Longkanker

Longkanker komt meer bij mannen dan bij vrouwen voor. Dit heeft met het rookgedrag te maken. De 5 jaars overleving is 15% en we schieten weinig op in de beschikbaarheid van middelen. In Limburg meer longkanker waarschijnlijk van de mijnen daar. Nederland doet het slecht en is zelfs vergelijkbaar met Rusland. 90% is gerelateerd aan roken.

Patient selection is one of next key steps to define our systemic treatment strategy.

Risicofactoren: asbest geeft mesothelioom en staat gelijk aan dood gaan. Verder nog roken, COPD, metalen en luchtvervuilen. Radon, ioniserende straling is ook een factor.

Symptomen: benauwd, bloed in hoest. Horlogeglas nagels. 60% heeft al stadium 4 wanneer het ontdekt wordt. Stadia:

- 1: een tumor
- 2: lokale lymfe metastase
- 3A: lymfe klieren van de andere long metastasen
- 3B: uitzaaiingen in de andere long
- 4: Metastasen naar de hersenen en andere organen.

Wanneer de ziekte limited disease is zit de tumor in 1 bestralingsgebied. Wanneer dit niet pas heeft et extensive disease.

Er zijn twee soorten longkanker, kleincellig en niet kleincellig. 20% heeft SmallCellLongCarcinoom(SCLC). Heeft een overlevingskans van 7% na 5 jaar. 80% heeft NonSmallCellLongCarcinoom(NSCLC) en een overlevingskans van 13-18% na 5 jaar.

Behandelen van longkanker

1+2: curatief behandelen 3A is twijfel geval en bij 3B en 4 palliatief

SmallCellLongCarcinoom (SCLC)

Limited disease (40%)

Curatie en genezing.

PE kuur en gelijktijdig **radiotherapie**. Dit wordt ook wel chemoradiotherapie genoemd. Wanneer er effect optreedt wordt er **profylaxe cerebrale irradiatie (PCI)** toegediend. Dit is bestraling in de hersenen op het voorkomen van uitzaaiingen. Voornamelijk bij mensen die fit zijn, maar steeds meer bij mensen die dat niet zijn.

Extensive disease (60%)

Palliatieve zorg

PE kuur en **PCI**

Recidief

Tweede lijn. Meer dan de tweede lijn is er niet, omdat mensen dan al dood zijn.

Topotecan

Cisplatin/carboplatin + irinotecan

NonSmallCellLongCarcinoom(NSCLC)

Neo-adjuvante chemoradiotherapie

PE kuur of

Cisplatin/docetaxel

Monotherapie **cisplatin**

Eventueel chirurgie en radiotherapie

Adjuvante therapie

Stadium 1b: chirurgie Cisplatin + Vinorelbine (adjuvant). Dit is een bijzondere behandeling. Bij andere kankers pas bij stadium 3

Stadium 2: chirurgie + cisplatin + vinorelbine (adjuvant)

Radiotherapie als chirurgie niet werkt. Gedurende chirurgie gaat 1 op de 10 al dood als er co-morbiditeiten aanwezig zijn. 20% wordt maar geopereerd.

Palliatieve therapie

Stadium 3B en 4. 4 is gevorderde ziekte

Combinatiechemotherapie

- Gemcitabine + Cisplatin/carboplatin
- Docetaxel/paclitaxel + Carboplatin/cisplatine
- Vinorelbine + cisplatin
- Radiotherapie bij klachtgevend metastasen

Wanneer patiënten een ALK herschikking hebben (3-5%) de ALK-kinaseremmer **Crizotinib**

Recidief

Ondersteunende zorg is hier belangrijk.

- Docetaxel als monotherapie
- Pemetrexed bij asbestkanker(mesothelioom)
- Erlotinib, gefitinib bij EGFR tyrosine kinase remmers
- Crizotinib: ALK tyrosine kinase remmer
- Radiotherapie (palliatief of metastasen)

Middelen bij longkanker

PE kuur:

Cisplatin + Etoposide

Evt Carboplatin + Etoposide

Cisplatin

Is meer werkzaam dan carboplatin, maar ook meer toxisch

ALK-kinaseremmers – crizotinib, ceritinib

Dit zijn nibjes en werken alleen in 3-5% van de gevallen met een afwijking in het ALK-kinase. Deze kinase wordt geremd. Het is een oraal middel wat sterker is met mildere bijwerkingen.

Tyrosinekinaseremmer – erlotinib, gefitinib

Nibjes die werken bij een activerende EGFR-mutatie. Deze middel kunnen toegepast worden in de eerste lijn. Verbeterde progressievrije overleving, beter kwaliteit van leven en minder toxisch. Deze middelen nemen nevluct.

PD-1 remmers - nivolumab en pembrolizumab.

Je moet er bepaalde kwaliteiten voor hebben. Nivolumab is de deal met minister Schippers en staat in de sluis. 30-40.000 euro per jaar, wat heel duur is.

Pemetrexed:

Wordt toegepast bij mesothelioom wat asbest kanker is. De levensverwachting hiervan is ongeveer 2 weken.

Bevacizumab

Anti VEGF monoclonaal

Cetuximab

anti EGFR monoclonaal

Bortezomib

proteasome inhibitor.

Samenvatting:

Steeds meer jonge vrouwen. We verbeteren nog niet zo veel in de behandeling. Vooral chemo-targeted therapie en targeted therapie is de behandeling. De behandelingen worden in toenemende mate geïndividualiseerd.

Longkanker is van alle vormen van kanker het gemakkelijkst te voorkomen en het moeilijkst te behandelen.

Blaaskanker

Ook bij blaaskanker is roken een risicofactor. Daarmee hebben meer mannen dan vrouwen het. Blaaskanker begint aan de binnenkant van de blaas en hij vreet zichzelf in het weefsel. Een recidief komt vaak voor.

Risicofactoren: typtofaanmetabolieten die in rook zitten. Verf, rubber, chemische stoffen. Tussen de expositie en het ontstaan zit 20-30 jaar.

Diagnostiek: bloed in de urine. Urine cytologie: in urine kijken. Cystoscopie: met een camera in de blaas en nierleiders kijken. Biopt nemen van de blaas en de blaas onderzoeken. CT, MRI en echografie.

Behandeling niet spierinvasief blaaskanker

Diagnose is 75% niet spierinvasief en het risicoprofiel van de patient is bepalend. Er wordt altijd gestart met een transurethrale resectie van de tumor (TUR). Hierbij wordt door de urethra de tumor er uit gesneden.

Adjuvante therapie

Dit is de nabehandeling na een TUR. En bestaat uit een blaasspoeling. Wanneer er een hoog risico is op een recidief wordt er een radicale cystectomie uitgevoerd, waarbij de gehele blaas wordt verwijderd.

Blaasspoelingen preventief bevatten **mitomycine**. Het schema hangt af van het risicoprofiel. Bij hoger risico op recidief of progressie wordt een spoeling met **BCG** gebruikt.

Behandeling infiltrerend blaaskanker

Dit is een stadium 2 kanker en 25% van de gevallen hebben dit bij de diagnose. De 10-jaars overleving is 30%.

- Radicale cystectomie: alles eruit.
- Lokale radiotherapie met radioactieve bron (brachytherapie) dit zijn een soort zaadjes met radioactiviteit.
- Uitwendige radiotherapie bij contraindicaties voor cystectomie
- Radiotherapie + chemotherapie (is MVAC/GC)

Behandeling gemetastaseerd blaascarcinoom

MVAC kuur

GC kuur

Gelijktijdig radiotherapie

Follow Up:

3 maandelijks urine cytologie en cystoscopie.

Middelen bij blaascarcinoom

BCG

Dit is een blaasspoeling met verzwakte tuberkelbacillen. Het heeft een lager recidief risico dan mitomycine. Het schema duurt een jaar. Het werkt door middel van inductie van ontstekingsreactie en activatie van cytokines, zodat het lichaam de kanker zelf opruimt. Het is agressiever dan mitomycine

B: meer dan mitomycine. Chemische cystitis, dysurie, pollakisurie, hematurie

Mitomycine

Minder bijwerkingen dan BCG, maar ook minder sterk.

MVAC kuur:

Methotrexaat + vinblastine + doxorubicine + cisplatin

Bij deze kuur moet goed gelet worden op de co-morbiditeit COPD en cardiovasculaire aandoeningen. Daarnaast oppassen bij ouder dan 70 jaar. Bij toxiciteit wordt de kuur van 4 naar 5 weken verlengd. Een goede nierfunctie is vereist. Carboplatin of cisplatin maakt niet zo veel uit.

B: beenmergdepressie,

GC kuur

Gemcitabine + cisplatin

Is gunstiger qua bijwerkingen dan de MVAC, heeft minder beenmergdepressie of neutropenie. Daarnaast ook minder mucositis (ontsteking van de slijmvliezen). Gemcitabine wordt niet renaal geklaard, waardoor de nierfunctie minder belangrijk is. Evt kan carboplatin ipv cisplatin.

Prostaatacarcinoom

Staat op nummer 1 bij de mannen. De 5-jaars overleving redelijk gunstig en onderscheidend is dat de tumor langzaam groeit langzaam! En dat is eigenlijk wel fijn. Er zijn veel aanwijzingen voor erfelijke factoren. De tumormarker is PSA. Deze heeft ook nadelen omdat de tumor langzaam groeit hebben veel mannen er waarschijnlijk geen last van.

Symptomen: mictiklachten (let op; meestal BPH), vermoeid en pijn

Diagnose: rectaal toucher, PSA gehalte, transrectale echografie, patholoog.

Differentiaaldiagnose: vaak BPH, prostaatstenen of chronische prostatitis.

Behandeling prostaatacarcinoom

De behandeling is afhankelijk van levensverwachting, agressiviteit tumor, co morbiditeit en conditie. Je moet nog wel 10 jaar kunnen leven, tenzij hij veel klachten geeft. Daarom is een afwachtend beleid meestal geïndiceerd.

Curratief: bij stadium 1 en 2, als de tumor beperkt is tot de prostaat.

Indien tumor beperkt is tot prostaat. Hier kan gekozen worden voor prostatectomie en wordt de gehele prostaat met zaadblaasjes en zaadleiters verwijderd. Er is dan een kans op erectiestoornissen/impotentie (1/2) en incontinentie (1/4)

Hier kan ook gekozen voor brachytherapie (zaadjes met radioactiviteit) of uitwendige radiotherapie. Ook hier is er kans op erectiestoornissen.

Bij stadium 3 wordt uitwendige radiotherapie met/zonder hormonale therapie gegeven. Als de patient in goede conditie is kan radicale prostatectomie plaatsvinden. Bij korte levensverwachting; afwachtend beleid!

Palliatieve behandeling

Hormonale therapie voor onderdrukken testosterongehalte. Lijkt op mamacarcinoom

- Circumscise castratie
- Chemische castratie: LHRH analoga. Stimulering hypofyse → downregulatie LH/FSH productie (na 10 dagen) → weinig testosteron (2-5 weken op castratie niveau)
- Anti-androgenen (vergelijkbaar met tamoxifen)
- Chemische castratie + anti-androgenen

Behandeling van mCRPC

gemetastaseerde castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC): carcinoom waarop hormoon middelen niet meer werken.

Behandeling na progressie

- Anti androgenen?
- Corticosteroiden
- Chemotherapie
- Bisfosfonaten bij botpijn op skeletmetastasen

Chemotherapie bij palliatieve behandeling van prostaatkanker

- Docetaxel + prednison +/- estramustine
- Docetaxel + prednison en ena carbazitaxel + prednison. Met voor of na de docetaxel abirateron + prednison OF enzalutamide OF Radium 223
- Toekomst: immunotherapie met vaccin

Middelen bij Prostaatacarcinoom

Anti-androgenen - cyproteronacetaat:

Steroïde anti androgeen met progestagene werking. Moet toegediend worden na castratie of bij aanvang van de LHRH-therapie. Daar vindt namelijk een flare-up plaats van extra testosteron plaats.

B: door de steroïde heeft het cardiovasculaire bijwerkingen

Niet steroïde anti-androgenen - flutamide, nilutamide, bicalutamide

Kan als monotherapie als de patient dat wilt bij niet-gemetastaseerde ziekte.

Moet toegediend worden na castratie of bij aanvang van de LHRH-therapie. Daar vindt namelijk een flare-up plaats van extra testosteron.

Docetaxel + prednison +/- estramustine

Prednison versterkt de werking van docetaxel. Estramustine niet per se en geeft vooral meer cardiovasculaire toxiciteit en neutropenie.

Abirateron

Is een cyp17 remmer en samen met prednison voor/na of zelfs in plaats van docetaxel. Het heeft een mild bijwerkingen profiel.

Enzalutamide

Een anti-androgeen met een 5 maal zo sterke affiniteit voor de androgeen receptor in vergelijking met bicalutamide

Hemato-oncologie

Onderdeel van hematologie dat zich bezighoudt met het hematopoetische systeem en het immuun systeem. De verhouding van oncologen : hematologen is 1:2 omdat de behandeling van de patient erg intensief is. Huisartsen zijn maar 1 x per 3 jaar een patient. Goed voorlichten. Het gaat altijd over maligne vormen. Myeloïede cellen (leucocyten) worden aangemaakt in het beenmerg en circuleren in het bloed. Lymfatische cellen (lymfocyten) worden aangemaakt in het beenmerg en circuleren in bloed, lymfe en verschillende organen. Hiernaast heb je nog de lymfatische B-cellen die kunnen differentiëren tot plasma cellen. Stamcellen zijn nog nauwelijks gedifferentieerd. Als je er daar te veel van hebt gaat het over acute leukemie en myelodysplastisch syndroom (MDS) of chronische myeloproliferatie aandoeningen. Wanneer je een woekering van cellen hebt die wel uitgegroeid zijn spreek je van chronische myeloproliferatieve ziekten. 1 cel is overwoekerd en er te kort van andere cellen. Kankers in het afweersysteem zijn NonHodgkin, Hodgkin, HairCell leukemie. Wanneer de gedifferentieerde B-cel, de plasma cel gaat woekeren spreek je over de ziekte van Kahle en een multiple myeloom.

Diagnose: Beenmergpunctie. Ging vroeger in de borst, nu in de bekken ivm het kapot maken van de borst. Beenmerg biopsy: dikkere naald en je krijgt daarmee wat meer van de omgeving van de tumor te zien.

Microscopische kleuringen, chromosomaal onderzoek, moleculair biologisch onderzoek en flowcytometrie.

Risicofactoren: straling! En chemicalien zoals benzeen en cytostatica. Verder kan Pfeiffer Hodgkin uitlokken en aids nonHodgkin. Landbouw bestreidingsmiddelen zijn ook erg schadelijk.

HOVON: Hemato Oncologie voor Volwassenen Nederland. HOVON trials: wel gesponsord door de industrie, maar niet er specifieke onderzoeken. Het is onafhankelijk. Het voordeel voor de patient is protocollaire behandelingen en goed evalueren van de behandelingen.

Bloedvormende organen

Leukemie

Acute leukemie is woekering van onrijpe cellen. Acute Myeloïde leukemie (AML) en acute lymfatische leukemie (ALL). Chronische leukemie is woekering van gedifferentieerde cellen. Chronische myeloïde leukemie (CML), chronische lymfatische leukemie (CLL), Hairy cell leukemie (HCL) en nog ene paar zeldzame vormen. Hierbij is een overwoekering van 1 soort en een te kort van andere. Te korte rode bloedcellen is anemie, te kort bloedplaatjes is bloedingen en te kort van witte bloedcellen is probleem in de afweer.

Leukemie heeft som een genetisch karakter. Dat betekend vaak een slechte prognose. Translocatie; stukjes chromosomen wisselen, insertie; stukje draait om, deletie; stukje eruit. Dit onderzoek bepaald klassificering, prognose, therapiekeuze en het monitoren van de achtergebleven maligne cellen na behandeling.

Lymfe

40% van de woekeringen gaan naar locaties buiten de lymfekliegen. Ze zijn meestal van het B cel type (85%). Hodgkin heeft een paar types, NonHodgkin meer dan 30-40 types. Voor de diagnose is het nodig om het type te bepalen, het stadium, de locaties, het risicoprofiel van de patient en de behandelingsmogelijkheden.

Bijwerkingen van de ziekte corroleert met de agressie van de ziekte.

De stadiering is

1. Hoofdhals
2. Groter
3. Elders
4. Gevorderd

De Ann Arbor stadiering:

- A: gunstiger, geen symptomen
- B: onverklaarde koorts, baden in het zweet en gewichtsverlies >10%

Behandeling van kankers aan bloevormende organen

AML

12% van de kankers waarbij kinderen een veel betere prognose hebben.

Chemotherapie en soms beenmergtransplantatie

- **Inductie 1** chemotherapie. Dat betekend een harde klap aan de tumor uitdelen.

- **Cytaribine + idarubicine** evaluatie respons
- Evt 2^e **inductie** chemotherapie als de eerste niet goed genoeg werkt.
 - **Amsacrine + cytarabine** evaluatie respons
- Erna Consolidatie-chemotherapie: vasthouden, effect vast houden
 - Hoge dosis busulfan + cyclofosfamide + stamceltransplantatie
 - Mitoxantrone + etoposide
 - Allogene stamcel transplantatie
- OF Stamcelstransplantatie
 Allogeen stamcellen van een ander. Dit is sterker en werkt beter. Het is meer toxisch omdat het lichaamsvreemd is.
 Autoloog is van jezelf. Minder effectief, maar ook minder bijwerkingen

ALL

4% van de kankers, vooral bij kinderen. Behandeling is chemotherapie en soms beenmertransplantatie. Ook hier voorbehandeling, inductie, consolidatie, onderhoudsbehandeling en eventueel stamceltransplantatie. Bijzonder hier aan is de centraal zenuwstelsel profylaxe: Metotrexaat wordt na de tweede inductie intrathecaal toegediend. Dit is heel agressief

CML

Dit is het Philadelphia chromosoom waarbij er een translocatie is van chromosoom 9 naar 22. Dit geeft fusie eiwit met tyrosine kinase activiteit, het BCR-ABL met tyrosine activiteit en die stimuleert de groei van myeloïde precursors en leukocyten. De behandeling is chemotherapie en beenmertransplantatie wordt niet meer gedaan.

Behandeling van kankers aan de lymfe

Hodgkin lymfoom

5% vna de hematologische kankers en vooral bij leeftijden tussen de 15 en 45 jaar. Overleving na 5 jaar is 80-85%. Behandeling via radiotherapie en/of chemotherapie.

NonHodgkin lymfoom

40% van de hematologische kankers, boven de 45 jaar. Behandeling is radiotherapie en/of chemotherapie en chirurgie. Minder overlevingskans dan Hodgkin.

	NonHodgkin	Hodgkin
Leeftijd	60	20-30 of >55 jaar
Presentatie	Divers	Uniform
Localisatie	Extranodaal	Lymfeklieren
Therapie	Divers	Chemo en/of radiotherapie
Prognose	Variabel	goed

Afhankelijk van stadium en soort kan bij een **grootcellig B-NonHodgkinlymfoom**, de meest agressieve die er is, een **R-CHOP** kuur toegedeind worden. Bij een recidief kan intensieve chemotherapie en autologe stamceltransplantatie plaatst vinden.

Bij laaggradige folliculaire B-NonHodgkinLymfoom is er geen curatieve behandeling mogelijk. Als er geen behandelindicatie is geldt een afwachtend beleid. Wanneer die indicatie er wel is kan een **CVP** kuur of een **R-CVP** kuur gegeven worden. Deze laatste heeft geen overlevingsvoordeel, maar wel langere ziektevrije overleving.

Behandeling Plasmacelltumoren

Een woeking van plasma cellen en heet ook wel de multiple myeloom, ziekte van Kahler genoemd. Het beenmerg is op meerdere plaatsen aangedaan. Behandeling is chemotherapie met soms radiotherapie. Hiervoor wordt bortezomib gegeven. In de tweede lijn thalidomide (softenon).

Middelen bij hemato oncologie

Tyrosine kinase remmers – imatinib(Glivec) dasatinib, nilotinib, bosutinib

Nibje. Prognose wordt met jaren verbeterd. Het is niet genezend.

B: veel

R-CHOP kuur

Rituximab + cyclofosfamide + adriamycine + vincristine + prednisolon

De O is van vincristine. Adriamycine = A, ook wel doxorubicine. Hydroxyadriamycine = H

CVP

R-CVP

CVP met rituximab. Dat is een mabje en is nieuw.

Samenvating:

Hematologische tumoren zijn sterk verschillend en HOVON-studies dragen hier bij. Ze maken protocolaire behandeling en evaluatie mogelijk. De kuurschema's zijn sterk gedifferentieerd en geïndividualiseerd. Er is een steeds meer toenemende rol voor targeted therapie. Het puzzelen met de diagnose is moeilijker dan de therapie.

Oncolytica en interacties

Hieronder worden de belangrijke interacties besproken met werking en waar mogelijk advies voor afhandeling. De werkgroep interacties met oncolytica is hier heel druk mee.

Aanleiding van de werkgroep is dat er steeds meer oncolytica bij komen en er steeds meer combinatietherapieën zijn. Er is een incomplete transmurale medicatiebewaking en de oncolytica zijn erg toxisch met lage therapeutische index.

Het doel van de werkgroep is het beoordelen en vaststellen van klinische relevantie van interacties met oncolytica voor de Nederlandse praktijk. De werkgroep stelt literatuurlijst samen en de WINAp voert een literatuursearch uit en maakt hiervan een statusrapport. De werkgroep beoordeelt vervolgens:

- De codering onderbouwing/evidence
 - o 4: relevantiepunten
 - o 3: surrogaat eindpunten
 - o 2: epidemiologische studies, case-series
 - o 1: incompleet, case studies
 - o 0: dier/in vitro data of alleen poster/abstractMeestal te maken met 0-2
- De codering voor effect
 - o F: dodelijk
 - o E: falen van de therapie, gevaarlijke interventies
 - o D: falen van de therapie met vervleende interventies
 - o C: toxische effecten
 - o B: milte effecten
 - o A: effecten zonder relevantieMeestal te maken met B-F
- Is het een interactie?
- Is er actie noodzakelijk?
- Zo ja; wordt het opgenomen in het Informatarium Medicamentorum

Carbazetapine/5-FU + sorivudine

Sorivudine is een DPD remmer. Hierbij wordt de 5-FU niet afgebroken wat leidt tot dodelijke doseringen 5-FU.

Methotrexaat + FOLFOX

Paroxetine + Tamoxifen

Tamoxifen is een prodrug en wordt door Cyp2D6 omgezet tot het werkzame endoxitofen. Paroxetine is een Cyp 2D6 remmer waardoor je niet een voldoende dosering krijgt.

Afhandeling: alternatief voor paroxetine: escitalopram, sertaline

5-FU + Metronidazol

Mitronidazol verhoogt de claring van 5-FU, dit geeft een verlaging van de 5-FU en daarbij granulocytopenie

Irinotecan + ketoconazol

Ketoconazol is een UDPGT remmer. Hierdoor wordt het SN38 niet meer afgebroken, hoge dosering. Daarnaast geeft ketoconazol hepatotoxiciteit.

Irinotecan + fenytoïne

Fenytoïne is een inductor van het UDPGT enzym. Hierdoor is de dosering veel te laag. Fenytoïne is een anti-epileptica en zal omgezet moeten worden naar een ander middel in overleg met de neuroloog.

Oncolytica + cumarines

INR waarden worden beïnvloed. Blijf hier goed op controleren

Oncolytica + carbamazepine/fenytoïne

Fenytoïne is een CYP3A4 remmer. Wat de afbraak van de oncolytica verminderd. Dit moet omgezet worden.

Nibben + antacida

De pH in de darmen is verhoog. Daarom worden de Nibben niet goed opgenomen. Voorstel is om PPI te geven, 1 maal daags en tegelijkertijd op een nuchtere maag in te nemen.

Nibben + CYP3A4 remmers of enzyminductoren

Gevoelig voor dosis en afbraakmechanismen.

Ziekenhuisinfecties

Inleiding

Er wordt onderscheid gemaakt tussen community-acquired pneumonia en hospital-acquired pneumonia. Ziekenhuisinfecties zijn infecties die opgelopen worden in het ziekenhuis en de veroorzaker wijkt vaak af van de CAP. CAP wordt behandeld bij de huisarts, maar als de klinische toestand niet verbetert, kan de patiënt naar het ziekenhuis verplaatst worden. Het gaat bij ziekenhuisinfecties om complexe infecties met intensieve behandeling.

Oorzaken infectie bij opname: kuur niet afmaken, verkeerd gebruikt (geneesmiddelinteracties), bijwerkingen. De huisarts kan een verkeerde diagnose maken door beperkte middelen en tijd. Bij een verkeerde diagnose van veroorzaker kan een verkeerd antibioticum voorgeschreven worden. Daarnaast vragen patiënten soms om een antibioticum. Ook is therapietrouw en verkeerd innemen een probleem. Dit alles kan leiden tot resistente bacteriën. Het is daarom heel belangrijk dat in de 1^e lijn goede zorg omtrent infecties gegeven worden, omdat dit kan leiden tot een ziekenhuisopname. Ook is er een trend te zien waarbij HA het voorschrijf gedrag niet veranderen.

Resistentie verschilt regionaal in Nederland, maar ook binnen Europa zijn veel verschillen. Dit wordt vooral beïnvloedt door voorschrijfgedrag. Dit is ook een gevaar voor Nederland, omdat door migratie resistente bacteriën meegenomen worden. Het voorkomen van resistentie kan direct en indirect. Direct door de patiënt en huisarts beter in te lichten en strengere afspraken te maken. Indirect door beleidsmatige veranderingen, zoals trends in gebruik en resistentie volgen en stoppen met antibioticumgebruik in de veeteelt. Er is aangetoond dat er een 1:1 relatie is tussen het gebruik van antibiotica in de veeteelt en de mate van resistente bacteriën in infecties in mensen.

Een ziekenhuisinfectie is een infectie dat is opgelopen in het ziekenhuis, onafhankelijk van de duur van opname, en er is een relatie met medisch handelen en de verleende zorg. Ziekenhuisinfecties leiden tot een verhoogde morbiditeit, verlengde opname duur (gem. 4 dagen) en leidt tot hoge kosten (210-337 miljoen euro). Er is in het ziekenhuis een actief beleid nodig om deze infecties te voorkomen:

- Hygiëne en desinfectie (postoperatieve wondinfecties en lijninfecties)
- Infectiepreventie richtlijnen (blote armen, geen sieraden, etc.)
- Training en auditing van personeel
- Antibioticaprofylaxe
- Inkoopbeleid katheters (kwaliteit = verminderde risico infectie)

Met deze maatregelen zijn in 5 jaar tijd de incidentie en prevalentie gedaald. De meest voorkomende infecties zijn postoperatieve wondinfecties, beademingspneumonie, lijnsepsis, urineweginfectie door katheter en complexe infecties.

Prevalentie; aantal mensen die er op dit moment aan lijden

Incidentie; aantal nieuwe gevallen in een bepaald tijdvak

Postoperatieve wondinfecties

Door het opensnijden van de huid verliest het lichaam aan belangrijke barrière tegen infecties. De verwekkers van deze infecties zijn huidcommenalen, zoals *S. aureus*. De belangrijkste oorzaken zijn:

- Toestand operatiegebied (vieze/schone delen van het lichaam)
- Luchtbehandeling in de OK (er is wel overdruk in de OK)
- Hygiënemaatregelen: kledingvoorschriften, deurbewegingen, desinfectie
 - Deurbewegingen zorgen voor verplaatsing van lucht en daarmee ook deeltjes.
- Aanwezig in OK (zo min mogelijk, mensen verspreiden de meeste bacteriën)
- Niet volgen van protocol antibioticumprofylaxe

Behandelen POWI

Profylaxe wordt gebruikt als het risico 5-15% is op een POWI, wat betekent dat de operatie bij een besmet gebied is. Bij een hoog risico (>20%) vindt behandeling plaats. **Cefazoline** (1^e generatie cefalosporine) wordt gebruikt als profylaxe van POWI. Bij ingrepen onder het diafragma en gynaecologische ingrepen wordt **metronidazol** toegevoegd. Cefazoline heeft een voldoende lange halfwaardetijd (1,5-2,5 uur). Wanneer de ingreep langer dan 4 uur duurt, moet er een herhaalde gift gegeven worden. Middelen die als profylaxe gebruikt worden, worden vaak niet gebruikt in de therapie van infecties.

Beademingspneumonie

Dit wordt veroorzaakt door *Enterobacteriaceae* die vanuit de darmen omhoog komen en via de beademingsset in de longen terecht komen. Dit kan voorkomen worden met SDD (selectieve darmdecontaminatie), waarbij

potentiële pathogene aerobe micro-organismen worden bestreden. Dit wordt gedaan met lokale antibiotica (orofarynx, neussonde, rectaal/vaginaal). Er kan een orale pasta gegeven worden met **amfotericine B**, **polymyxine E** en **tobramycine** of een suspensie gegeven worden met deze middelen. Deze middelen worden in de darmen niet opgenomen en werken dus lokaal. Voor lokale therapie in de darmen is het belangrijk dat er peristaltiek is (rivastigmine).

Peniciline bij behandeling. Je kan dit omdraaien, maar houd profylaxe en behandeling gescheiden.

Lijnepsis

Sepsis is een bacteriële infectie in de systemische omloop. Dit kan veroorzaakt worden door infectie via een centrale lijn die in de grote ader uitmond. Doordat de lijn aangeprikt wordt bij de huid, is er een risico op infectie met huidcommensaal. Het aanhechten van bacteriën aan de katheter of het inbrengen onder niet-aseptische omstandigheden kunnen problemen zijn.

Een PICC-lijn is een lijn die perifeer oogt, maar wel in de centrale omloop uitmond (Peripherally Inserted Central Catheter). Hyperosmotische vloeistoffen of irriterende middelen moeten centraal ingebracht worden. Daarnaast kan een infectie ontstaan door het kathetermateriaal en aanhechting van pathogenen. De coating van de katheter moet van goede kwaliteit zijn om aanhechting te voorkomen en daarnaast mogen er geen onregelmatigheden in zitten. Bacteriën kunnen een slijmlaag aanbrengen en daarmee een biofilm creëren, waarin bacteriën goed groeien. Tot slot moet alles wat via het infuus ingebracht wordt onder aseptische omstandigheden bereidt zijn.

Urineweginfectie

UWI kan ook veroorzaakt worden door een verblijfskatheter. Normaal stroomt alles vanuit de blaas naar buiten en komt er daardoor niets naar binnen. Met een katheter wordt deze barrière verbroken. De katheter moet daarom gedesinfecteerd worden, voordat deze wordt ingebracht om infectie te voorkomen. Daarnaast wordt de katheter met een ballonnetje in de blaas op zijn plek gehouden, wat ook een aanhechtingsplek voor pathogenen is. De aanwezigheid van bacteriën (*Proteus*, *Klebsiella* en *Pseudomonas*) kan leiden tot ammonia vorming, waardoor de pH stijgt. Dit leidt tot neerslag van mineralen, zoals calcium, waardoor er stenen ontstaan. Dit leidt tot obstructie van de katheter, wat ook weer een aangrijpingspunt is voor bacteriën om te groeien.

Complexe infecties

Dit zijn bacteriën die resistent geworden zijn: (ESKAPE)

- VRE: Vancomycine-resistente *Enterococcus faecium*
- MRSA: Methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*
- ESBL-producerende *Escherichia coli* en carbapenemase-hydrolyserende betalactamase-producerende *Klebsiella* spp. (ESBL = extended-spectrum betalactamase)
- MDR *Acinetobacter baumannii*
- MDR *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter* spp.
- NDM-1: New Delhi Metallo-beta-lactamase-1 → grootste probleem! Is resistent tegen beta-lactam en van oorsprong voor de meeste ziekenhuisinfecties.

De behandeling van complexe ziekenhuisinfecties wordt gedaan met een combinatie van dure, soms ook toxische, middelen. Patiënten moeten langer behandeld worden dan bij andere infecties en kunnen alleen in het ziekenhuis behandeld worden. Deze infecties zijn moeilijk te bestrijden en patiënten worden altijd in quarantaine gezet om besmetting van andere patiënten en personeel te voorkomen. Vaak vindt er bij deze patiënten ook een interventie plaats, zoals beademing, hartbewaking, chirurgie, etc.

Het lichaam kent verschillende natuurlijk barrières:

- Maagdarmkanaal (zure pH maag, lokale flora en antilichamen, peristaltische beweging)
- Urinewegen (uitplassen, hypertone milieu, complexvorming mucoproteïne met bacteriën)
 - Mannen: lengte van de plasbuis is een barrière
 - Vrouwen: de zure pH van de vagina is een barrière
- Huid
- Slijmvliezen (lysozymen, IgG/IgA)
- Luchtwegen (hoesten en niezen, trilhaarepitheel voert stoffen naar buiten, alveolaire macrofagen)

Patiënten die in het ziekenhuis worden behandeld voor infecties zijn vaak zieker dan patiënten die thuis behandeld wordt, wat ook invloed heeft op de behandeling. Patiënten met complexe infecties moeten in het ziekenhuis behandeld worden, omdat zij goed gecontroleerd moeten worden. Er kunnen daarnaast complicaties optreden, zoals destructie van longweefsel bij pneumonie of hersenabscessen bij meningitis. Ook kan de ziekte-toestand van de patiënt verergeren (deregulatie comorbiditeit). Vaak is er bij deze patiënten al een

deregulatie van de barrière of het immuunsysteem. Bij aandoeningen waar sprake is van een verminderd immuunsysteem (aids, oncologie) kunnen geen bacteriostatische middelen worden gebruikt, omdat het immuunsysteem deze bacterie niet kan verwijderen. Daarnaast zijn veel medische handelingen ingesteld op het breken van de barrière (puncties, aanbrengen van infuus, bloed afnemen, beademing, aanleggen katheter). Bepaalde behandelingen zorgen ook voor schade aan deze barrières: chemotherapie en bestraling (beschadiging maagdarmkanaal en huid, beschadiging immuunsysteem (beenmergsuppressie)), corticosteroiden, splenectomie (milt is een filter van lichaamsvreemde cellen en oude erythrocyten).

Parenterale toediening

Infuusbereidingen horen onder de 'High risk medication'. Antibiotica hebben een beperkte houdbaarheid van maximaal 24 uur, maar sommige middelen nog korter. Hoog-osmotische en irriterende middelen kunnen alleen centraal ingebracht worden, net zoals grote volumina.

Verwekkers

De verwekkers van infecties verschillen tussen de 1^e en 2^e lijn. Dit heeft o.a. te maken met resistentie. Bacteriën die resistent worden voor een antibioticum zijn moeilijker te bestrijden en er zijn dan andere antibiotica nodig. Middelen die dan niet meer werkzaam zijn, zijn feneticilline (hogere luchtweginfecties), nitrofurantoin (UWI), norfloxacin, trimethoprim (UWI), amoxicilline (LWI), claritromycine. Daarnaast is er vaak sprake van mengflora door verschillende infectielocaties.

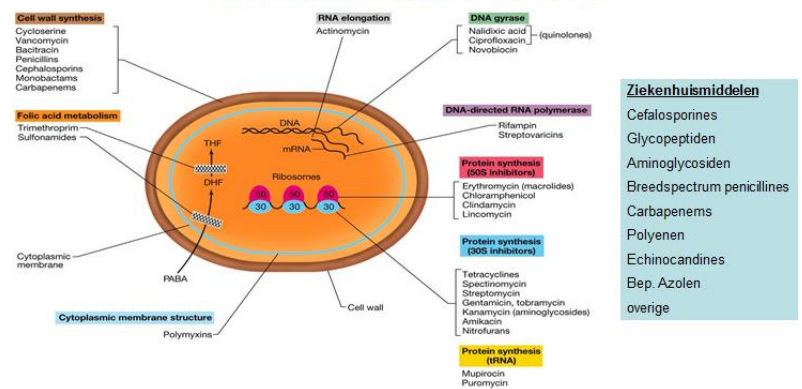
In de 1^e lijn is de mate van diagnostiek beperkt. Huisartsen hebben spreekuren van 10 minuten en moeten in die tijd het ziektebeeld uitvragen en eventueel tests doen. In het ziekenhuis zijn uitgebreide klinisch chemische tests mogelijk, verschillende soorten kweken (ook schimmels, gisten en virussen) en beeldvorming. Een pneumonie is bijvoorbeeld te zien op een röntgenfoto.

Middelen antibiotica

In het ziekenhuis worden de volgende middelen gebruikt:

- **Cefalosporines**
 - Cefazoline: celwand synthese
- **Glycopeptiden**
 - Vancomycine: celwand synthese
- **Aminoglycosiden**
 - Tobramycine, gentamicine: proteïne synthese (30S) remmers
- **Breedspectrum penicillines**
 - Amoxicilline: celwand synthese
- **Carbapenems**
 - Meropenem: celwand synthese
- **Middelen antimycotica**
- **Polynen**
 - Amfotericine B: bindt aan sterolen in het celmembraan, wat leidt tot schade en lekkage van de cel. Daarnaast ROS
 - Nystatine
- **Echinocandines**
 - Caspofungin, micafungin: remt de vorming van beta-1,3-glucaan, waardoor schade aan de celwand ontstaat. Als compensatie reactie wordt er meer chitine gevormd, wat de functionaliteit van de celwand verandert en er celtoxiciteit plaatsvindt.
- **Azolen/chemotherapeutica**
 - Imidazolen: ketoconazol, miconazol
 - Triazolen: fluconazol, itraconazol, voriconazol
 - Voriconazol: remt enzym ERG11, waardoor de vorming van ergosterolen geblokkeerd wordt en er accumulatie van lanosterol is. Leidt tot ernstige celtoxiciteit

Ziekenhuisinfecties: MOA AB



Luchtweginfecties

Pneumonie is een ontsteking van de onderste luchtwegen. Er zijn twee soorten:

Community acquired pneumonia (CAP)

Thuis opgelopen!

Risicofactoren: verminderde longfunctie door COPD, CF, roken, verstoorde reflexen en spasmen. Ook immuundeficiënties (algemeen voor infecties), hartfalen, levercirrose, DM, recente operatie en trauma. Virale infecties zijn ook een risicofactor, omdat die de weerstand doen verlagen en opportunisten kunnen groeien (superinfectie).

Symptomen: hoesten, geel-groen sputum, koorts en koude rillingen, kortademigheid, scherpe stekende pijn op de borst bij inademen, malaise (hoofdpijn, vermoeidheid, misselijkheid). Bij ouderen kan bij infecties een delier ontstaan.

Diagnostiek: lichamelijk onderzoek (anamnese, temperatuur, adem-/hartfrequentie, bloeddruk, longgeluiden, percussie), bloedchemie (leukocyten, CRP, Na/K, creatinine), bloedgasmeting, X-thorax, kweken (bloed, sputum, bronchoalveolaire lavage).

Pneumonia Severity Index (PSI): risicoclassificatie van de ziekte. Er zijn vijf klassen, waarbij de 1^e klasse geen risico is. Klasse 2 en 3 zijn matig gevaarlijk (0,6/0,9% sterftekans), maar bij klasse 4 is dit al 9,3% en bij klasse 5 27%. Bij klasse 5 moet de patiënt opgenomen worden op de IC, klasse 3 en 4 worden behandeld op een verpleegafdeling en de rest thuis.

Verwekkers: lichte en matige pneumonie *S. pneumoniae*, *H. influenza*, *M. pneumoniae*, *Legionella*. *M. pneumoniae* en *Legionella* geven atypische pneumonie. Deze bacteriën hebben geen celwand en penicillines werken dan niet. Behandelen met doxycycline. Ernstige pneumonie wordt veroorzaakt door *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Legionella* en *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*).

Behandeling van Community acquired pneumonia

Er wordt meteen gestart met een antibioticum en na de kweek wordt er geswitcht wanneer nodig. Dit voorkomt resistentie. Wanneer mogelijk wordt de iv behandeling omgezet naar oraal. Dit is prettiger voor de patiënt, goedkoper en geen kans op fouten met infusie. Bij atypische verwekkers is de behandelduur langer (12-21 dagen, normaal 10-14 dagen). Dit komt doordat atypische verwekkers lastiger zijn te bestrijden. De celwand is het meest gebruikte doelwit van antibiotica, maar dat hebben deze verwekkers juist niet.

Categorie 1 (PSI 1-2): monotherapie met **axomicilline of doxycycline**. Bij starten met amoxicilline en geen effect, overgaan op doxycycline of macrolide

Categorie 2 (PSI 3-4): amoxicilline iv of penicilline iv. Bij *Legionella* behandelen met levofloxacin of moxifloxacin

Categorie 3 (PSI 5, geen IC): starten met 2^e/3^e generatie cefalosporine. Bij *Legionella* levofloxacin of moxifloxacin, anders doorgaan met cefalosporine

Categorie 4 (IC): starten met **moxifloxacin of 2^e/3^e generatie cefalosporine + ciprofloxacin**. Bij *Legionella* levofloxacin of moxifloxacin.

Hospital acquired pneumonia (HAP)

In het ziekenhuis opgelopen door medisch handelen

Behandeling van Hospital acquired pneumonia (SWAB site, niet slides)

- Piperacilline/tazobactam iv
 - Ceftriaxon iv
 - Cefuroxim iv + aminoglycoside iv
 - Bij *Pseudomonas* infectie: ceftazidim iv + tobramycine iv. Ceftazidim op geleide van MIC
- Ventilator acquired pneumonia (VAP)
- 48 ur na endotracheale intubatie en beademing en niet aanwezig op moment van opname.
- **Behandeling:**
 - Ceftriaxon iv + metronidazol iv
 - Cefuroxim iv + metronidazol iv + aminoglycoside iv
 - Niet langer dan 8 dagen
- ➔ De drie soorten verschillen in verwekkers, virulentie (mate van ziek maken van de bacterie) en klinische toestand van de patiënt.

Infectieuze endocarditis

Endocarditis is een ontsteking aan de binnenlaag van het hart (endocardium). Vooral de hartkleppen (native en prothetisch) en pezen bij de kleppen zijn een plek waar bacteriën kunnen nestelen. Het kan aan beide kanten van het hart voorkomen. Een pacemaker kan ook endocarditis veroorzaken, omdat het ook lichaamsvreemd is.

Risicofactoren voor endocarditis zijn afwezigheid van directe immuunrespons bij hartkleppen door beperkte doorbloeding of schade, medische of mondheelkundige ingrepen (bacteriën vanuit de mond naar de bloedbaan), colorectaal kanker, UWI, reumatische hartziekten, kunstkleppen, hartafwijkingen en ritmestoornissen, drugsgebruikers (geïnfecteerde naalden) en immuun-gecompromitteerde patiënten (kanker, medicatie, diabetes, alcoholverslaving, HIV).

De symptomen van endocarditis zijn erg vaag:

- Koorts, malaise, inspanningsvermoeidheid, hoesten, gewichtsverlies, gewrichts- en spierpijn, nachtelijk zweten, rillingen, bloedarmoede, vergrote milt, vervorming van tenen en vingers.
- Veranderende hartgeluiden, embolie in hersenen en vingers, bloedingen, bloedende lesies, glomerulonefritis

De verwekkers zijn (deels) afhankelijk van de plek van de infectie en de oorzaak:

Patiënt	Locatie	Verwekkers
Native hartklep, geen iv drugs	Links	Vergroenende streptokok (60%), <i>S. aureus</i> (20%), enterokok (10%)
Patiënt >60 jaar, na zwangerschap of abortus		<i>S. bovis</i> (10%)
Iv drugsgebruikers	Rechts	<i>S. aureus</i> (66%)
Vroege kunstklep (<2-3 mnd na operatie)		Contaminatie/liijninfectie: <i>S. epidermidis</i> , minder <i>S. aureus</i>
Late kunstklep (>2-3 mnd na operatie)	Links	Zie native klep

S. aureus is een opportunist die toeslaat na huidincisie (OK, prikken). *Vergroenende streptokok* is een commensaal uit de mond/keelholte en slaat toe bij mondheelkundige operaties. *Enterokokken* komen uit het maagdarmkanaal of bij een obstructie van de urinewegen. *S. bovis* is een commensaal in de darmflora en komt naar buiten bij maligniteiten en metastasen. *Pseudomonas* is een waterbacterie en komt voor bij gecontamineerd water (ook bij drugs gebruikers).

Behandeling van infectieuze endocarditis

Doordat het endocardium moeilijk te penetreren is met antibiotica, moet er lang en hoog gedoseerd worden. **Bij een lage virulentie (<0,1 µg MIC)**

- Benzylpenicilline iv voor 4 weken
- Benzylpenicilline iv voor 4 weken + gentamicine iv voor 2 weken

OF

- Cefalotine iv voor 4 weken bij penicilline allergie
- Ceftriaxon iv voor 4 weken bij penicilline allergie
- Vancomycine iv voor 4 weken bij penicilline allergie

Bij een kunstklep wordt langer behandeld, omdat deze infecties vaak hardnekkiger zijn

- Benzylpenicilline iv voor 6 weken en gentamicine iv. voor 2 weken
- Cefalotine iv voor 6 weken en gentamicine iv voor 2 weken bij penicilline allergie

Bij een hoge virulentie (0,1-0,5 µg MIC) wordt altijd een combinatie gebruikt:

- Benzylpenicilline iv voor 4 weken + gentamicine iv voor 2 weken
- Benzylpenicilline vervangen met cefalotine, ceftriaxon of vancomycine bij penicilline allergie

Gecompliceerde urineweginfecties

De urinewegen kent verschillende mechanismen van een natuurlijke barrières. Urine is antiseptisch, vloeit één kant op → naar buiten. Prostaat scheidt anti-infectieuze stoffen uit en de blaaswand bevat immuunsysteemcomponenten. De vagina heeft een zure pH door lactobacilli en H₂O₂ vorming.

Verwekkers: uropathogene bacteriën komen oorspronkelijk uit de darmen en is meestal *E. coli*. Andere veelvoorkomende verwekkers zijn *K. pneumoniae* en *P. mirabilis*. Een blaasontsteking (cystitis) bij niet-zwangere gezonde vrouwen is een ongecompliceerde urineweginfectie. Alle overige infecties zijn gecompliceerd:

- Cystitis bij kinderen, mannen en zwangere vrouwen
- Ontsteking van de urineleider (ureteritis)
- Ontsteking van de urinebuis (urethritis)
- Ontsteking van de nierbekken (pyelitis)
- Ontsteking van het nierweefsel (pyelonefritis)
- Ontsteking van de prostaat (prostatitis)

Bij gecompliceerde UWI is er een groter risico op complicaties en falen van de therapie. Bij gecompliceerde UWI is er sprake van anatomische of functionele afwijkingen, zoals een vergrootte prostaat, stenen, obstructie, katheter of neurogene blaas (slecht-functionerende blaas door zenuw schade), metabole of hormonale veranderingen (zwangerschap, diabetes), immuundeficiëntie (niertransplantatie, neutropenie, HIV) en bij mannen is het altijd een gecompliceerde UWI. Mannen hebben namelijk een langere afstand van de blaas naar buiten en hebben daardoor al een betere barrière dan vrouwen.

Gecompliceerde UWI geeft vaak meer symptomen, zoals pijn in de flanken, koorts of pijnlijke prostaat. Deze symptomen komen niet voor bij een ongecompliceerde UWI, maar als deze symptomen niet voorkomen, wil dat niet automatisch zeggen dat de patiënt geen gecompliceerde UWI heeft.

Diagnostiek: bij ongecompliceerde UWI kan een simpele urinetest gedaan worden. Bij andere gevallen van UWI kan er een kweek gedaan worden. Bij ernstige terugkerende ontstekingen, structurele afwijkingen van de urinewegen, obstructie of abscessen en incomplete blaaslediging kunnen er extra beeldvormende technieken toegepast worden of een bloedkweek genomen worden.

Er is veel resistentie van verwekkers van UWI. Trimethoprim en fosfomycine worden helemaal niet gegeven in de (poli-)klinische behandeling. Nitrofurantoïne heeft ook in de (poli-)kliniek weinig resistentie.

Behandeling van ongecompliceerde UWI:

- 1^e keus: nitrofurantoïne 5 dagen
- 2^e keus: fosfomycine eenmalig
- 3^e keus: trimethoprim 3 dagen (niet met methotrexaat!)

Behandeling gecompliceerde UWI:

- Cystitis bij zwangere vrouwen
 - 1^e keus: nitrofurantoïne 5 dagen (niet vlak voor bevalling!)
 - 2^e keus: amoxicilline + clavulaanzuur 5 dagen
- Cystitis bij diabetes mellitus en mannen
 - Nitrofurantoïne 7 dagen
- Prostatitis
 - 1^e keus: ciprofloxacin of ofloxacin 28 dagen
 - 2^e keus: cotrimoxazol 28 dagen
- Pyelonefritis
 - Amoxicilline iv 10-14 dagen + aminoglycoside iv
 - Cefuroxim iv 10-14 dagen + aminoglycoside iv
 - Ceftriaxon iv of cefotaxim iv 10-14 dagen bij penicilline allergie en zwangere vrouwen
 - Ciprofloxacin oraal 10-14 dagen bij anafylaxie voor beta-lactam antibiotica
 - Ongecompliceerde pyelonefritis bij vrouwen is 7 dagen behandelen
 - Bij hoge resistentie (>10%) niet voorschrijven
- UWI door katheter
 - Amoxicilline + clavulaanzuur iv + aminoglycoside iv
 - Ceftriaxon iv + aminoglycoside iv
 - Cefotaxim iv + aminoglycoside iv
 - Bij systemische symptomen >10 dagen katheter
 - Vrouwen zonder systemische verschijnselen 5 dagen
 - Mannen altijd 14 dagen behandelen
 - Katheter verwisselen!
- UWI door cystenier
 - Ciprofloxacin iv of oraal voor 4-6 weken

Tropische infecties

Malaria

Malaria is een infectie die wordt overgedragen door de vrouwelijke *Anopheles* mug, waarvan zo'n 30-40 soorten vector zijn voor malaria. Om malaria te ontwikkelen zijn mug, gastheer en parasiet nodig. De helft van de wereldbevolking woont in gebieden waar malaria voorkomt. Vooral Sub-Sahara komt veel malaria voor, maar ook in midden en zuid Amerika en midden en zuidoost Azië. Dit zijn gebieden met een klimaat waar het niet te veel en niet te weinig regent. De mug is volwassen na 9-21 dagen en dit is dan ook de groeicyclus van de malariaparasiet bij 25 graden Celsius. De mug is actief bij schemering en 's nachts.

De malaria parasiet gebruikt de rode bloedcellen in het lichaam om zich in te nestelen. Bij genetische afwijkingen van de rode bloedcellen kan de parasiet minder goed overleven. Mensen met Sikkcelanemie hebben vervorming van de rode bloedcellen, waardoor parasieten minder goed kunnen innestelen. De prevalentie van de ziekte komt in Afrika voor 25% voor. Dit geldt ook voor Thalassemie en G6PD-deficiëntie.

Mensen die veel blootgesteld zijn aan malaria kunnen semi-immuun worden voor de ziekte. Er is wel sprake van infectie, maar er ontstaan geen symptomen en er is een verlaagde kans op gecompliceerde malaria. Pasgeborenen zijn 6 maanden immuun door de antilichamen die zij van de moeder krijgen. Bij herhaalde aanvallen ontstaat er semi-immuniteit. Dit betekent dat de ziekte heel actief moet zijn in het gebied. Dit is in bijvoorbeeld Zuid-Amerika niet het geval en de inwoners worden dan niet semi-immuun en zijn net zo vatbaar voor de ziekte als andere mensen. Het wordt semi-immuniteit genoemd, omdat mensen die naar een gebied gaan waar ze niet blootgesteld worden, de immuniteit weer verliezen.

Risicofactoren: Jonge kinderen en zwangere vrouwen hebben een hoger risico op de ziekte door verminderde weerstand. Daarnaast is het gedrag van mensen belangrijk: huis, klamboe, kennis, traditionele geneeskrachten, stilstaand water, 's nachts leven (mug actief), veehouderij, reislust/migratie.

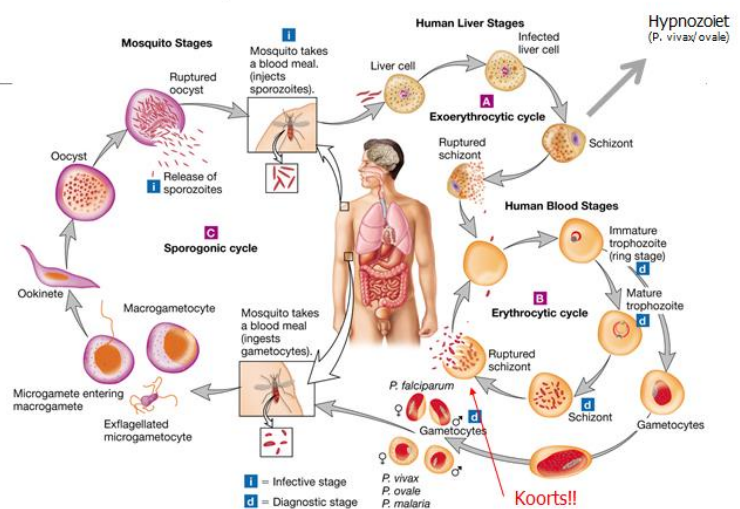
Vormen:

Verwekker	Ziektebeeld	Koorstbeloop
<i>Plasmodium falciparum</i>	M. Tropica	Grillig. Ernstige vorm
<i>P. vivax</i>	M. tertiana	Dededaags koorts (aanval elke 48 uur). Niet dodelijk behalve bij co-morbiditeiten en ouderen.
<i>P. Ovale</i>	M. tertiana	Dededaags koorts (aanval elke 48 uur). Niet dodelijk behalve bij co-morbiditeiten en ouderen.
<i>P. malariae</i>	M. quartana	Vierdedaags koorts (aanval elke 72 uur)

De parasitaire cyclus kent drie cycli:

1. **Exoerythrocytische cyclus:** de parasiet infecteert een levercel met sporozoïeten waarin de parasiet uitgroeit tot een schizont. Hierin groeien merozoïeten die uiteindelijk erythrocyten kunnen infecteren. Bij *P. ovale* en *P. vivax* groeien hierin ook hypnozoïeten: parasieten die zich in het weefsel nestelen en later kunnen uitbreken tot malaria.
2. **Erythrocytische cyclus:** de merozoïeten infecteren een erythrocyt en wordt een onvolgroeid trofozoïet. Deze kunnen gevormd worden tot schizont en de cyclus onderhouden. Een ander deel groeit uit tot volgroeid trofozoïet en wordt een gametocyt, wat leidt tot koorts. De gametocyten worden opgenomen door de mug.
3. **Sporogonische cyclus:** dit is de cyclus die in de mug plaatsvindt. De gametocyt groeit in de mug tot macrogametocyt en uiteindelijk zo oocyst waarin sporozoïeten gevormd worden en uit de cel breken. Wanneer ze vrij in de mug voorkomen, kan de mug malaria overbrengen.

Parasitaire cyclus¹



Het verschil in het koortsbeloop wordt veroorzaakt door de verwekker. *P. falciparum* kan alle erythrocyten infecteren, terwijl *P. vivax* en *P. ovale* alleen de jonge erythrocyten kunnen infecteren en volgt dus de cyclus van

de erythrocyten. De koorts ontstaat door de het kapot gaan van de erythrocyten. Doordat *P. falciparum* alle erythrocyten infecteert is het ziektebeloop ook veel ernstiger. De incubatietijd na infectie via de mug is 10-14 dagen. Bij *P. falciparum* kan dit al 7 dagen zijn en *P. malariae* zelfs enkele weken. Door profylaxe kan er sprake zijn van uitstel van de ziekte of door hypnozoïeten.

Symptomen van ongecompliceerde malaria zijn:

- Centraal: hoofdpijn
- Systemisch: koorts door hemolyse
- Rugpijn
- Spierpijn en vermoeidheid
- Rillingen en zweten
- Droge hoest
- Splenomegalie door verhoogde afbraak van erythrocyten
- Misselijkheid en braken

Doordat de erythrocyten kapot gemaakt worden ontstaat er anemie. De kapotte erythrocyten worden door de milt opgeruimd, waarbij deze kan worden vergroot. Door de hemolyse ontstaan de koortsaanvallen. Ook de trombocyten kunnen geïnfecteerd en kapotgemaakt worden, waardoor een trombocytopenie ontstaat. De erythrocyten kunnen ophopen en embolie veroorzaken, waarbij vaatocclusie ontstaat. Daarnaast kan verzuring (lactatacidose) en occlusie van organen voorkomen, waarbij weefselhypoxie ontstaat. Weefselhypoxie is de grootste oorzaak van mortaliteit.

Een aanval bestaat uit drie fasen die steeds terugkeren:

1. Cold stage: spierstijfheid, gedurende 20-60 minuten
 2. Hot stage: hele hoge koorts (40-41,7 graden Celsius) voor 3-8 uur
 3. Wet stage: excessief zweten
- ➔ Deze fasen zorgen uitputting van de patiënt!

Bij ernstige malaria ontstaat cerebrale malaria (abnormaal gedrag, convulsies, coma), ernstige anemie, acute respiratoire distress syndrome, trombocytopenie, hypotensie, acuut nierfalen, hyperparasitemie (verdikt bloed), metabole acidose en hypoglycemie. Uiteindelijk leiden deze complicaties tot overlijden.

Een dikke-druppelpreparaat wordt gebruikt om de cellen te bekijken en het percentage besmette erythrocyten te bepalen. Het is een ingedikte uitstrijk van het bloed en wordt gedroogd aan de lucht. Er wordt gekeken of Plasmodium aanwezig is en zo ja, welke vorm. Het percentage besmette erythrocyten is geassocieerd met symptomen.

Behandeling van Malaria

Niet medicamenteus: door het aanpassen van gedrag:

- Geen avond- en nachtwandelingen
- Klamboe en bedekkende kleding
- DEET 30-50% op de onbedekte huid
 - Contra-indicatie: kinderen < 2 jaar en zwangere vrouwen in het 1^e trimester

Middelen die gebruikt worden als profylaxe zijn:

- Chloroquine (Nivaquine)
- Mefloquine (Lariam)
- Proguanil + atovaquon (Malarone)
 - Atovaquon mag niet bij zwangerschap

De keuze van het profylaxe is afhankelijk van de reis. Het gebied waar de reis heen gaat, de verblijfsduur (>2 dagen), de tijd van het jaar en comorbiditeiten of contra-indicaties. Er ontstaat echter steeds meer resistentie tegen de antibiotica, waar in de profylaxe ook rekening mee gehouden moet worden. **Proguanil** kan gebruikt worden in gebieden waar geen resistente stammen zijn aangetroffen. Mocht er een beperkt aantal resistente stammen zijn, dan wordt **proguanil gecombineerd met chloroquine**. Bij het frequent voorkomen van resistente stammen wordt **mefloquine of atovaquon+proguanil** (<4 weken) gebruikt.

De profylaxe moet gestart worden, voordat het gebied bereikt wordt, omdat er adequate plasma spiegels moeten zijn. Mefloquine heeft een lange halfwaardetijd en moet daarom al voor vertrek genomen worden. Daarnaast kent het ernstige bijwerkingen die dan al voor vertrek aan het licht kunnen komen, zodat eventueel nog veranderd kan worden van middel. Vaak moet bij terugkomst nog enige tijd gebruikt worden, omdat er een incubatietijd is. Bij chloroquine, mefloquine, proguanil en doxycycline moet voor 4 weken nog gebruikt worden

en bij Malarone nog 7 dagen. De therapietrouw bij profylaxe is slecht (25-50%), ook vanwege de slechte verhalen over bijwerkingen.

Behandeling van Malaria

In plaats van profylaxe kunnen reizigers ook een noodbehandeling ontvangen. Pas bij het optreden van symptomen kunnen de middelen genomen worden. Daarnaast kan een noodbehandeling ook naast de profylaxe meegegeven worden, bijvoorbeeld in gebieden waar veel resistentie is. De middelen voor de profylaxe en noodbehandeling moeten verschillen! Bijvoorbeeld Mefloquine als profylaxe en Atovaquon/proguanil als noodbehandeling of andersom.

Middelen bij de behandeling zijn:

- **Artemisinine** preparaten
 - Worden verkregen uit zomeralsem. Ze zorgen voor radicaalvorming, waardoor alkylering van parasitaire eiwitten plaatsvindt en de parasiet gedood wordt.
 - **Artemether+lumefantrine** oraal bij acute ongecompliceerde malaria door *P. falciparum*
 - **Artenimol+piperaquine** oraal bij ongecompliceerde malaria door *P. falciparum*
 - **Artesunaat** iv is niet geregistreerd in Nederland
 - **Artemotil im** bij ernstige malaria door *P. falciparum*.
 - Parenterale toediening heeft de voorkeur bij malaria met braken, maar is in Nederland alleen geregistreerd bij gecompliceerde malaria
- Atovaquon/proguanil
- Mefloquine
- Kinine; weinig resistentie, veel bijwerkingen
- Chloroquine
 - Wordt niet gebruikt bij malaria tropica, omdat er veel resistentie is. Direct uitgaan van ergste vorm, omdat er geen tijd is voor het rouleren van middelen.
- Doxycycline
- Clindamycine
- Primaquine

De keuze van de middelen is afhankelijk van de aard en de ernst van de infectie en verschilt ook tussen klinieken.

Behandeling van niet-ernstige malaria tropica

Niet-ernstige malaria tropica heeft een parasitemie index <2% en geen delingsvormen. Er is geen sprake van complicaties en de patiënt braakt niet.

1. **Artemether + lumefantrine**
2. **Atovaquon + proguanil**
3. **Mefloquine**
4. **Kinine + doxycycline of clindamycine**

- Doxycycline is gecontra-indiceerd bij kinderen en zwangere vrouwen!

Bij zwangere vrouwen wordt in het 1^e trimester kinine iv + clindamycine gegeven en in het 2^e en 3^e trimester artemether + lumefantrine.

Behandeling van ernstige malaria tropica

Ernstige malaria tropica wordt gekenmerkt door een parasitemie index van >5% of <5%, maar met delingsvormen of complicaties. Brakende patiënten moeten ook behandeld worden met parenterale toediening.

1. **Artesunaat iv**
2. Zo spoedig mogelijk over op orale therapie

Bij zwangere vrouwen wordt kinine iv gegeven met een oplaaddosis.

Behandeling van malaria tertiana en quartana

1. Chloroquine oraal
2. Mefloquine oraal

Bij malaria tertiana komen hypnozoïeten voor die pas later tot uiting kunnen komen. Daarom is altijd een nabehandeling met **primaquine oraal** nodig. Dit is niet nodig bij malaria quartana.

Infectieuze diarree

Inleiding

Veel reizigers krijgen last van diarree, maar pas bij aanhoudende diarree (>2 weken) is de kans groot dat het veroorzaakt wordt door een parasiet. Nosocomiale diarree is zeer ernstige diarree dat altijd in het ziekenhuis behandeld moet worden. Overige diarree hoeft niet altijd behandeld te worden. Als de patiënt niet ernstig ziek is, wordt er geen antibioticum gebruikt. Bij aanhoudende koorts, dysenterie en immuungecompromiteerden wordt wel antibioticum voorgeschreven.

- **Azitromycine oraal.** Het kan 3 dagen gebruikt worden door de accumulatie van het middel in de cellen. Langer gebruiken heeft ook geen zin, omdat de therapeutische spiegels dan al bereikt zijn en het blijft 7 dagen in het bloed aanwezig.
- **Erytromycine + ciprofloxacin iv**, wanneer oraal niet verdragen wordt. Erytromycine grijpt ook aan op de chemo-trigger zone en remt op deze manier braken.
- **Azitromycine oraal en ciprofloxacin** oraal kunnen als profylaxe meegegeven worden. In Zuidoost Azië komt veel resistentie tegen ciprofloxacin voor, waardoor daar altijd azitromycine meegegeven wordt. Profylaxe wordt gegeven bij patiënten met risicofactoren voor complicaties, zoals Crohn, afweerstoornissen en hemodynamische complicaties, en bij reizigers die minder mobiel zijn of topsporters.

Loperamide mag nooit gegeven worden bij ernstige diarree! De infectie wordt dan juist binnen gehouden en kan leiden tot perforatie van de darm. Bij bloed in de diarree is er een risico op een systemische infectie.

Verwekkers van diarree

De verwekkers van reizigersdiarree zijn darmbacteriën of bacteriën die via voeding/vervuild water of dieren overgedragen kan worden: *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Giardia lamblia* (= giardiasis van parasieten)

Entamoeba histolytica = amoebiasis

Besmetting via voeding, water en feces.

Diagnostiek: via cysten in ontlasting, serologie (antilichamen tegen de parasiet) en kliniek

De parasiet wordt ingenomen via cyste. Uit elke cyste worden 8 trofozoïeten gevormd. Deze migreren naar de dikke darm, waar een deel kan leiden tot een invasieve infectie en een deel via de feces uitgescheiden wordt.

Symptomen: dysenterie, extra-intestinale verschijnselen, enkele weken van buikpijn en krampen, gewichtsverlies en waterige of bloederige (invasieve) ontlasting.

Het kan leiden tot necrotiserende colitis (hoge mortaliteit!), toxisch megacolon (zeldzaam) en perianale ulceraties met fistervorming.

Behandeling van niet-

Bij niet-invasieve amoebiasis wordt er behandeld met **contactamoebicide middelen**, zoals paromomycine en clioquinol. Deze middelen doden de niet-schadelijke minutavorm. Bij invasieve amoebiasis wordt **metronidazol** gebruikt.

- **Paromomycine** is een aminoglycoside die niet in de darmen opgenomen kan worden. Het wordt oraal toegediend en doet dan in de darmen zijn werk. De behandeling is 10 dagen. Het is in Nederland niet geregistreerd en moet via artsenverklaring en import verkregen worden.
- **Clioquinol** is een drank dat zelf wordt bereid uit een FNA-voorschrift 100 mg/ml. Het kan niet bij zwangere vrouwen gebruikt worden. De cumulatieve dosis mag niet groter zijn dan 10-50 gram i.v.m. neurotoxiciteit. Bij handhaven van maximaal 3 kuren per jaar en minstens 2 maanden tussen 2 kuren wordt deze eis gehaald.
- **Metronidazol** doodt de trofozoïeten in het weefsel en niet de cysten in de darmlumen. Er moet altijd nabehandeld worden met een **contactamoebicide!**

Bij lever-, long- en hersenabcessen moet er chirurgisch behandeld worden. Bij fulminante dysenterie wordt een breed spectrum antibioticum toegevoegd en vindt er preventie van bacteriële translocatie plaats. Bij invasieve enteropathie mag geen loperamide gebruikt worden!

HIV & AIDS

Geschiedenis

Het is een virale infectie. De meeste virale infecties worden bestreden met vaccinaties. Dit gaat niet op voor HIV omdat het RNA virus heel variabel is. Daardoor ontsnapt het aan de vaccinatie. De incidentie van aids en HIV nemen niet echt af omdat mensen hun leefstijl weer terug draaien en onvoorzichtig gedrag te vertonen. De helft van de wereld wordt behandeld, 1 miljoen gaat dood. Het neemt allemaal wel af, maar niet sterk genoeg. In Rusland nemen de infecties zelfs toe.

Geschiedenis

Het begon met een paar zeldzame ziekten bij homo's. Zoals longontsteking en huidkanker. Dit bleek door immuun deficiëntie. Humaan Immunodeficientie Virus (HIV) en Acquired ImmunoDeficiency Syndrome(aids) UNAIDS: WHO en de Verenigde Naties werken samen om aids in de wereld uit te roeien

De helft van wie HIV heeft wordt behandeld. Incidentie neemt wel af, maar niet echt. 1 miljoen gaat dood, dat neemt wel al af.

Besmetting: Mannen die seks hebben met mannen, besmette naalden, seks, bloedtransfusies, moeder op kind, borstvoeding. Zoenen zou theoretisch moeten kunnen is nog niet gebeurd.

HIV virus

HIV is een Zoönose; is waarschijnlijk van dieren naar mensen overgedragen. Zoönose past zich aan, aan zijn de mens. Gedurende RNA replicatie heb je een proof reading → dus dingen worden fout gekopieerd en hersteld. Bij HIV ontbreekt dit en daarmee wordt er een ander soort virus gemaakt. Er zijn dus veel random mutaties, die geselecteerd worden door de specifieke omstandigheden. Deze varianten noem je quasi species en die kunnen adaptatie aan gastheer, ontsnapping aan het immuunsysteem en resistentie voorblijven. Het HIV virus is een RNA virus(9000 basen) en familie van de retrovirussen. De soorten HIV worden ingedeeld op biochemische structuur. HIV 1 en HIV 2 zijn de grote groepen, HIV 2 komt alleen in gebieden in West-Afrika voor. Het is een virus in een enveloppe en in het enveloppe zitten twee kopieën van het virale genoom. Het enveloppe is een bolletje van lipiden met 300 kopieën van het gp120/gp41 glycoproteïne en het CD4. Daarop zit ook een reverse transcriptase. Het reverse transcriptase zet RNA om in DNA, dat DNA wordt ingeplant in de gastheer.

Fusie van het virus: Gp12/gp41 bind aan cel membraan. Dan binding aan CCR5 en dan fuseren deze membranen met elkaar door hairpin. Peptiden binden aan het hairpin zodat die fusie niet meer kan plaats vinden. Dat heet T20 peptide en het middel is **Enfuviride/fuzeon**.

Replicatie van het virus: Receptor binding met CD4 receptor en chemokine receptor aan de T-cel. Penetratie van het virus, uncoating en dan zit het virus in het plasma. Virale componenten worden gemaakt (moleculen die nodig zijn voor de replicatie EN het eigen RNA) dit RNA wordt in een bolletje gegoten (assemblage) en dan budding en/of release.

Normaal zit het stil, dit heet latent virus. Komt naar boven als T-helper cellen geactiveerd worden. Van het gen wordt mRNA gemaakt en dan krijg je virus deeltjes. En ook Viraal genomisch RNA wat later weer ingepakt wordt.

De fasen zijn de entry fase, latente fase en lytische fase. Wanneer het virus klinisch latent is betekent dat je geen symptomen hebt; maar het virus wel hard aan het werk is.

Ziekte van aids

Wanneer HIV binnenkomt reageert het aangeboren immuunsysteem meteen. Veel interferon alfa en interferon beta worden gemaakt. Ook de NK cellen herkennen de geïnfecteerde cellen en ruimen deze op. Dit systeem is snel en niet specifiek. Het verworven immuunsysteem reageert via de humorale respons waarbij er antistoffen worden geproduceerd. Wel specifiek, niet snel. Deze gaat via de CD8 cellen. De activatie van het immuunsysteem bij HIV verloopt goed! Helaas doen de latente cellen niets en kan het immuunsysteem deze ook niet vinden. Ook lastig door de variatie in alle peptiden van het virus.

De CD4 T cellen worden steeds minder. Dus wordt je immuun deficiënt en wordt je vatbaar voor infecties en tumoren. Wanneer er een shift plaats vindt van CCR5 naar CXCR4 verplaats effectiviteit van macrofaag naar T-cell. Wanneer je hier mutaties in hebt zitten ben je beschermd voor HIV. Er zijn ook mensen met een superieur immuunsysteem.

Behandeling van HIV

Als je heel goed weet hoe een virus replicateert weet je heel goed hoe je het moet aanpakken. Daarom zijn middelen effectief en niet toxisch. Resistentie op verschillende niveaus en dat treed ook snel op. Daarom combinatie therapieën. Monotherapie is geen optie.

cART: combination antiviral therapy; langere overleving en minder sterfte. Maar wel meer sterfte door andere ziekten zoals CVA en CZS

HAART; highly active anti-retroviral therapy. Is nu cart

Reverse transcriptase remmers(RTI): voornamelijk

- Nucleoside remmers – **Nucleoside analoga (NRTIs):** remmen reverse transcriptie op andere manier. **Azidothymidine;** zorgt voor onderbreking van verlenging van de DNA keten. Het lijkt op thymidine en wordt verkeerd ingebouwd. **Emtricitabine (emtriva):** werkt nog iets specifieker. Erg krachtig en minder bijwerkingen dan azidothymidine. **Truvada:** combinatiepil van Emtricitabine en Tenofovir. Beide zijn NRTI's)
- **Non-nucleoside remmers (NNRTIS):** remmen RT enzym direct
Rilpivirine

Protease inhibitors(PI): splitsing van het precursor-eiwit door het protease. **Lopinavir** wordt veel toegepast in een boosted formulering. Samen met Ritonavir om zo de biologische beschikbaarheid van lopinavir te verhogen door het remmen van CYP450

Entry remmer: fusie en ccr 5 inhibitors. Voorkomen penetratie van virus in gastheer cel. Peptine T20 heet **enfuvirtide** wat de fusie van het virale membraan met het celmembraan blokkeert. **Maraviroc** blokkeert de CCR5 receptor

Integrase remmers: remmen integratie van viraal DNA in gastheer. **Raltegravir en Elvitegravir.** In c

Altijd:

2 NRT remmers + 1 of 3 protease remmers

2NRT remmers + 1 NNRT remmer (+protease remmer)

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) geef je aan mensen voor de blootstelling. Dit werkt. Je zou resistentie verwachten maar in real live is dit nog veel beter. Dit is kosten effectief in Nederland en wanneer de patenten er af gaan misschien wel winstgevend

Truvada; remt virus replicatie dus er moet een initiele infectie zijn. Je hebt wel infectie maar je hij zet niet helemaal door. Dus dat mooi. Is kosten effectief.

Bijwerkingen van de middelen; gastro intestinale problemen zoals diarree. Lever en nierfunctiestoornissen, CVA en insomnia en nachtmerries. Geen middelen die vrij zijn van bijwerkingen.

Stolling, bloedproducten en transfusie

Inleiding

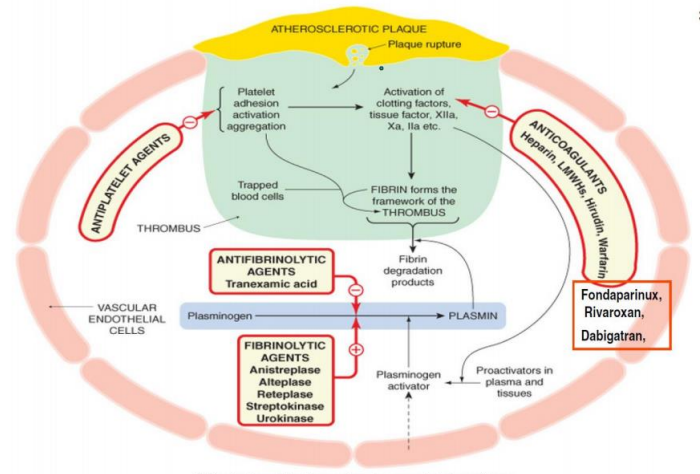
De stappen van de bloedstolling zijn primaire hemostase, vorming van het bloedstolsel en het opruimen. Bloed stroomt door de vaten → schade → Van Willebrand factor zorgt dat plaatjes kunnen hechten aan de vaatwand → pallet-collageen = adhesie en daarna plaatjes aggregatie → fibrinogeen bind aan plaatjes = aggregatie → bloedstollingsfactoren binnen aan fibrinogeen en de fibrinogeen wordt fibrine en maakt van de collageen een korst. Ook zorgt dit proces voor vasoconstrictie. Plasmin maakt de fibrine kapot en alles wordt opgegeten door macrofagen en eosinofiele.

Als je de Van Willebrandfactor mist; ziekte van Willebrand.

Glycoproteïne 2B/A receptor remmen; stolling wordt minder → aggregatie activatie van plaatjes wordt minder. Trigacolor en clopidogrel remmen P2Y en dan krijg je ook remming van plaatjes. Aspirine remt plaatjes via COX1

Belangrijk; Fibrinogeen wordt fibrinedraden onder invloed van trombine. Trombine moet eerst actief zijn door factor 10. 2 wordt 2a.

Opruimen; plasminogeen → plasmin → trombine-fibrine wordt gedegradeert. Van plasminogeen naar plasmin kan geblokkeerd worden door t-PA zoals alteplase.



Bij veneuze trombose wil je juist middelen die op de fibrine aanhaken, omdat hierbij de fibrineopstapeling een probleem is. Je wilt geen plaatjesaggregatieremmers maar anticoagulantia. Bij arteriële trombose wil je juist plaatjes aggregatie remming omdat dit een grotere rol speelt.

Optimale antistolling; complicaties door te weinig werking of door te veel werking. Trombolytica alleen bij ernstige vormen van trombose.

Middelen bij anticoagulantia en antitrombotica

Plaatjesremmers

GP 2b/3a receptor antagonisten: Abciximab, eptifibatide en tirofiban.

Preventie van ischemische cardiale complicaties bij volwasenen bij percutane coronaire interventie en instabiele angina pectoris

Zelden **tirofiban**; alleen net voor

COX remmers; acetylsalicylzuur carbasalaat: stabiele Angina Pectoris. Secundaire preventie van myocardinfarct en TIA/CVA(niet echt, meer clopidogrel)

P2 Y12 receptor antagonisten: clopidogrel, prasugrel en ticagrelor

Alleen clopidogrel is een prodrug. Wordt door CYP2C19 omgezet. Bij (in)stabiele angina pectoris, secundaire preventie van myocardinfarct.

Ticagrelor gedurende 1 jaar.

Vitamine K antagonisten;

In Nederland gebruikt 80% acenocoumarol en 20% fenprocoumon. Alle vitamine K antagonisten werken op de stollingsfactoren. Dit zijn de factoren die nodig zijn om trombine te activeren die vervolgens het fibrinogeen activeren. Het gaat hierbij om de stollingsfactoren 2,7,9 en 10. Die worden niet perfect aangemaakt en moeten geblokkeerd worden. Alle vitamine K antagonisten moeten via de trombose dienst. Het stollingseffect komt met name door afname functioneel factor 2. Na 5 dagen pas antitrombotisch effect. Daarom bij behandeling altijd 5 dagen LMWH toevoegen en INR op twee opeenvolgende dagen 2 of hoger. Insteltijd van middel hangt af van halfwaardetijd. INR echt tussen de 2 en 3, alleen bij hoog risico tussen de 2,5 en 3,5.

Werking: Vitamine K antagonisten remmen selectief VKOR en remmen daarmee de vitamine K cyclus waardoor het vitamine K epoxide niet teruggeduceerd kan worden tot vitamine K. Vitamine K epoxide wordt uit vitamine K gevormd na carboxylering van factor II, VII, IX en X en proteïne S en C en is biologisch inactief. Doordat vitamine K epoxide wordt ugescheiden in plaats van hergebruikt ontstaat een vitamine K deficiëntie, Er ontstaat een verminderde activatie van de vier stollingsfactoren in het bloed.

Warfarine:

Is het originele rattengif en wordt in NL niet meer veel gemaakt.

Acenocoumarol

Heeft een lange halfwaarde tijd; duurt even voor de INR ingesteld is.

B: huid necrole, paarse voeten, allergieën en koorts en andere vieze plekken. De necrose komt door de remming van proteïne CS.

IA: Cotrimoxazol, miconazol, fluconazol, voriconazol en rifampicine. Advies is dat het samen kan; maar de INR gecontroleerd moet blijven worden. Te vinden op www.fnt.nl en kennisbank.

Voeding, ziekte en leverfuncties zijn belangrijk! Als lever het niet meer doet krijg je verlaagde stollingfactoren.

Overdosis van Fenprocoumon: Vitamine K geven. Bij bloeding in de buik niet oraal, niet parenteraal, dan krijg je nog extra bloeding. Wel IV. Het duurt even voor het werkt; dus stollingsfactoren 2,7,9,10 geven in hoge doseringen.

Nadelen: INR bepaling, interacties met voeding en geneesmiddelen, variabele respons en klein therapeutische venster. Werking treed langzaam in.

Superwarfarines; grote t_{1/2} is echt rattengif. Wat als je dat in het ziekenhuis krijgt? Behandeling met vitamine K 6-8 weken.

Trombineremmers (direct en indirect)

Anticoagulantia werkzaam via antitrombine: heparine

Komt uit slachtafval van dieren. Heparine bindt aan antitrombine (factor 4). Dit complex heeft 1000x meer affiniteit voor factor 10a en trombine. Daarmee wordt de omzetting van fibrinogeen naar fibrine geremd.

Antidotum;

B: bloedingen, osteoporose en het moet meermaals daags/ continu toegedient worden.

Heparin Induces Thrombocytopenia (HIT) is vorming van antilichamen tegen het plaatje 4/heparine complex, plaatjes worden afgebroken. Hierdoor krijg je een afname van trombocyten (50% minder) , maar wat overblijft is super actief. Hoge kans op trombose en ontstaat 5-10 dagen meestal. Bij HIT geen heparine of LMWH geven! Het is gewoon een allergische reactie. Er moet wel ontsteld worden dus iets anders geven, parenteraal of IV.

Argatroban (of Fondaparinux) is wel een goede. Ook huidreacties, en anafylaxie.

LMWH; LMWH bindt aan antitrombine (factor 4). Dit complex heeft 1000 x meer affiniteit voor factor 10a en remt daarmee de omzetting van fibrinogeen naar fibrine. Fractionering van Heparine en een betere verhouding tussen bloedingen en antitrombotische werkingen. Ook beter voorspelbare kinetiek en biologische beschikbaarheid. Vaste dosering op gewicht en geen controles nodig. 10 x lagere kans op HIT

B: bloedingen, niet oraal en HIT kan optreden. Nog wel minder vaak, maar kan.

Pentasaccharide: fondaparinux

Synthetisch actief pentasaccharide deel van het heparine molecuul/LMWH fragmenten. Bind via AT aan factor 10a en niet aan trombine. Heeft wel toegenomen halfwaardetijd.

NOAC's of DOAC's

Is een oraal middel, minder interactisch, vaste doseringen en beter in te stellen. Daarnaast is de invloed van ziekte en voeding niet van toepassing en het is een direct werkend middel. Ook meer geld te verdienen door vergrijzing. Maak onderscheid in alle NOAC's voor indicatie en dosering. Die van atriumfibrilleren is hoger. Artsen zijn bang om NOAC's voor te schrijven en zijn bang voor bloedingen. Dit geeft niet het gewenste effect.

Indicaties	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Trombose-profylaxe	1–4 uur na operatie 110 mg, 1dd 220 mg. Knie 10 dagen, heup 28–35 dagen. Vele dosisaanpassingen obv leeftijd /nierfunctie / verapamil.	2dd 2,5 mg; knie 10–14 dagen, heup: 32–38 dagen	Geen registratie	1dd 10mg; knie 2 weken, heup 5 weken
Atrium-fibrilleren	2dd 150 mg 2dd 110 mg - Verapamil - GFR 30-50ml - leeftijd ≥ 80 jaar	2dd 5 mg 2dd 2,5 mg: twee van de volgende: - ≥ 80 jaar - ≤ 60 kg - kreatinine ≥ 133 micromol/l GFR 15-29 ml/min	1dd 60mg 1dd 30mg - GFR 15-50ml - ≤ 60 kg - ciclosporine, dronedaron, erytromycine of ketoconazol	1dd 20mg 1dd 15mg - GFR 15-50ml

Indicaties	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Behandeling DVT / LE	Na 5 dagen parenteraal: 2dd 150mg 2dd 110 mg: - Verapamil - GFR 30-50ml - leeftijd ≥ 80 jaar	2dd 10 mg gedurende 7 dagen, vervolgens 2dd 5 mg gedurende minimaal 3 maanden	Na 5 dagen parenteraal: 1dd 60mg 1dd 30mg - GFR 15-50ml - ≤ 60 kg - ciclosporine, dronedaron, erytromycine of ketoconazol	2dd 15 mg gedurende 21 dagen, vervolgens 1dd 20 mg. Alleen op strikte indicatie, vanaf dag 21 1dd 15mg - GFR 15-50ml
Preventie recidief DVT / LE	Als behandeling DVT / LE	2dd 2,5 mg starten na afronden van 6 maanden behandeling met apixaban 2dd 5 mg	Als behandeling DVT / LE	Als behandeling DVT / LE
Preventie na ACS	Geen registratie	Geen registratie	Geen registratie	1dd 2,5mg

Trombineremmers: dabigatran en argatroban

Remmen het trombine/factor 2a.

Dabigatran wordt geklaard door de nier, dus bij nierfunctieprobleem opletten. Ook dabigatran niet bij hartkleppen. (de rest ook liever niet)

Factor Xa remmers: apixaban, edoxaban, rivaroxaban.

Remmen factor 10a. Lijken op LMWH's

IA:

- Carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, rifampicine en st Janskruid. Sterk verminderde werking en therapiefalen. Met rifampicine goed managen.
- Itraconazol, ketoconazole, posaconazol, voriconazol, HIV proteaseremmers, immunisuppressiva. Sterke stijging van de spiegels, verhoogde kans op bloedingen
- Verapamil + dabigatran: dosering aanpassen
- Erythromycine + edoxaban: dosering aanpassen.
- NOACS + antistolling: contraindicatie
- NOACS + NSAID: voorzichtig en denk aan PPI
- NOACS + plaatjesremmers; dosis aanpassen.
- NOACS niet bij: zwanger, verminderde nierfunctie (<30), interacties en kustkleppen en maagklachten.

Fibrinolytica

Deze breken de stolsels weer af en werken op de omzetting van plasminogeen naar plasmine. Dit plasmine breekt de stolsels af. Tissue Plasminogen activator (t-PA). Bij ernstige bloeding op t-PA geef je

Tranexaminezuur.

T-PA's: streptokinase, alteplase, reteplase, tenecteplase

Bloedproducten

Bloedproducten komen van donoren. Dit is vrijwillig en onbetaald om zo te voorkomen dat junks mee doen of mensen liegen om hun bloed. Cellen: erythrocyten, leukocyten, trombocyten. Bloedvloeistof is albumine, globuline, stollingseiwitten en fibrinogeen. Cellen zijn kort houdbaar.

Wetgeving: producten op charge niveau toegekend. Om de donatie terug te vinden als er een infectie zit. Dit is er uit gegooit, gebeurt nog wel.

Wet inzake bloedvoorziening: kort houdbare bloedproducten. Geneesmiddelenwet is voor de langhoudbare bloedproducten.

Veiligheidsmaatregelen: mens is product. Je mag niet in Engeland geweest zijn ivm creuzefelt Jacobs.

Eerst twee testen, dan pas wordt de bloedgroep vrij gegeven. De bloedzak wordt pas vrij gegeven na de 2^e negatieve test. Voorlichting en motivatie, risicoanamnese, laboratoriumonderzoek, voorraadbeheer, virusreductie en farmacovigilantie.

Pathogenen: Hepatitis B/C, HIV, Creutzfeld-Jakob, HTLV, West-Nile virus, Chikungunya, CMV.

Windowperiod = 22 dagen; eerst moeten de infecties tot ontwikkeling komen. Virusreductie en virus er uit filteren. Niet voor alles is er een test, dus moet er een risicoanalyse gemaakt worden. Testen voor; Hepatitis B/C, HIV, HTLV en Treponema Pallidum.

Bloedgroepen: universele ontvanger is AB, universele gever is O

Risico's: acute hemolytische reacties. TRALI als de vrouw die bloed geeft zwanger was. Op de IC extra op letten. Ook letten op geneesmiddelen.

Wanneer bloedtransfusie: Onder de 4 altijd, 5 per patient, boven de 6 nooit.

Plasma producten: protrombinecomplex, factor 7(hemofilie A), factor 9(hemofilie B), albumine, immunoglobulines en Anti-Rhesus D(Rhesusantagonisme bij zwangerschap), Van Willebrand Factor (ziekte van Van Willebrand)

Albumine blijft als laatste over.

Indicaties

Trombose

Kans op trombose hangt af van de bloedstatus, verhoogde stolling en schade aan het endotheel. **Altaplase** is alleen geïndiceerd bij een ernstige longembolie. De kans op trombose is ook afgenomen door nieuwe operatie technieken en het snel bewegen na een operatie. Na een heupfractuur heeft 50% kans op DVT. Van longembolie gaat 10% dood.

Triade van Virchow; bloed status, verhoogde stolling en schade aan endotheel is verhoogde kans op trombose.

Altaplase; als je longembolie hebt

Profylaxe: geef je NOAC's alleen bij orthopedische chirurgie; omdat buiten het lichaam is; kan je het goed meten. LMWH in lagere doseringen.

Behandeling van DVT/longembolie

Zie NOACS. Ook combinatie van Vitamine K antagonisten met 5 dagne aanvullend LMWH tot INR van tenminste 2 op 2 opeenvolgende dagen.

Na 3 maanden evalueren; je behandelt ze langer met een lagere dosering. Nog een keer trombose dan moet je levenslang behandeld worden.

Oppervlakkige tromboseflebitis; lage dosis LMWH. Fondaparinux (heparine) is enig geregistreerd middel hiervoor.

Boezemfibrilleren

Stilstaand bloed in je hart doordat je hart onregelmatig hartkloppen. Deze stolsels kunnen losraken en een herseninfarct of systemische embolie veroorzaken. Is een belangrijke oorzaak van hartaritmieën en stijgt met de vergrijzing. De gevolgen zijn groot en een recidive ook. CHADS score waarop je een risico score maakt. Vooral CHADS VASC score wordt nu gebruikt. Bij score 2 worden NOACs toegepast.

Vergrijzing.

CHADS punten en dan zie je de kans op een herseninfarct. En dus ook op bloedingen. Nu vooral chads vasc score

Dus NOACs geven bij score 2. NOACS zijn even effectief als coumarines. Maar hebben een lager risico op intracranieel bloedingen. Dabigatran is helemaal mooi. Nierfunctiestoornissen geen dabigatran en ook niet bij maagklachten.

Acut coronair syndroom

Vaten die dichtslippen en daarmee ischemie op het hart veroorzaken. Dit geeft afwijkingen op je ECG.

ACS – STEMI: (ernstige variant)

- Acut: acetylsalicylzuur, ticagrelor en heparine. Erna zo snel mogelijk percutane coronaire interventie (PCI) toepassen
- Na acute fase: Carbasalaatcalcium, ticagrelor (1 jaar) clopidogrel (1jaar) en fondaparinux. PCI alleen op indicatie, mits goede nieuwefunctie

ASC- Non Stemi

- Carbasalaatcalcium, fondaparinux, Ticagrelor (1 jaar), clopidogrel (1jaar). Fondaparinux stoppen als er een PCI is geweest.

Praktische zaken

- Ingrepen en operaties. Verschilt per stof en stoppen bij indicaties. Dabigatran opletten op nierfunctie en bloedingsrisico wanneer je wel en niet moet stoppen.
- Dabigatran couperen met Idarucizumab
- Andere NOACS met vierfactorenconcentraat.
- Novoseven; zou helpen bij massaal bloedverlies
- Acetylsalicylzuur 7 dagen stoppen ivm de leeftijd van bloedplaatjes
- Clopidogrel mogelijk korter maar staat nu op 5 dagen van te voren stoppen. Net als ticagrelor
- Prasugrel is 7 dagen stoppen.
- Dit alles gaat via de Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling.
- Casussen aan het eind van de presentatie.

Farmacogenetica

Inleiding

Sterk verlengde werking van succinylcholine bij pseudocholinesterase deficiëntie. Kinetische genetica is meer klinisch en de dynamische genetica wordt meer gebruikt in het onderzoek. De EMA; Europese CBG verklaard:

Pharmacogenomics: de variatie in DNA en RNA karakteristieken

Pharmacogenetics: de variatie in de DNA volgorde.

Niet alles is hiermee te verklaren. Je hebt ook te maken met drug-drug interacties, alcohol gebruik, omgeving, roken, leeftijd, ras. Ook wordt de moleculaire biologie steeds complexer. Zo bepaald de methylering van histonen of het DNA open of gesloten is en of het daarmee af te lezen is. Wordt ook wel epi genetica genoemd.

Polymorfisme: een gen bestaat in meerdere vormen. Dat kan komen door Tandem Repeats (VNTR), insertions and Deletions (indels), Copy Number Variation (CNV) of Single Nucleotide Polymorphism (SNP). SNPs zorgen voor verandering van het eiwit, voor eiwit dichtheid, mRNA stabiliteit, alter splicing en kunnen gelinked zijn aan een ander polymorfisme (tagging SNPs). Gevolgen zijn langzamer afbreken van geneesmiddelen, andere relatie tussen hoofd en bijwerkingen.

Farmacokinetische aspecten

Polymorfisme van

CYP2D6: alprenolol, metoprolol. Flecainide, amitriptyline, fluoxetine, codeïne en dextromethorfan

CYP2C19: amitriptyline, imipramine, diazepam, omeprazol, lansoprazol

CYP2C9: acenocoumarol, warfarine, fenytoïne, glimepiride.

Fenotyperen: Dextromethorfan; het effect neemt af als je sneller omzet. Daarom verhouding van dextromethorfan/dextromethorfan in urine. Tussen de 0,3 is de grens tussen PM en EM.

Genotyperen: DNA isoleren, PCR restrictie enzymen, elektroforese. Dit kan met de dried bloodspot methode, speeksel of wattestaafje in mondslijmvlies. Alle soorten krijgen een *nr. *1 is de wildtype.

PM: Poor Metabolizer: geen functionaliteit

IM: Intermediate Metabolizer afgenomen

EM: estimate Metabolizer: normaal

UM: Ultra rapid metabolizer: Toegenomen. Dus niet meteen iemand beschuldigen van therapie trouw.

CYP2D6

Zet codeïne om tot morfine. Niet bij kinderen omdat deze dan een te hoge dosis morfine kregen als ze UM voor CYP2D6 zijn. Er zijn genoeg alternatieven. Ook niet werkzaam bij UM. Ook als je een IM bent moet je oppassen, met geneesmiddel interacties kan je ineens een PM worden.

Citalopram; geen effect, wordt niet omgezet door CYP2D6

Tamoxifen; wordt omgezet door CYP2D6 tot actieve metaboliet. Verminderde omzetting; niet per se minder effect. Bij PM de endoxifen concentratie meten en de dosis verhogen. Bij IM kies een alternatief of verhoog de dosis; vermijd comedicaatie met CYP2D6 remmers (paroxetine en fluoxetine). Bij postmenopauzale vrouwen geef aromatase remmers.

CYP2C19:

Clopidogrel wordt door CYP2C19 omgezet tot actief metaboliet. Waarom dan niet Prasugrel? Die geeft verhoogde kanker kans. Trigacolor heeft geen omzetting nodig en is daarom een beter alternatief.

G6PD-deficiëntie

In erythrocyten bij oxidatieve stress, zoals bij behandeling van malaria geven anemie. Lapdap (chlorproguanil + dapson) werd niet goed afgebroken.

TPMT

Azathioprine en mercaptopurine. Vind patienten die gevoelig zijn voor een Imuran toxiciteit. Dosis moet verlaagd worden

UGT1A1

Irinotecan wordt omgezet tot actief metaboliet. Werking verlies bij deficiëntie van UGT1A1 en verhoogd neutropenia. (kan ook gevonden worden met bilirubine)

SLCO1B1

Transporteert statines van poortader naar levercellen. Bij afname is verhoogd statine in bloed en dus hoger risico op myopathie. Het verschilt veel waar welke allereerst voorkomt. Neem fluvastatine, rosuvastatine of pravastatine. Risicofactoren; nierfunctiestoornissen, vrouwelijk geslacht en hoge doseringen.

Farmacodynamiek

Receptoren en transports onderhevig aan polymorfisme. Bij verschillende effecten zijn specifieke receptoren of transporters betrokken.

5-HT (serotonine receptor)

Verschil in polymorfisme en hoeveelheid bepaald dat bij koreanen fluoxetine beter werkt dan bij japanners.

EGFR

Epidermal Growth Factor Receptor. Brengt effect tot stand via het K-ras eiwit. Als er mutaties in K-ras zit is deze actief. Cetuximab en panitumumab werken alleen bij de wild-type-K-ras (inactief K-ras) bij colorectale tumoren.

Praktijk

Je maakt expressie profielen zoals mammaprint of een paspoort zoals in rotterdam. Je gaat genotyperen zodat je beter je overwegingen kan maken van effectiviteit, bijwerkingen, kosten en eventueel ras. Bij bepaalde rassen grotere kans op afwijkingen; dus genotyperen. Ook al iemand een eerder event heeft gehad of dat het event in de familie zit. In de toekomst alles genotyperen. Bij borstkanker altijd genotyperen. Bij Factor V Leiden alleen met risico.

15 koppige werkgroep; farmacogenetica met als doel; doseringsadviezen op basis van literatuur en ondersteuning van apothekers en voorschrijvers voor aanbevelingen.

Met Gwatch kan je heel snel scannen; hypothese vrij, minder gevoelig, nieuwe dingen of toeval moet later uitgesloten worden.

In de praktijk voornamelijk psychiatrie en steeds meer oncologie. We schieten ondertussen echt bar weinig op nog. Genotyperen als het evidenced based is, gemakkelijk te interpreteren, goedkoop en ruim toepasbaar.

Belangrijk in psychiatrie door bijwerkingen, moeilijke patientenpopulatie, diagnose en behandeling zijn moeilijk te meten en het zijn erg complexe geneesmiddelen.

Genetische mist! Probleemgestuurd genotyperen. En moet alles wel echt bewezen zijn.

Grote kans om raak te schieten: lage dosis, veel bijwerkingen + hoge spiegel. Hoge dosis, weinig effect + lage spiegel. Vergelijkbare middelen en vergelijkbare route en na overleg met een expert

Kleine kans om raak te schieten: veel bijwerkingen en veel middelen. Afwezigheid van spiegels die dezelfde kant op wijzen. Middelen die door veel verschillende enzymssystemen wordt afgebroken.

Reuma

Reuma bevat 132 aandoeningen aan het bewegingsapparaat wat niet komt door een ongeluk. Weke delen reuma; fibromyalgie. Artrose noemt men ook wel slijtage reuma maar is een metabole aandoening waarbij meer kraakbeen wordt afgebroken dan opgebouwd. Kenmerkend zijn de artrose knobbels op de vingers. Inflammatoire reuma is ontstekingsreuma

Ontsteking reuma

Spondylitis: het kraakbeen in de ruggenwervel groeit als een bamboestok aan elkaar bij oudere mannen.

Stijfheid, vermoeidheid en later darm en oogontstekingen. Door stijfheid ook benauwdheid. Wordt ook wel de ziekte van Bechterew genoemd. Het remmen van de vergroeide wervels kan nog niet. Pijnlijke aandoening.

Psoriasis arthritis: dikke ontstekingen en oedeem en ook beschadiging van de huid. Vooral pees ontstekingen.

Jicht: stapeling van uraat kristallen in het gewricht, vooral grote teen.

Artrose: startstijfheid (5 minuten) en typisch heup en knie.

Reumatoïde arthritis komt voor bij 1 % van de mensen waarvan 2/3^e vrouw is. De gemiddelde patiënt is 58 jaar.

Ontstaan van reuma; het vliesje om het gewricht heet het synoviaal membraan wat dient voor afweer en voeding van het gewricht. Je lichaam valt dit membraan aan, het wordt dik, bloedvaten en ontstekingscellen worden gevormd en de metaalproteasen happen het bot weg.

Hierbij heb je last van ochtendstijfheid (1-2 uur). Het is een symmetrische ziekte van de kleine extremiteiten. Met reuma ga je 10-20 jaar eerder dood aan cardiovasculaire complicaties. 22-30% heeft al schade bij de diagnose. De schade vindt plaats in de eerste 2 jaar.

Diagnose: oude methode wordt niet meer gebruikt omdat je veel te laat bent met de diagnose. Daarom nieuwe diagnose. Hierbij worden ook bloedmetingen mee genomen. Reuma Factor (RF) en de Anti gecitrullineerde proteins (ACPA) zijn te meten. ACPA is heel betrouwbaar. Als je ACPA hebt, 95% kans op Reuma. Alle mensen met reuma heeft 70% ACPA. ACPA is al heel vroeg te zien. De ACPA zegt ook dat de reuma agressiever is dan zonder ACPA. Acutefaserespons eiwitten zoals het CRP (ontstekingseiwit) en ESR (bezinkingsnelheid) zijn factoren voor reuma.

Acutefaserespons; ontstekings markers. CRP is stofje. ESR is bloedbezinking.

Behandelingen van Reumatoïde Artritis

Oude pyramide wordt niet meer gebruikt. Je bent er dan te laat bij. Je moet er vroeg bij zijn! Hit hard; hit early! Behandelen tot de DAS28 score bij de 2.2 is. Hierin is opgenomen of je pijnlijke, gezwollen gewrichten hebt, je bloedbezinkingsnelheid en hoe je vindt dat het met je gaat. 2.6 is ziekte in remissie, -3,2 beetje kijken wat er verbeterd kan worden. Boven de 3,2 is ingrijpen.

Stap 1 - hit hard, hit early! Infliximab en methotrexaat OF Methotrexaat, sulfalazine en prednisolone.

Stap 2 – treat to target. Stel jezelf een doel en rust niet tot je het doel bereikt hebt. Slechte prognose; biological. Zonder slechte prognose ander DMARD.

Stap 3 – bouw middelen weer af. How low can you go!

Therapietrouwe is laag. Kan je veel mee!

HAC vragenlijst zegt iets over dagelijks functioneren. DAS zegt iets over de ziekteactiviteit. Het doel van vroeg behandelen is ziekte activiteit verminderen, het functioneren verbeteren maar ook structurele schade verminderen. Vroege diagnostiek is moeilijk.

Bij mannen/vrouwen met kinderwens geen methotrexaat. Lefoluzamide alleen niet bij vrouwen. De zwangerschap op zichzelf is ook een soort DMARD wat het immuunsysteem onderdrukt.

Middelen bij Reuma

Paracetamol

Traditionele pijnstilling zoals paracetamol kan vooral als de gewrichtschade overheersend is. Er moet dan wel ruim gedoseerd worden

NSAID

Bij de ziekte van Bechterew werken deze goed; ze remmen de ontsteking. Ook bij de vroege ziekte NSAID's.

DMARDS

Goud: werkt goed als injectie maar hoge toxiciteit. Tabletten zijn ook goud maar minder effectief en minder toxisch. Word bijna niet meer gebruikt, nog 5 patienten.

AM; anti malaria middelen. Worden ook hiervoor gebruikt

Methotrexaat is de hoeksteen van de reuma behandeling. Dit kan gespoten of geslikt worden. Hierbij is er een verschil in biologische beschikbaarheid. Het effect is na 4-10 weken. Altijd foliumzuur bijgeven om zo minder maagdarmtoxiciteit te krijgen en de lever te beschermen. Foliumzuur 1 mg per dag of 1 x pw 5 mg. Methotrexaat 1 x per week geven. Dit gaat nog vaak fout! Methotrexaat heeft de beste therapietrouw.

IA: Trimethoprim. Beide foliumzuurantagonisten wat beenmergsuppressie veroorzaakt. NSAID mag wel bij reuma patienten

B: maagklachten, malaise, alopecia

Sulfasalazine

Zijn een soort gele koffiebonen. Alleen bij Bechterew. Effect na 4-10 weken

IA: Digoxine

B: lichaamssappen worden oranje/paars. Misselijk, braken en hoofdpijn

Leflunomide; werd geïntroduceerd toen de biologicals kwamen, net pech. Het is een prodrug die zo'n 1-2 jaar in je bloed blijft zitten door de enterohepatische kringloop. wat heel vervelend is als bijwerkingen. Mag niet bij kinderwens. Dan verwijderen met galzuurbindende harsen; dan gaat het er uit zoals **colesyramine**. Lange halfwaardetijd dus eerst een stootkuur geven en dan normale dosering. Dit geeft veel bijwerkingen

B: misselijk, braken, leverfunctiestoornissen en hypertensie

Hydroxychloroquine en chloroquine

Zwak werkend en daarom niet zo veel gebruikt.

B: Pas na 5 jaar oogafwijkingen, maar niemand gebruikt het 5 jaar.

Corticosteroiden; zijn we best blij mee en onderdrukt bij vroege RA de klinische en radiologische parameter. Wordt gebruikt voor 'bridging' als methotrexaat nog niet werkt. Ook bij hevige aanvallen en in combinatietherapie

Target-DMARDS

Cytokines als target

Dit zijn mediators bij groei, ontsteking, immuniteit, differentiatie en fibrose. Al deze middelen zijn anti TNF-alfa. Altijd eerst controleren op tuberculose omdat deze infectie ineens op kan spelen bij anti-TNF-alfa medicatie. Alle anti-TNF-alfa geven met een immuun remmer. Je behandelt door bij een verkoudheid zonder koorts, urineweginfectie zonder koorts, antibioticagebruik zonder koorts. Wel griepvaccinatie halen en doorbehandelen bij geplande operatie die niet een te groot infectie gevaar heeft. Altijd kans op infecties beoordelen.

Infliximab: is een chimeer, stukje muis is FAB. 40% van de mensen maakt dit mabje stuk. Methotrexaat bijgeven helpt.

Adalimumab is humaan

Etanercept is een receptor. De TNF-alfa plakt aan de receptor maar deze geeft geen reactie. Het vangt de TNF af en werkt minder lekker in de gewrichten maar geeft geen verschil in effect bij reuma. Wel bij crohn.

Anakinra is een IL-1 receptor

B: infecties, maligniteiten zijn geen reden voor paniek. Injectie reactiesch en soms anemie.

Tocilizumab; goed voor monotherapie! Dus zonder methotrexaat. Moet IV. Het is een IL-6 remmer.

Tofacitinib: is een JAK remmer en lijkt op de tocilizumab qua bijwerkingen

B: veranderd lipidenprofiel, ALAT stijging en soms wat hoofdpijn.

Targets; T-Cellen

Abatacept: Nauwelijks infusiereactie. Blokkeert de reactie van antigen presenterende cellen aan de T-lymfocyt. Hoeft maar elke maand en is een humaan iets.

Targets ; B-cellen

Retuximab: Infuus elk half jaar en dan voor wekelijks hebben ze eraan methotrexaat. Kom maar terug als je klachten hebt. Nauwelijks bijwerkingen, soms wat spierklachten.

Effectiviteit van behandeling is niet super goed onderzocht. 40% van de mabjes is effectief en verlaagt de DAS score naar 2.4. Werkt het niet goed genoeg voeg een tweede anti-TNF-alfa toe, een derde toevoegen heeft geen zin. Verschillen tussen de middelen zijn niet duidelijk qua radiologie. Geen verschillen bij artritis psoriatica en spondylarthritis. Werken minder goed bij inflammatoire darmziekten.