

2.1 Indeling

Geneesmiddelen kunnen op verschillende manieren worden ingedeeld, bijvoorbeeld naar toepassingsgebied (antidepressiva, slaapmiddelen, anti-epileptica, antihypertensiva), naar chemische verwantschap (steroïden) en naar werking. Met betrekking tot de werking wordt een onderscheid gemaakt in:

- causale (curatieve) werking: het geneesmiddel bestrijdt de oorzaak, bijvoorbeeld penicilline bij een pneumokokkenpneumonie;
- profylactische (preventieve) werking: het geneesmiddel probeert een aandoening te voorkomen, bijvoorbeeld anticoagulantia ter voorkoming van trombose;
- symptomatische werking, bijvoorbeeld postoperatieve pijnbestrijding met paracetamol;
- substitutiewerking: het geneesmiddel vult een tekort op, zoals insuline bij diabetes mellitus;
- placebowerking, hiervan is sprake bij preparaten die op een geneesmiddel lijken, maar die geen werkzame stof bevatten; placebo's worden onder andere gebruikt bij klinisch wetenschappelijk onderzoek als vergelijkingsmateriaal.

2.2 Nomenclatuur (naamgeving)

Er zijn verschillende mogelijkheden om een geneesmiddel aan te duiden. De chemische brutoformule bijvoorbeeld van digoxinum ($C_{41}H_{64}O_{14}$), zegt niets over de eigenschappen van de stof, omdat deze formule niet laat zien hoe de atomen in het molecuul gerangschikt zijn. Voor het lichaam is er een groot verschil tussen glucose en galactose, maar beide hebben de formule $C_6H_{12}O_6$. De structuurformule geeft wel inzicht in de eigenschappen van de stof. Van de structuurformule is de chemische naam afgeleid (3-tridigitoxoside van 3 β ,12 β ,14 β -trihydroxy-5 β -card-20(22)-enolide).

De chemische brutoformule, de structuurformule en de chemische naam zijn met name van belang voor chemici en farmacologen. Het kennen van de chemische structuur van een geneesmiddel is vaak een belangrijk middel om complicaties zoals overgevoeligheid te voorkomen. Zo zijn de pijnstillers bijvoorbeeld onder te verdelen in een aantal groepen chemisch verwante preparaten. Wanneer een patiënt ongunstig reageert op een pijnstiller uit een van deze groepen, heeft het geen zin een chemisch verwant preparaat te proberen, maar is het zinvoller naar een middel uit een andere groep over te stappen.

Meestal wordt de internationaal geaccepteerde (door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gegeven) stofnaam gebruikt (bijv. digoxinum). Dit wordt ook wel de generieke (of generische) naam genoemd. Deze naam is afgeleid van de chemische stofnaam. De handelsnaam (merknaam) is de naam die de fabrikant aan het geneesmiddel geeft (bijv. Lanoxin®). Achter de merknaam wordt meestal de afkorting ® gezet. Dit betekent *Registered Trademark*, ofwel beschermd handelsmerk.

2.3 Toedieningsvormen

Voor de toediening van een geneesmiddel bestaan in principe drie mogelijkheden: de droge, de natte en de vette vorm.

2.3.1 DROGE TOEDIENINGSVORMEN

Poeder

De werkzame stof of een combinatie van stoffen kan worden toegediend door middel van een poeder. Poeders hebben als nadeel dat zij zich in de mond over een groot oppervlak verdelen en veel smaakpapillen prikkelen, met als gevolg een overheersende smaak. Een ander nadeel is dat het poedermengsel water kan aantrekken, waardoor de houdbaarheid beperkt is. Meestal wordt aan een poeder een indifferente stof toegevoegd om een behoorlijk volume te krijgen. Poeders worden tegenwoordig bijna alleen nog voorgeschreven in de vorm van een sachet, dat is een afgesloten zakje met de benodigde hoeveelheid poeder. Bij gebruik moet het poeder worden opgelost in een glas water. Voorbeeld van pakkingen in sachets zijn carbasalaatcalcium (Ascal) en acetylcysteïne (Fluimicil).

Pillen

Vroeger werden de meeste geneesmiddelen afgeleverd in de vorm van pillen: bolletjes gemaakt van een gestolde oplossing die de werkzame stof bevat, met bindmiddel (zoals dropwater of zoethoutwortelsap).

De bolletjes werden op een speciale pillenbank gedraaid. Een nadeel van dit proces was dat de bereiding niet constant was. De pil kon de ene keer te zacht te zijn, de andere keer te hard, zodat hij in het maag-darmkanaal niet uiteenviel en met de feces uitgescheiden werd. Pillen zijn inmiddels geheel vervangen door tabletten en capsules.

Tabletten

Een tablet is een onder hoge druk geperst poeder of mengsel van poeders (samen met toevoegingen zoals zetmeel, cellulose en lactose), dat in water of maagsap uiteenvalt. De soort en de hoeveelheid toevoegingen en ook de mate van compressie bepalen de snelheid waarmee een tablet uiteenvalt en het geneesmiddel wordt geresorbeerd. Hulpstoffen in het tablet kunnen incidenteel overgevoeligheidsreacties of bijvoorbeeld maag-darmklachten veroorzaken. Dit geldt in het bijzonder voor aspartaam bij patiënten met fenyلكetonurie (PKU), tarwezetmeel of gluten bij patiënten met coeliakie, en glucose, sacharose, fructose, galactose, xylitol of honing bij patiënten met diabetes mellitus. Hoewel 6 procent van de geneesmiddelen lactose bevat, kunnen deze bij lactose-intolerantie zonder problemen worden gegeven omdat de hoeveelheid lactose te klein is om klachten te veroorzaken.

Er zijn specifieke soorten tabletten ontwikkeld.

- Dragees zijn tabletten met een suikermantel, meestal bedoeld om het slikken van een vies smakend medicijn te vergemakkelijken.
- Een *enteric-coated* tablet is een dragee voorzien van een maagzuurbestendig laagje. Het valt pas uiteen in de dunne darm, zodat het de maagwand niet kan beschadigen of door het maagzuur onwerkzaam kan worden gemaakt.
- Aan een bruistablet is natriumwaterstofcarbonaat (bicarbonaat) toegevoegd. Bij het oplossen reageert dit met het zuur van het medicijn, waardoor een bruisende drank ontstaat. Door de basische eigenschappen van het bicarbonaat en de betere oplosbaarheid van het medicijn neemt de kans op maagklachten af. Dit is bijvoorbeeld het geval bij bruistabletten van acetylsalicylzuur (Aspro bruis).
- Kauw- en zuigtabletten zijn vaak bedoeld voor lokale werking in het mond- en keelgebied (bijv. Strepisils). Nicotinekauwgum of -zuigtabletten kunnen worden voorgeschreven ter verlichting of bestrijding van nicotine-onthoudingsverschijnselen. Bij langzaam kauwen wordt gedurende een half uur nicotine afgegeven en via het mondslimvlies geresorbeerd.
- Implantatietabletten worden subcutaan ingebracht. Zij zorgen voor een geleidelijke en langdurige opname van de werkzame stof in het lichaam. Subcutane implantatie van estradioltablettjes bijvoorbeeld

- kan worden toegepast bij de hormonale behandeling van oestrogeendeficiëntie in de postmenopauze of na ovariëctomie.
- Bij een retardtablet (vertraagde afgifte) wordt de werkzame stof geleidelijk en min of meer geregeld over een bepaalde tijd afgegeven. De dosering werkt langere tijd en de plasmaspiegel vertoont minder schommelingen. Omdat pieken in de plasmaconcentratie worden vermeden, zullen ook de bijwerkingen minder zijn. Zo kan het analgeticum diclofenac (Voltaren) voorgeschreven worden bij acuut optredende pijn en Voltaren Retard bij chronische pijn. Er bestaan verschillende soorten retard-toedieningsvormen, zoals een durette of matrixtablet. Dat is een kunststof sponsje waarin via de poriën de werkzame stof is ingebracht. Het sponsje geeft tijdens de passage door het maag-darmkanaal het geneesmiddel langzaam af. Het sponsje wordt later onveranderd met de ontlasting uitgescheiden.

Dragees, enteric-coated tabletten en matrixtabletten mogen niet fijngezeven worden voor bijvoorbeeld toediening via een sonde. Het beoogde effect (onder andere bescherming) gaat dan verloren.

Capsules

Een capsule is een kokertje van (gekleurde) gelatine, gevuld met een poedervormig geneesmiddel. Gelatine wordt gebruikt vanwege zijn hypoallergene eigenschappen. Omdat gelatine wordt gemaakt van dierlijk bindweefsel kan het gebruik van capsules wel stuiten op bezwaren bij vegetariërs. Capsules vallen binnen enkele minuten in de maag uiteen. De capsule kan wel of niet enteric-coated zijn en de inhoud al dan niet van het retard-principe.

Overige

Steeds meer geneesmiddelen worden via de huid toegediend, waarbij het medicijn onder een pleister is verwerkt. Dat heet een transdermaal toedieningssysteem (TTS). Deze toedieningswijze zorgt voor een langzame en continue (uren, dagen of zelfs langer) afgifte. Zo wordt de plasmaspiegel relatief constant gehouden. Voorbeelden van een TSS zijn nicotinepleisters, scopolaminepleisters ter voorkoming van verschijnselen bij reisziekte en nitroglycerine transdermaal voor onderhoudsbehandeling bij angina pectoris.

2.3.2 NATTE TOEDIENINGSVORMEN

De natte toedieningsvormen omvatten onder andere dranken, klysma's, neus-, oor- en oogdruppels, inhalatievloeistoffen, sprays, injectie-

vloeistoffen en infusen. De vloeistoffen zijn in te delen in oplossingen, suspensies en emulsies.

Oplossing

Bij een oplossing is de werkzame stof geheel opgelost in het oplosmiddel (meestal water, soms alcohol). In het maag-darmkanaal komt de werkzame stof snel vrij (bijv. Lanoxin Elixer Paediatric/Geriatric, een elixer is een zoet, waterig, alcoholisch mengsel). Een voorbeeld van een oplossing voor uitwendig gebruik is betadine. Dit is een 1% povidone-jodiumoplossing, bestemd voor desinfectie.

Een tinctuur is een oplossing van een stof in alcohol. In het verleden werd ter ontsmetting vaak jodiumtinctuur gebruikt. Omdat alcohol op een open wond pijnlijk is, is dit middel vervangen door alcoholvrije oplossingen van jodium. Tincturen van acetylsalicylzuur worden nog wel gebruikt ter verwijdering van wratten.

Suspensie

Een suspensie is een viskeuze vloeistof, waarin het geneesmiddel zich in fijn verdeelde vaste toestand bevindt. Voor de fijne verdeling zijn suspendermiddelen en stabilisatoren toegevoegd. Het geneesmiddel is vermengd en niet opgelost, het zal na enige tijd weer naar de bodem zakken. De suspensie moet dus voor het gebruik goed worden geschud om een gelijkmatige verdeling van het geneesmiddel over de vloeistof te verkrijgen. Een voorbeeld is het antacidum Antagel-suspensie, dat voorgeschreven kan worden bij lichte tot matige maagklachten.

Emulsie

Een emulsie is een samenvoeging van twee niet met elkaar mengbare vloeistoffen, bijvoorbeeld olie in water of water in olie. Bij een olie-wa-teremulsie is de olie met behulp van een emulgator fijn verdeeld over het water. Bij een water-olie-emulsie is het water fijn verdeeld over de olie. Een voorbeeld van een emulsie is mayonaise: hierin zijn water en azijn geëmulgeerd in plantaardige olie door gebruik te maken van de natuurlijke emulgator eigeel. Andere voorbeelden van emulsies zijn dimeticon (Aeropax), dat wel voorgeschreven wordt bij overmatige gasophoping in het maag-darmkanaal, en paraffine-emulsie, die zich vermengt met de darminhoud en deze week maakt.

Injecties en infusen

Injectievloeistoffen kunnen in een ampul, vial (flacon) of in een voor-ge vulde injectiespuit afgeleverd worden. Infuusvloeistoffen worden

geleverd in flesjes van glas of kunststof, of in zakken. Het zijn meestal waterige oplossingen. Als het geneesmiddel niet in water oplosbaar is, zoals de vetoplosbare vitaminen A, D, E en K, wordt olie gebruikt. Dit geldt ook wanneer een vertraagde werking gewenst is.

2.3.3 VETTE TOEDIENINGSVORMEN

Zalven, crèmes en pasta's bestaan uit een basis met daarin verwerkt de werkzame stof.

Zalf

Zalven bestaan voor het grootste gedeelte uit vetten, zodat ze niet met water kunnen worden afgewassen. Een zalf trekt niet of nauwelijks in de huid. Dit heeft als voordeel dat het de huid afsluit en beschermt. Door de occlusie is de effectiviteit van een corticosteroidenzalf groter dan die van een corticosteroidenbevattende crème.

Crème

Een crème is een mengsel van water en vetten. Om de crème te mengen zijn emulgatoren toegevoegd die de huid verzachten en beschermen. Er zijn twee vormen: een hydrofiele crème is met water afwasbaar, trekt snel de huid in en laat nauwelijks een zichtbaar laagje achter. Een hydrofobe crème is een emulsie waarin het water fijn verdeeld is in het vet. Zo'n crème heeft meer de eigenschappen van een zalf.

Pasta

Pasta's zijn zalven die meer dan 50 procent poedervormige bestanddelen bevatten. Hierdoor ontstaat een zodanige vaste basis dat op de huid een taaie, niet meer uitvloeiende laag ontstaat. Pasta's hebben een sterke indrogende werking en worden dan ook gebruikt bij natende huidaandoeningen.

2.4 Dosisberekeningen

2.4.1 HOEVEELHEDEN

De hoeveelheid van een vloeibaar of gasvormig geneesmiddel wordt uitgedrukt in liters, voor vaste medicijnen wordt meestal de gram als eenheid gebruikt. Daarnaast worden doses soms uitgedrukt in een internationale eenheid (IE), afgeleid van de biologische activiteit van de stof. Daarom is een IE geen vast gewicht; de hoeveelheid waarmee een IE overeenkomt, verschilt per stof. Zo is bijvoorbeeld 1 IE insuline 45,5 µg zuivere insuline, terwijl 1 IE vitamine A gelijk is aan 0,3 µg retinol. In sommige gevallen (bijv. bij de bloedglucosewaarden) wordt er

gewerkt met de mol als eenheid. De mol is een chemische eenheid, die afhankelijk is van de massa van één molecuul. Als referentie geldt dat één mol waterstofatomen één gram weegt. Omdat ieder molecuul keukenzout ongeveer 59 keer zo zwaar is als een waterstofatoom, komt een mol keukenzout overeen met 59 gram. Voor glucose is het moleculgewicht 180, zodat een mol glucose 180 gram weegt.

Om te voorkomen dat er gewerkt moet worden met heel kleine getallen worden eenheden vaak voorafgegaan door voorvoegsels. Die zijn vastgelegd in het SI, het internationale stelsel van eenheden. Hoewel in de natuurkunde is afgesproken dat alleen wordt gewerkt met voorvoegsels die steeds een factor 1000 verschillen, worden er in de geneeskundige praktijk ook nog steeds andere voorvoegsels gebruikt. Tabel 2.1 geeft hiervan een overzicht.

Tabel 2.1 Overzicht van veelgebruikte voorvoegsels in het eenhedenstelsel		
Voorvoegsel	Afkorting	Vermenigvuldigingsfactor
<i>SI-eenheden</i>		
kilo	k	1000 (10^3)
milli	m	0,001 (10^{-3})
micro	μ (ook wel mc)	0,000001 (10^{-6})
nano	n	0,000000001 (10^{-9})
femto	f	0,000000000001 (10^{-12})
atto	a	0,000000000000001 (10^{-15})
<i>niet-SI-eenheden</i>		
deci	d	0,1 (10^{-1})
centi	c	0,01 (10^{-2})

De loopsnelheid van een infuus wordt soms uitgedrukt in druppels per minuut. Hierbij wordt er meestal van uitgegaan dat het volume van één druppel 50 microliter is, 1 liter infuusvloeistof komt dan overeen met 20.000 druppels. Dit is echter een onnauwkeurige aanname, want het aantal druppels per milliliter is onder andere afhankelijk van de loopsnelheid en van de samenstelling van de infusievloeistof.

Als een gas wordt toegediend met behulp van een gascilinder, moet rekening worden gehouden met de druk in die cilinder. In een volle cilinder is de druk vaak 200 atmosfeer. Volgens de wet van Boyle-Gay Lussac is het volume van een gas bij 1 atmosfeer gelijk aan het volume bij 200 atmosfeer maal het totale volume van de cilinder. Een cilinder van 10 liter zuurstof met een druk van 200 atmosfeer bevat dan bij een

normale luchtdruk van 1 atmosfeer in totaal 200 maal 10 = 2000 liter zuurstof.

2.4.2 CONCENTRATIES

Als een vast medicijn is opgelost in water, kan de concentratie van de oplossing worden uitgedrukt in gram per liter of in gewichtsprocenten (w/v, dit staat voor *weight per volume*). Hierbij komt 1% (w/v) overeen met een concentratie van 10 gram per liter ofwel 10 mg per milliliter. In de praktijk wordt de toevoeging (w/v) meestal weggelaten, omdat bekend is dat het om een oplossing van vaste stof in water gaat. Zo heeft een fysiologische zoutoplossing een concentratie van 0,9%, dit komt overeen met 9 gram keukenzout per liter water. Om een infuus van 5% glucose te maken moet 50 gram glucose worden opgelost in een liter water.

Bij een mengsel van twee vloeistoffen of twee gassen betekent de aanduiding 1% (v/v) een mengsel van 10 ml van een vloeistof of gas in een totaal van 1 liter, ofwel voor waterige oplossingen: 10 ml vloeistof plus 990 ml water. Ook hier wordt de afkorting (v/v) voor volumeprocent vaak weggelaten. Wijn met een concentratie van 12% alcohol bevat dus 120 ml zuivere alcohol per liter wijn (ofwel 120 ml zuivere alcohol plus 880 ml water). Het gasmengsel carbogeen bestaat uit 5% CO₂ en 95% O₂. In een liter van dit gasmengsel zit dan 50 ml CO₂ en 950 ml O₂. Voor het oefenen met medisch rekenen wordt verwezen naar het boek *Rekenen in de zorg* uit de serie Basiswerken Verpleging en Verzorging.

2.5 Het bewaren van geneesmiddelen

Wanneer er geen bewaaradvies op het etiket staat, kunnen de meeste medicijnen worden bewaard bij kamertemperatuur (niet warmer dan 25° C), bij voorkeur in een droge, donkere ruimte (bijv. in een medicijnkastje, maar niet in de badkamer, want die is vochtig). Het medicijn moet in een donkere ruimte bewaard worden omdat de werkzaamheid bij blootstelling aan zonlicht achteruit kan gaan. Het medicijn moet bewaard blijven in de originele verpakking, zodat altijd gelezen kan worden wat er op het etiket staat.

Sommige medicijnen moeten in de koelkast (niet in het vriesvak) bewaard worden, zoals de vaginale anticonceptivering en sommige oogdruppels en zepillen. Vloeibare medicijnen mogen niet bevriezen. De beste plaats is achter in de koelkast en onder de plank van het vriesvak (koudste plaats). Voor het gebruik moet het medicijn ongeveer 5 minuten in de hand verwarmd worden, zodat de toediening minder onaangenaam is.

Wanneer geneesmiddelen op reis moeten worden meegenomen, is het raadzaam ze in de handbagage te vervoeren en niet op het lijf mee te dragen, omdat lichaamswarmte de houdbaarheid van het medicijn verkort.

Geneesmiddelen moeten altijd buiten het bereik van kinderen worden gehouden. Als een kind een geneesmiddel heeft ‘gesnoept’, moet altijd direct een arts worden gewaarschuwd, met vermelding van het medicijn dat is ingeslikt.

Houdbaarheid van medicijnen

Hoelang een geneesmiddelen bewaard kan blijven, hangt af van de samenstelling en van de wijze waarop het gebruikt en bewaard wordt. De uiterste gebruiksdatum van geneesmiddelen wordt de vervaldatum genoemd. Op de meeste medicijnen staat op de verpakking: ‘niet te gebruiken na ...’ of de vervaldatum (EXP). Deze datum geldt alleen als de verpakking ongeopend is. Zodra de verpakking is geopend, neemt de houdbaarheid af. Als er geen vervaldatum op staat, kan de productiedatum uitkomst bieden, bijvoorbeeld: LOT 09 L 29. De eerste twee cijfers geven het productiejaar aan, de maand wordt aangeduid met een hoofdletter (A = januari, L = december) en de laatste twee cijfers geven de dag van de maand aan. LOT 09 L 29 betekent dus: geproduceerd op 29 december 2009.

Als er geen verval- of productiedatum op de verpakking staat, gelden de volgende richtlijnen voor de houdbaarheid van geneesmiddelen.

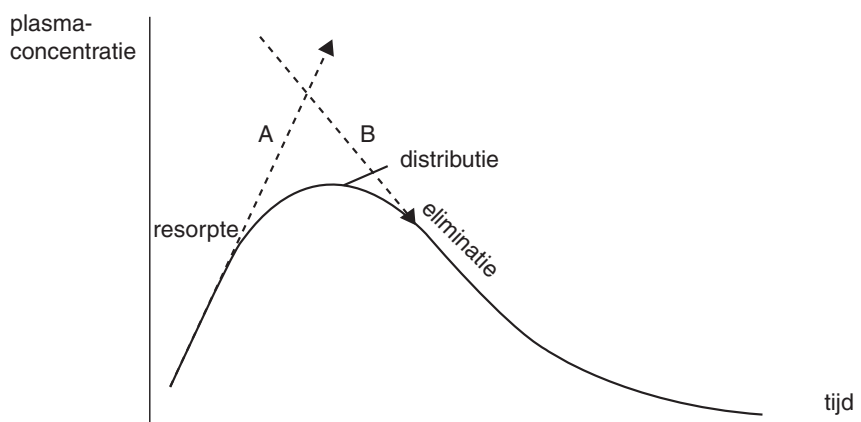
- Waterhoudende geneesmiddelen zijn in het algemeen kort houdbaar. Omdat bacteriën en schimmels zich in de middelen kunnen vermenigvuldigen, moeten zij altijd goed afgesloten op een koele plaats bewaard worden.
- Een crème in een ongeopende tube is ongeveer één jaar houdbaar, na openen zes maanden.
- Zalven zijn na opening één jaar houdbaar.
- De meeste dranken zijn na opening één maand houdbaar, tenzij anders vermeld is op de verpakking.
- Oogdruppels zijn na opening één maand houdbaar.
- Neusdruppels zijn drie maanden houdbaar.
- Poeders, capsules en tabletten zijn ongeveer drie jaar houdbaar.
- Zetpillen zijn één jaar houdbaar.

Geneesmiddelen waarvan de houdbaarheidsdatum is overschreden, moeten naar de apotheek worden teruggebracht en zeker niet worden weggegooid. De geneesmiddelen worden dan op een verantwoorde

manier vernietigd, ze vormen geen belasting voor het milieu en er kan geen gevaar (bijv. voor kinderen) ontstaan.

2.6 Farmacokinetiek

De farmacokinetiek beschrijft de lotgevallen van geneesmiddelen in het lichaam, anders gezegd: wat doet het lichaam met het geneesmiddel? De processen waaraan geneesmiddelen in het lichaam worden onderworpen, zijn: resorptie (opname), distributie, binding aan plasma-eiwitten, metabolisme (de omzetting in werkzame of onwerkzame stoffen) en excretie (zie figuur 2.1).



Figuur 2.1 Het verloop van de plasmaconcentratie in de tijd.

2.6.1 RESORPTIE

Er zijn verschillende wegen waarlangs een geneesmiddel door het lichaam kan worden opgenomen (resorptie), afhankelijk van de toedieningsvorm. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen lokale en systemische toediening.

2.6.1.1 Lokale toediening

Het doel van lokale toediening is de werkzame stof direct op de plaats van werking aan te brengen. Dit kan op verschillende manieren: cutaan, oculair, oraal, nasaal en vaginaal.

Cutane toediening

Bij cutane toediening wordt het geneesmiddel op de huid aangebracht, bijvoorbeeld bij de behandeling van eczeem of huidinfecties. Om het contact met de huid en het binnendringen van de huid te verbeteren wordt de werkzame stof gemengd met onwerkzame stoffen. Zo ont-

staat, afhankelijk van de consistentie van de onwerkzame stoffen, een zalf, crème of gel.

Een nadeel van cutane toediening is de kans op sensibilisatie, dat wil zeggen dat veelvuldig gebruik van geneesmiddelen op de huid kan leiden tot overgevoelighedsreacties. Bij toediening van geneesmiddelen aan patiënten moet daarom contact tussen het geneesmiddel en de eigen huid worden voorkomen.

Oculaire toediening

Oculaire toediening vindt plaats in de vorm van oogdruppels. Die moeten aan speciale eisen voldoen wat betreft pH, osmotische waarde, steriliteit en houdbaarheid. Ze moeten steriel zijn en de pH mag niet te veel afwijken van de normale pH van het lichaam (ideaal voor het oog is $\text{pH} = 7,4$). Oogdruppels hebben een beperkte houdbaarheid. De gebruikstermijn na het aanbreken is maximaal een maand. Aan oogdruppels voor eenmalig gebruik zijn geen conserveringsmiddelen toegevoegd. Deze druppels kunnen na openen niet worden bewaard. Oogdruppels worden afhankelijk van de aandoening een of meer keren per dag toegediend. Er mag niet meer dan één druppel per keer in de conjunctivaalzak van het oog komen, aangezien deze niet meer dan één druppel kan bevatten. De opname van het geneesmiddel wordt vergroot door na toediening van de druppel het oog een minuut te sluiten. Vaak wordt 80 tot 90 procent van de oogdruppel via het slijmvlies van de traanwegen en neus-keelholte geresorbeerd, waardoor het geneesmiddel in de circulatie terechtkomt. Dit is tegen te gaan door na toediening van de oogdruppel gedurende 1 tot 3 minuten de traanbuis in de mediale ooghoek dicht te drukken.

Oogzalven worden gemaakt uit een niet-prikkelende zalfbasis en verspreiden zich snel in de conjunctivaalzak of over het oog.

Oogdruppels en -zalven mogen nooit toegediend worden tijdens het dragen van zachte contactlenzen. De toegediende genees- en conserveringsmiddelen kunnen zich namelijk ophopen in de contactlenzen.

Orale toediening

Antiseptica en anesthetica kunnen lokaal in de mond worden toegepast, bijvoorbeeld in de vorm van een gorgedrank of zuigtablet (orale toediening). Lidocainespray wordt toegepast voor het plaatselijk verdoven van mond en farynx. Oppervlakkige candida in de mond- en keelholte kan lokaal worden behandeld met miconazolgel.

Soms is het niet de bedoeling dat een geneesmiddel in de darm wordt geresorbeerd omdat de werking juist in de darm moet plaatsvinden, bijvoorbeeld als laxermiddel, zoals psyllium (Metamucil) en lac-

tulose (Duphalac), of als ontstekingsremmend middel bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, zoals mesalazine (Salofalk, Pentasa en Asacol).

Bij de behandeling van astma en COPD wordt de voorkeur gegeven aan geneesmiddelen die worden geïnhaleerd. Door de directe lokale toediening komt het effect snel tot stand zodat er een lagere dosis nodig is. Dit leidt tot een lagere concentratie in het bloed, met als gevolg minder bijwerkingen dan bij systemische toediening. Een probleem bij het inhaleren is dat slechts een klein gedeelte van de werkzame stof op de plaats komt waar het moet werken. Een goede inhalatietechniek is daarom van belang.

Nasale toediening

Bij nasale toediening heeft een neusspray meer effect dan neusdruppels. De fijne druppeltjes uit de spray bereiken een groter oppervlak van het slijmvlies. Bovendien loopt de vloeistof niet weg via de keel. Neussprays en druppelflacons zijn niet langer dan een maand houdbaar en zijn bestemd voor één persoon. Sommige neusdruppels bevatten conserveringsmiddelen die bij langdurig gebruik de trilhaarfunctie van de neus irreversibel remmen. Neusdruppels die zwelling van het slijmvlies verminderen (decongestiva) mogen niet langer dan vijf dagen gebruikt worden vanwege het optreden van reboundcongestie. Ten gevolge van resorptie via het neusslijmvlies kunnen systemische bijwerkingen optreden. Bij jonge kinderen is die kans groter omdat het resorberend slijmvliesoppervlak in verhouding tot het lichaamsgewicht veel groter is dan bij volwassenen. Soms wordt nasale toediening juist gebruikt om het geneesmiddel in de grote circulatie te brengen.

Vaginale toediening

Bij vaginale infecties is vaak in eerste instantie lokale behandeling aangewezen. Bij de lokale toediening van antimicrobiële middelen zijn nauwelijks (ernstige) bijwerkingen beschreven. De rubberkwaliteit in condooms en pessaria kan verminderen door de aanwezigheid van een vetbasis in vaginale crèmes en ovules. Anticonceptiva kunnen ook lokaal worden toegediend in de vorm van spermaticide crèmes en een zogenoemd *intra uterine device* (IUD). Spermaticide crèmes bevatten kwikverbindingen die de spermatozoa doden, maar de betrouwbaarheid ervan is klein. Aan sommige IUD's zijn hormonen (zoals progestageen) toegevoegd, waardoor de betrouwbaarheid toeneemt. Zij veroorzaken onder andere atrofie van het

endometrium, waardoor de innesteling van de bevruchte eicel wordt voorkomen.

2.6.1.2 Systemische toediening

Meestal bereiken geneesmiddelen hun doelorgaan via het bloed. Het geneesmiddel moet dus eerst in de bloedbaan terechtkomen. Om dit te bereiken kan het enteraal (via het maag-darmkanaal) of parenteraal (buiten het maag-darmkanaal om) worden toegediend.

Enterale toediening

De meest gebruikte enterale toedieningsvorm is de orale toediening. De vertering kan al in de mond beginnen, maar de meeste medicijnen worden zonder te kauwen doorgeslikt. De duur van de omzetting in de maag kan variëren van enkele minuten tot een uur. Het tablet of de capsule zwelt op en valt uit elkaar. Medicijnen kunnen door het maagzuur gedeeltelijk onwerkzaam worden gemaakt, zoals in het geval van penicilline.

In de maag kan ook resorptie plaatsvinden. Dit geldt vooral voor zure medicijnen, zoals acetylsalicylzuur (Aspirine) en NSAID's, zoals diclofenac (Voltaren). Deze resorptie wordt sterk beïnvloed door de vullingstoestand van de maag (zoals men ook sneller dronken wordt bij het drinken van alcohol op een lege maag). Wanneer een geneesmiddel voor de maaltijd (dus op een nuchtere maag) met vocht wordt ingenomen, wordt de stof sneller doorgegeven aan het darmstelsel en treedt er ook een betere resorptie in de darm op. Een nadeel is dat sommige geneesmiddelen bij een lege maag een beschadigende werking op het maagslijmvlies hebben. Deze middelen, waaronder acetylsalicylzuur (Aspirine), moeten daarom bij voorkeur met voedsel worden ingenomen. Een gedeelte van het geneesmiddel zal, als het in de darm komt, altijd met de feces worden meegevoerd. Dit is in sterkere mate het geval als het geneesmiddel bij of na het eten wordt ingenomen of als het middel met melk wordt ingenomen.

Het grootste gedeelte van de resorptie vindt plaats in de dunne darm. Dit gebeurt meestal door diffusie, waarbij de stof de darmwand passeert van de plaats met een hoge concentratie (in de darm) naar de plaats met een lagere concentratie (in het bloed of de lymfe). De wand van de darm en de celmembranen zijn te beschouwen als een barrière van vet. Geladen deeltjes kunnen deze barrière niet passeren en daarom zal de resorptiesnelheid afhangen van de sterkte van het zuur of de base. De meeste medicijnen zijn zwakke zuren of basen, maar acetylsalicylzuur bijvoorbeeld is een sterk zuur, dat alleen bij een zeer lage pH (zoals deze heerst in de maag) ongeladen is. Daarom kan deze

stof alleen via de maagwand worden opgenomen. Ongeladen stoffen, die gedeeltelijk in vet oplosbaar zijn, kunnen in ieder gedeelte van het maag-darmkanaal worden geresorbeerd. Een voorbeeld is alcohol, waarvan de resorptie in de maag begint. Stoffen die erg goed in vet oplossen, hebben het nadeel dat zij in de membranen blijven hangen en niet in de bloed- of lymfestroom komen.

De snelheid waarmee een geneesmiddel wordt geresorbeerd, hangt behalve van de vetoplosbaarheid ook af van het concentratieverschil over de wand en het resorptieoppervlak. Het grote resorberende vermogen van de dunne darm wordt dan ook bepaald door het grote oppervlak (plooiën en villi), de sterke bloedvoorziening van het slijmvlies en de lymfestroom. De mate van resorptie hangt onder andere af van de conditie van het slijmvlies en is dan ook verminderd in geval van onder meer een ontsteking of zwelling als gevolg van *decompensatio cordis*. Een versnelde darmassage (diarree, gebruik van laxeremiddelen) verhindert voor een deel de resorptie.

Gelijktijdig gebruik van verschillende medicijnen kan de resorptie van de geneesmiddelen nadelig beïnvloeden. Wanneer bijvoorbeeld het antibioticum tetracycline (doxycycline) tegelijkertijd wordt ingenomen met metaalionen (magnesium, ijzer, calcium), ontstaat in de darm een onoplosbaar complex. Gelijktijdige toediening van tetracycline met onder andere antacida (maagzuurbindende middelen), ijzertabletten en melk moet dus worden vermeden.

Het geneesmiddel moet eerst de darmwand en vervolgens de lever passeren. Veel geneesmiddelen worden door de darmwand en de lever chemisch omgezet (gemetaboliseerd), waardoor een kleinere hoeveelheid in de vena cava inferior terechtkomt (*first pass-effect*). Ook moet de werkzame stof eerst de longen passeren voordat deze andere organen bereikt. In het longweefsel kunnen vooral hydrofobe stoffen worden tegengehouden. De biologische beschikbaarheid is dat gedeelte van de dosis dat uiteindelijk onveranderd in de circulatie terechtkomt. Bij orale toediening is dit altijd minder dan 100 procent.

Bij oromucosale (via het mondslijmvlies) en rectale toediening komt het geneesmiddel eerder in het bloed dan bij orale toediening omdat de plaats van inname ook de plaats van de resorptie is. De opname wordt niet verstoord door de binding aan voedsel. Ook de maag en de lever (*first pass-effect*) worden omzeild, omdat het slijmvlies van het rectum en de mond niet afwateren in de vena portae, maar rechtstreeks in de vena cava inferior. Hierdoor zal de plasmaspiegel van het geneesmiddel in de grote circulatie hoger zijn, terwijl er geen hoge concentratiepieken in de vena portae voorkomen. Hierdoor is de schadelijkheid voor de lever kleiner. Een voorbeeld van oromucosale

toediening is nitroglycerinespray bij een aanval van angina pectoris. Nitroglycerine heeft een groot first pass-effect, het wordt in de lever snel omgezet in inactieve en minder actieve metabolieten. Als spray wordt het onvolledig en wisselend, maar wel snel door het mondslijmvlies geresorbeerd: het effect treedt op na twintig tot dertig seconden. Veel geneesmiddelen kunnen ook rectaal worden toegediend, bijvoorbeeld als zetpil (suppositorium) of rectiole (vloeibare oplossing van het geneesmiddel in een flacon met tuitje). Door de dunne wand en de goede bloedvoorziening van het rectum wordt het geneesmiddel snel geresorbeerd. De werking is meestal na een kwartier tot een half uur merkbaar. Rectale toediening van een geneesmiddel kan vooral van nut zijn bij patiënten die veel braken of die bewusteloos zijn.

Parenterale toediening

In figuur 2.2 (zie par. 2.6.5.1) wordt het verloop van de plasmaconcentratie van een oraal toegediend geneesmiddel vergeleken met dat van een intraveneus toegediend geneesmiddel. Intraveneuze toediening geeft een zeer snelle werking van het geneesmiddel doordat het geneesmiddel direct in de bloedbaan wordt gespoten, de resorptiefase wordt overgeslagen. Hierdoor begint de plasmaconcentratie hoog, waarna deze door eliminatie gaat dalen. De biologische beschikbaarheid is 100 procent. Een nadeel is dat het geneesmiddel, eenmaal ingespoten, moeilijk uit het lichaam te verwijderen is. Ook kunnen bij te snelle werking complicaties optreden, zoals ernstige bloeddrukdaling en hartritmestoornissen.

Bij subcutane toediening wordt het geneesmiddel in het interstitium van het onderhuidse bindweefsel geïnjecteerd. Het bereikt de bloedbaan via de lymfevaten of wordt direct door de capillairen in het subcutane weefsel opgenomen. De opnamesnelheid is laag omdat subcutaan weefsel slecht doorbloed is. De opname kan nog verder worden vertraagd door adrenaline toe te voegen als vasoconstrictor. De resorptiesnelheid wordt ook negatief beïnvloed bij een vermindering van de lokale doorbloeding, bijvoorbeeld bij een shock. Eiwithoudende geneesmiddelen, zoals insuline, worden vaak subcutaan toegediend omdat bij orale toediening de eiwitten verteerd worden. Ook anticoagulantia, zoals heparine, worden bij voorkeur subcutaan toegediend omdat intraveneuze of intramusculaire toediening een pijnlijk hematoom zou veroorzaken. Subcutane injecties kan de patiënt zichzelf meestal geven. Bepaalde geneesmiddelen kunnen subcutaan via een kunststof capsule worden ingebracht. Een voorbeeld is etonogestrel (Implanon). Dit anticonceptiemiddel moet na drie jaar (bij vrouwen met overgewicht na twee jaar) worden vervangen.

Bij intramusculaire toediening kunnen grotere hoeveelheden van een middel worden toegediend dan bij de subcutane vorm. Ook is de resorptiesnelheid groter omdat spierweefsel beter doorbloed is dan subcutaan vetweefsel. Bij toename van de spieractiviteit neemt de bloeddorstroming toe en dus ook de resorptiesnelheid. Intramusculaire injecties worden meestal in de spieren van de bovenarm, dij of bil gegeven.

De resorptiesnelheid van een geneesmiddel hangt ook samen met de wateroplosbaarheid van het middel. Hiervan wordt gebruikgemaakt bij een depotpreparaat. Het geneesmiddel wordt in een in water slecht oplosbare vorm in de spier geïnjecteerd. Het oplossen van het middel in het plasma vindt plaats over een langere periode (soms maanden). Een voorbeeld hiervan is een depotpreparaat van penicilline. Door penicilline te koppelen aan procaïne ontstaat een slecht in water oplosbare verbinding. Door het vertraagd vrijkomen van penicilline wordt het minder snel uitgescheiden, waardoor het minder vaak hoeft te worden toegediend. Door de vertraagde afgifte wordt overigens wel een lagere bloedspiegel bereikt. Een ander voorbeeld is de zogenoemde 'prikpil' (Depo-provera). Dit middel moet elke twaalf weken geïnjecteerd worden.

De wanden van de capillairen in het centrale zenuwstelsel laten geen wateroplosbare stoffen door (de zogenaamde bloed-hersenbarrière). Intraveneus toegediende hydrofiele medicijnen hebben daarom bij aandoeningen aan het centrale zenuwstelsel geen effect. Een antibioticum ter bestrijding van meningitis bijvoorbeeld wordt daarom rechtstreeks in de liquor geïnjecteerd (intrathecale toediening).

Gassen die bij een narcose worden gebruikt, zoals lachgas, worden via inhalatie toegediend. De resorptie is snel door het grote oppervlak en de goede bloedvoorziening van de longen.

Nasale toediening vindt meestal plaats door middel van een spray. Door de goede bloedvoorziening van het neusslijmvlies kunnen de medicijnen goed worden geresorbeerd. Een voorbeeld is sumatriptan (Imigran) neusspray, dat gebruikt wordt om een aanval van migraine te couperen. Bij diabetes insipidus wordt het synthetische antidiuretisch hormoon (ADH), desmopressine (Minrin), door middel van een nasale spray toegediend.

Via een pleister die op de huid wordt aangebracht, kunnen sommige geneesmiddelen in de bloedbaan komen, de zogenoemde transdermale toediening (TTS). Soms wordt het geneesmiddel vermengd met alcohol om een betere doorlaatbaarheid van de huid te bewerkstelligen. Via deze toedieningsvorm kan het geneesmiddel langzaam en continu gedurende lange tijd worden toegediend. De bloedspiegel kan

zo relatief constant worden gehouden. Voorbeelden zijn de nitroglycerinepleister als profylaxe bij angina pectoris en de scopolaminepleister (scopoderm TTS) ter voorkoming van symptomen bij reisziekte.

2.6.2 DISTRIBUTIE

Na de absorptie en de eventuele passage door de lever wordt het geneesmiddel via de bloedbaan door het lichaam verspreid. Distributie houdt een reversibel transport in, namelijk van het geneesmiddel vanuit de bloedbaan naar de perifere weefsels, maar ook het transport vanuit de weefsels en organen naar de bloedbaan. Ieder geneesmiddel heeft zijn eigen distributiepatroon. Lipofiele stoffen, zoals het narcosegas halothaan, hebben de neiging zich op te hopen in het vetweefsel. De long is een zeer lipiderijk orgaan met een groot oppervlak. Het longweefsel neemt een groot deel van het lipofiele middel op om het bij dalende plasmaspiegel weer langzaam af te geven. Zo beschermt de long het hart tegen een te hoge dosis bij snelle toediening van een middel.

Geneesmiddelen die zich in het vetweefsel ophopen, verlaten dit langzaam. Zo kan het gebeuren dat dagen na het staken van het geneesmiddel de stof nog in de bloedbaan aangetroffen wordt.

Sommige middelen stapelen zich op in een bepaald orgaan (jodium in de schildklier, digoxine (Lanoxin) in het hart). Ook worden sommige geneesmiddelen door transportmechanismen geholpen de weefsels binnen te dringen of te verlaten. De distributie van geneesmiddelen over de verschillende organen is tevens afhankelijk van de bloeddoorstroming van de organen. In slecht doorbloede organen, zoals vetweefsel, zijn geneesmiddelen minder werkzaam dan in goed doorbloede organen (nier, lever, hersenen).

De distributie van een geneesmiddel kan individueel verschillen. Adipuze personen kunnen meer vetoplosbare middelen opslaan dan magere personen. Ouderen hebben relatief meer vetweefsel door de afname van hydrofiele weefsels (spieren). Daarom kunnen zij ook meer vetoplosbare geneesmiddelen opslaan, ook al zijn zij niet adipeus. Veel geneesmiddelen worden in het bloed voor een deel gebonden aan eiwitten, voornamelijk aan albumine. In gebonden vorm is het geneesmiddel onwerkzaam, alleen de vrije fractie (de niet-gebonden vorm) is werkzaam. Daalt de vrije fractie in het bloed, dan zal een deel van de gebonden fractie losgekoppeld worden van albumine. De gebonden vorm dient in het bloed als geneesmiddelreservoir. Sommige geneesmiddelen (bijv. acetylsalicylzuur) binden zich sterker aan albumine dan andere. Wanneer verschillende geneesmiddelen gelijktijdig in de bloedbaan aanwezig zijn, kunnen zij elkaar uit de eiwitbinding

verdringen zodat interacties kunnen optreden. Bijvoorbeeld bij gelijktijdige inname van een oraal antidiabeticum (tolbutamide, Rastinon) en acetylsalicylzuur (Aspirine) wordt het orale antidiabeticum van de eiwitbinding verdrongen. De vrije fractie neemt toe met kans op hypoglykemie als gevolg. Hetzelfde geldt voor het gelijktijdig gebruik van een oraal anticoagulantium (acenocoumarol, Sintrom) en acetylsalicylzuur. Een afname van de albumineconcentratie, zoals bij leverziekten, ondervoeding en het nefrotisch syndroom, kan leiden tot een stijging van de vrije fractie van het geneesmiddel in het bloed, met eventueel toxiciteit als gevolg.

2.6.3 BIOTRANSFORMATIE

Het is nauwelijks mogelijk dat een geneesmiddel onveranderd de lever passeert. Door stapsgewijze omzetting ontstaan metabolieten (stofwisselingsproducten). Deze omzetting wordt biotransformatie genoemd. Sommige geneesmiddelen worden door de lever direct afgebroken tot onwerkzame stoffen (bijv. nitrobaat), andere geneesmiddelen daarentegen worden in onwerkzame vorm toegediend en in de lever tot werkzame stof gemetaboliseerd. Een doel van de metabolisering is lipofiele moleculen omzetten in hydrofiele. Een hydrofiele stof kan namelijk makkelijker door de nier worden uitgescheiden.

Er bestaan twee typen metaboliseringsreacties. Bij fase-1-reacties speelt het cytochroom P450 een belangrijke rol. Bij fase-2-reacties is er sprake van conjugatie (koppeling) van het geneesmiddel aan bijvoorbeeld glucuronzuur, waardoor sterk hydrofiele moleculen ontstaan die door de nier worden uitgescheiden. Sommige geneesmiddelen ondergaan de fase-1-omzetting voordat deze koppeling kan plaatsvinden. De levercellen bevatten een groot aantal enzymen die nodig zijn voor de stofwisseling. In het glad endoplasmatisch reticulum van vooral de lever, maar ook van de maag- en darmwandcellen en in de placenta, bevinden zich de enzymen die een rol spelen bij de stofwisseling van geneesmiddelen. Het belangrijkste bestanddeel van dit enzymstelsel is het cytochroom P450 (vaak afgekort met CYP). Bij de mens zijn tot nu toe veertig genen voor deze cytochromenzymen bekend, waarvan de expressie individueel kan verschillen en als gevolg daarvan ook de biotransformatie van geneesmiddelen. Van veel geneesmiddelen is bekend door welk cytochromenzym ze worden afgebroken. Wanneer bij iemand een bepaald geneesmiddel verminderd wordt omgezet, geldt dat meestal ook voor andere medicijnen uit dezelfde cytochromenklasse.

Bij 8 procent van de Europeanen komt een genetisch defect voor in een van de cytochromenzymen (iso-enzym 2D6). Dit leidt tot een

vertraagde eliminatie van veel medicijnen, waaronder de bètablokker metoprolol en het antidepressivum amitriptyline.

In de *farmacogenomics* wordt onderzoek gedaan naar de wisselwerking tussen genen en geneesmiddelen. Wanneer er een genetische test beschikbaar is die voorspelt hoe iemand op een bepaald geneesmiddel zal reageren, hoeven bijwerkingen niet meer voor te komen. In de toekomst worden misschien medicijnen op maat ontwikkeld, dat wil zeggen naar iemands unieke DNA-profiel.

De concentratie van de cytochroomenzymen regelt de snelheid van de biotransformatie van geneesmiddelen. Wanneer de plasmaspiegel van een geneesmiddel te hoog wordt of er meer geneesmiddelen in het bloed aanwezig zijn die door hetzelfde enzym worden afgebroken, raakt het enzymstelsel overbelast en zullen er op een gegeven moment te weinig enzymen aanwezig zijn om alle geneesmiddelen af te breken. Blijft de dosisfrequentie gehandhaafd, dan kan cumulatie ontstaan. Ter illustratie: alcohol remt de biotransformatie van geneesmiddelen uit dezelfde cytochroomgroep. De afbraak van alcohol neemt de enzymen uit deze groep zodanig in beslag dat geneesmiddelen niet meer kunnen worden afgebroken. Hierdoor houdt hun werking langer aan en dreigt cumulatie.

Bij heel jonge kinderen is de leverfunctie nog niet voldoende ontwikkeld en bij ouderen is de functie van de lever door atrofie afgenomen. Beide situaties leiden tot afname van de biotransformatie. Hetzelfde geldt voor vermindering van de leverfunctie als gevolg van leveraandoeningen.

Bij een langdurig gebruik van geneesmiddelen of vreemde stoffen (bijv. alcohol en tabaksrook) kan een uitbreiding plaatsvinden van het glad endoplasmatisch reticulum. Dit leidt tot een toename van de aanmaak van de cytochroomenzymen. Deze zogenaamde enzyminductie leidt tot een versnelling van de biotransformatie van het (genees)middel, maar ook van geneesmiddelen die door hetzelfde enzym worden afgebroken. De enzyminductie kan zich binnen enkele dagen ontwikkelen en verdwijnt weer na beëindiging van de blootstelling aan de stof. Door enzyminductie kan de biotransformatie twee- tot driemaal verhoogd zijn.

Geneesmiddelen of stoffen die tot verhoging van de cytochroomenzymen leiden, worden cytochroominductoren genoemd. Zo zijn tabaksrook en omeprazol (maagzuurremmer) cytochroominductoren voor onder andere theofylline (bronchusverwijdend medicijn). Rifampicine (een antibioticum) is een cytochroominductor voor onder andere estradiol en progesteron, zodat bij gelijktijdig gebruik de anticonceptiepil minder betrouwbaar is. Cytochroomremmers daar-

entegen zijn stoffen die zich aan de enzymen binden en zo de afbraak van geneesmiddelen remmen. Het antimycoticum ketoconazol is een cytochroomremmer voor onder andere ciclosporine (immunosuppressivum). Bij gelijktijdig gebruik kan de plasmaspiegel van ciclosporine zodanig stijgen dat beschadiging van de nier ontstaat. Vooral bij patiënten die in verband met multipathologie veel verschillende medicijnen gebruiken, moet voor het starten van de therapie altijd gekeken worden of zich onder de middelen ook cytochroominductoren of -remmers bevinden.

Het werkingsmechanisme van alle cytochroom-P450-enzymen is steeds hetzelfde: het geneesmiddel wordt aan het cytochroomenzym gebonden, waarna uiteindelijk een hydroxylgroep aan het medicijn wordt gekoppeld. Bij dit proces ontstaan als tussenstap zeer reactieve (zuurstof)radicalen, die uit het enzymstelsel kunnen ontsnappen en tot celschade kunnen leiden. Chronische inductie van het cytochroom-P450-systeem (bijv. door overmatig alcoholgebruik) kan daarom leiden tot celbeschadigingen.

2.6.4 EXCRETIE

Zodra een geneesmiddel in de bloedbaan is gekomen, begint de uitscheiding of excretie. De meeste geneesmiddelen en hun metabolieten, vooral de wateroplosbare, worden door de nieren uitgescheiden. Er zijn echter slechts weinig geneesmiddelen die geheel onveranderd door de nieren worden uitgescheiden. Dit komt onder andere voor bij sommige antibiotica. Als zij in de urine worden uitgescheiden, is hun concentratie groter dan in het bloed, omdat het volume van de urine kleiner is. Van dit feit wordt gebruikgemaakt bij de behandeling van urineweginfecties.

De meeste geneesmiddelen en hun metabolieten komen door glomerulaire filtratie in de primaire urine terecht. Sommige geneesmiddelen worden door middel van bepaalde transportsystemen actief uitgescheiden. Dit proces kost energie, terwijl de transportsystemen slechts een beperkte capaciteit hebben. Wanneer meerdere stoffen van hetzelfde transportsysteem gebruik moeten maken, zal de uitscheiding vertraagd worden.

De mate en snelheid van de uitscheiding zijn afhankelijk van diverse factoren, zoals de doorbloeding en de conditie van de nieren. Daalt de nierfunctie door een nieraandoening of fysiologisch, door ouderdom, dan zal het langer duren voordat de stoffen uitgescheiden worden. Bij de dosering van het geneesmiddel moet hier dus rekening mee worden gehouden.

Ook de pH van de urine kan van invloed zijn op de snelheid van uitscheiding. Verandert de pH van het bloed (en dus van de urine) door gebruik van bijvoorbeeld diuretica of antacida, dan kan dit de uitscheiding van zwakzure of zwakbasische geneesmiddelen verhinderen. Door de urine te alkaliseren, bijvoorbeeld door een combinatie van kinine (antimalariamiddel) en antacida te gebruiken, kan een kinine-intoxicatie ontstaan. Daarentegen kan de uitscheiding van sommige stoffen ook versneld worden door de urine aan te zuren of juist basisch te maken. Hiervan wordt gebruikgemaakt bij de behandeling van sommige vergiftigingen. Zo wordt bij een methamfetamine-intoxicatie de giftige stof versneld uitgescheiden door de urine te verzuren. Lipofiele stoffen worden niet door de nieren uitgescheiden, omdat zij gebonden aan albumine niet kunnen worden uitgefilterd. Zij worden door de lever uitgescheiden in de gal. Dit geldt onder andere voor benzodiazepinen en tricyclische antidepressiva. In de darm wordt een deel van de stof opnieuw geresorbeerd. Door deze enterohepatische kringloop kan de werkingsduur van het geneesmiddel worden verlengd. Bij intoxicatie met deze stoffen moet hiermee rekening worden gehouden.

Narcosegassen worden met name uitgescheiden door de longen. Dit verklaart de *fetor ex ore* (stank uit de mond) na een operatie.

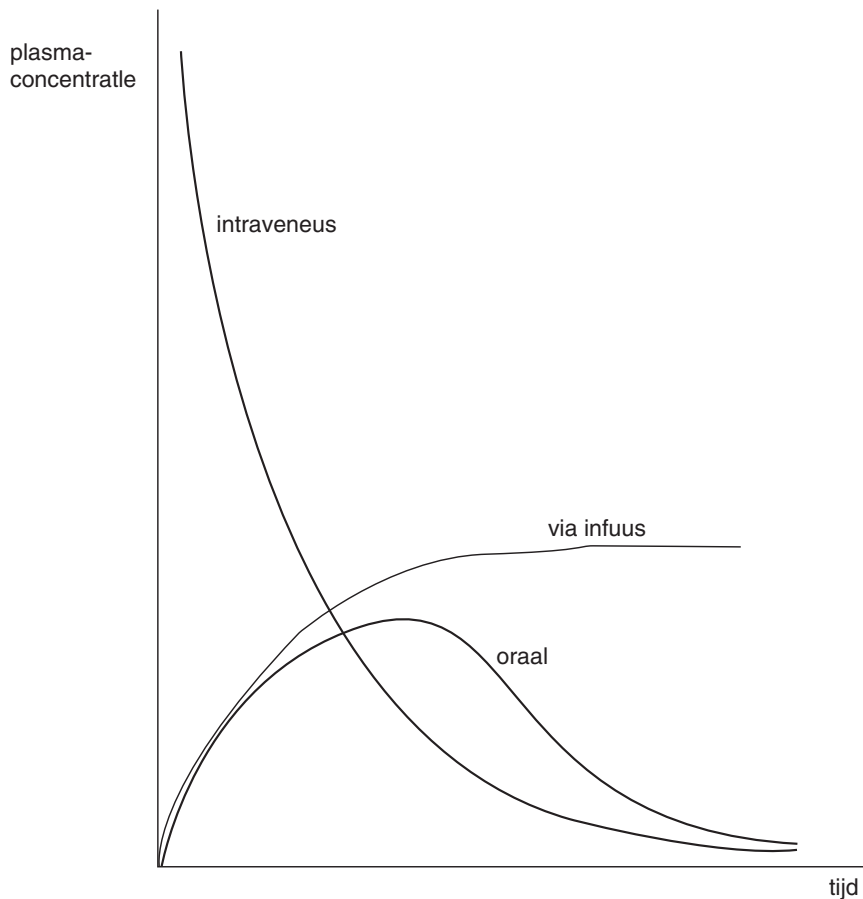
Sommige medicijnen worden ook via speeksel, traanvocht, zweet en/of moedermelk uitgescheiden. Dit laatste is vooral van belang als het middel schadelijk is voor het kind.

2.6.5 BEGRIPPEN IN DE FARMACOKINETIEK

2.6.5.1 Plasmaconcentratie

Een onderdeel van de farmacokinetiek is de beschrijving van het verloop van de plasmaconcentratie in de tijd. Het verloop wordt weergegeven in een curve, waarbij de tijd wordt uitgezet op de x-as en de plasmaspiegel op de y-as. De manier waarop het geneesmiddel is toegediend, bepaalt voor een groot deel het verloop van de curve. Wanneer het geneesmiddel intraveneus of intra-arterieel wordt toegediend, is de concentratie in het plasma meteen erg hoog. De concentratie daalt vervolgens door distributie en eliminatie. Na orale toediening is de concentratie in het plasma korte tijd na toediening nog laag. Naarmate meer geneesmiddel wordt geresorbeerd en de lever is gepasseerd, stijgt de plasmaconcentratie, om daarna weer te dalen als de omzetting en uitscheiding de overhand krijgen (zie figuur 2.1 en figuur 2.2). Bij intramusculaire toediening wordt het geneesmiddel geleidelijk uit het spierweefsel in de bloedbaan opgenomen. De snelheid waarmee dit gebeurt, bepaalt de steilheid van de curve. Bij een hydrofiele stof zal

dit sneller gebeuren dan bij een lipofiele stof. De snelheid waarmee de curve stijgt, geeft de absorptiesnelheid weer, de snelheid van daling de eliminatiesnelheid.



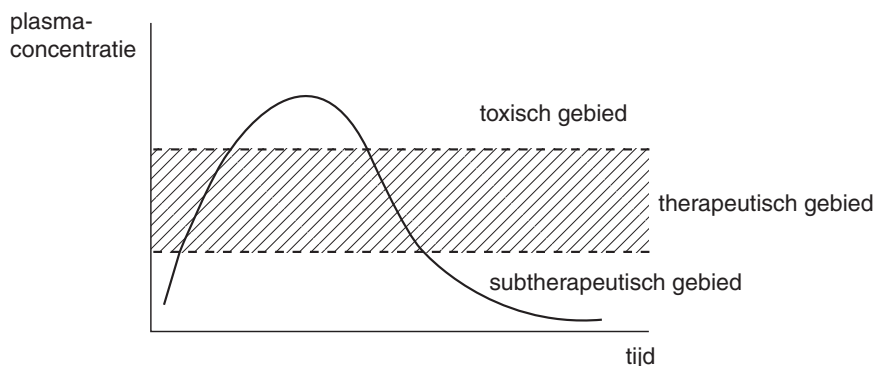
Figuur 2.2 Plasmaconcentraties bij verschillende toedieningsvormen.

2.6.5.2 Verdelingsvolume

Het verdelingsvolume is het getal dat de verhouding weergeeft tussen de hoeveelheid van het geneesmiddel dat in het gehele lichaam aanwezig is, en de concentratie in het plasma. Het verdelingsvolume van verschillende geneesmiddelen kan sterk wisselen, afhankelijk van de mate waarin het middel zich in bepaalde weefsels ophoopt. Wanneer het geneesmiddel zich sterk ophoopt buiten het plasma in perifere weefsels, is de plasmaconcentratie laag en het verdelingsvolume groot. Dit is het geval bij geneesmiddelen die goed in vet oplossen. De eliminatietijd van deze medicijnen is dan groot. Binding aan plasma-eiwitten verhindert de verdeling van het geneesmiddel buiten de bloedbaan en verkleint het verdelingsvolume.

2.6.5.3 Therapeutische breedte

Ieder geneesmiddel heeft een optimale therapeutische bloedspiegel. Beneden deze waarde heeft het middel onvoldoende therapeutisch effect, daarboven neemt de kans op bijwerkingen en intoxicatieverschijnselen (sterk) toe (zie figuur 2.3). De plasmaspiegel tussen de concentratie die toxische verschijnselen veroorzaakt en de concentratie die een optimaal therapeutisch effect heeft, wordt de therapeutische breedte genoemd. Hoe groter de therapeutische breedte, des te veiliger is het geneesmiddel. Lithium (stemmingsstabilisator) heeft een geringe therapeutische breedte. Regelmatig de bloedspiegel bepalen is daarom noodzakelijk. Vanwege de kans op intoxicatie mag een vergeeten dosis lithium niet ingehaald worden. Ook bij digoxine (Lanoxin) is de therapeutische breedte gering.



Figuur 2.3 Therapeutische breedte.

2.6.5.4 Klaring

De klaring (of *clearance*) geeft aan hoeveel plasma per tijdseenheid van een geneesmiddel wordt gezuiverd. Alleen de vrije fractie van het geneesmiddel kan worden geklaard. Hoewel een middel het plasma via vele wegen kan verlaten, worden de meeste geneesmiddelen door de lever en de nier geklaard. De totale klaring is de som van alle klarende organen. Wordt een verminderde nierfunctie vermoed, dan kan een klaringstest inzicht geven. Meestal wordt de creatinineklaring bepaald. Dat gebeurt als volgt:

$$\text{klaring} = \frac{\text{hoeveelheid 24 uren urine} \times \text{concentratie creatinine in urine}}{\text{gemiddelde plasmacreatinineconcentratie in 24 uur}}$$

Figuur 2.4 Formule voor de creatinineklaring.

De norwaalwaarde voor de creatinineklaring ligt tussen 100 en 125 ml per minuut. Bij benadering betekent dit dat de nieren 100 tot 125 ml plasma per minuut filtreren. Gecorrigeerd voor het lichaamsoppervlak komt dit neer op 60 à 70 ml/min.m².

2.6.5.5 Plasmahalfwaardetijd

De plasmahalfwaardetijd ($T_{1/2}$) is de tijd die nodig is om een bepaalde plasmaconcentratie tot de helft te verminderen. Geneesmiddelen die snel worden omgezet of uitgescheiden, hebben een korte halfwaardetijd. De plasmahalfwaardetijd is afhankelijk van het verdelingsvolume (o.a. afhankelijk van de eiwitbinding) en de klaring (het functioneren van de lever en de nieren). De formule voor het berekenen van de halfwaardetijd luidt:

$$T_{1/2} = \frac{0,7 \times \text{verdelingsvolume}}{\text{klaring}}$$

Figuur 2.5 Formule voor het berekenen van de halfwaardetijd.

Een verlengde halfwaardetijd betekent meestal dat de biotransformatie en/of de renale klaring verminderd is. Bij oudere mensen is de halfwaardetijd vaak verlengd door atrofie van de lever en de nieren. De klaring van het antibioticum gentamycine verschilt niet veel van die van digoxine, maar door het grote verdelingsvolume van digoxine is de plasmahalfwaardetijd van dit medicijn veel groter.

2.6.5.6 Biologische beschikbaarheid

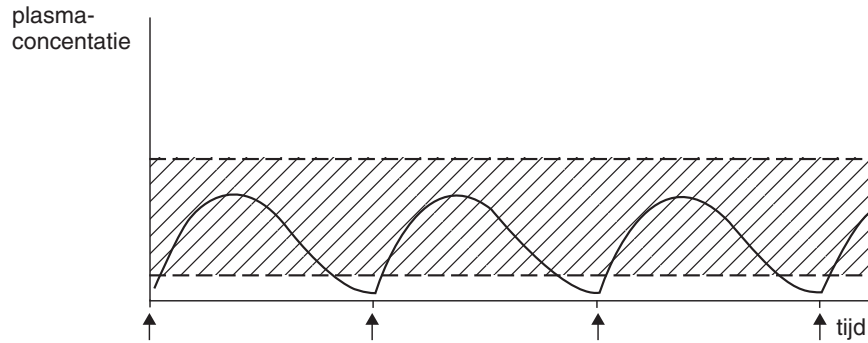
De biologische beschikbaarheid is dat gedeelte van de dosis dat uiteindelijk onveranderd in de circulatie terechtkomt. De biologische beschikbaarheid na intraveneuze toediening is 100 procent. Bij orale toediening hangt deze af van de mate van resorptie van het geneesmiddel en het first pass-effect. Het is in elk geval altijd minder dan 100 procent.

2.6.5.7 Plasmaconcentratie bij meer doseringen

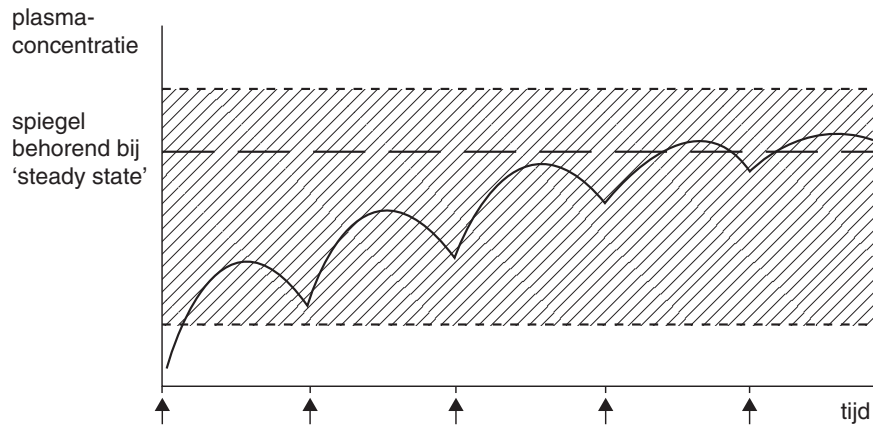
Wanneer een stof intraveneus met een constante snelheid wordt toegediend, stijgt de plasmaconcentratie eerst snel en vervolgens vakt de stijging af. Een constante concentratie wordt bereikt als per tijds-eenheid evenveel geneesmiddel wordt toegediend als er geëlimineerd wordt. Dit wordt de *steady state*-concentratie genoemd (zie figuur 2.7). Ook bij orale toediening kan een redelijk constante plasmapijgel van het geneesmiddel worden verkregen, wanneer een dosis volgens

een vast schema herhaald wordt toegediend. Meestal is na de eerste toediening de concentratie in het plasma nog niet voldoende voor een therapeutisch effect. Om dit te ondervangen wordt soms voor de eerste keer een hogere dosis voorgeschreven (een 'oplaaddosis', bijv. twee tabletten) (zie figuur 2.6 en 2.7).

Wanneer meer geneesmiddel wordt toegediend dan geëlimineerd,



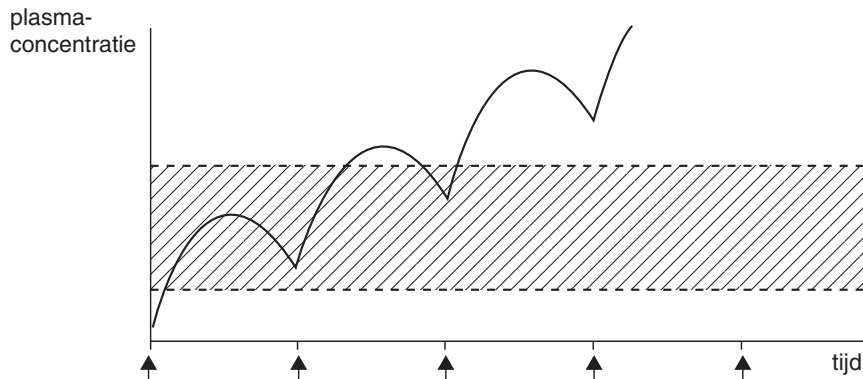
Figuur 2.6 Het effect van herhaaldoses.



Figuur 2.7 Het effect van oplaaddoses.

ontstaat cumulatie. De plasmaconcentratie valt dan niet langer binnen de therapeutische breedte (zie figuur 2.8). Dit kan ontstaan door te hoge of frequente dosering, maar ook door lever- of nierfunctiestoornissen. Bij geneesmiddelen die traag geëlimineerd worden en daarom een grotere kans op cumulatie geven, duurt het bij het toedienen van een onderhoudsdosering lang voordat de effectieve plasmaspiegel bereikt is. Een voorbeeld hiervan is digoxine (Lanoxin). Bij het instellen op deze therapie wordt gesproken van digitaliseren. Eerst wordt een

oplaaddosis gegeven en wanneer de optimale effectieve spiegel bereikt is, volgt een onderhoudsdosis. Deze onderhoudsdosis is gelijk aan de hoeveelheid die per doseringsinterval uitgescheiden wordt. Ook bij de behandeling met methadon wordt gestart met een hoge oplaaddosis (verzadigingsdosis), gevolgd door een lagere onderhoudsdosis. Wanneer een geneesmiddel regelmatig, volgens een vast schema,



Figuur 2.8 Cumulatie door te hoge of te frequente doseringen.

wordt toegediend, hoeft de plasmaspiegel toch niet altijd constant te blijven. De biotransformatie kan veranderen door enzyminductie of een verminderde renale klaring. Zo is lithium nefrotoxisch, zodat de klaring op den duur zal verminderen.

2.7 Farmacodynamiek

De farmacodynamiek beschrijft wat het geneesmiddel met het lichaam doet. Het beschrijft het aangrijpingspunt van het geneesmiddel en het werkingsmechanisme (zowel het therapeutische effect als de bijwerkingen). Nadat het geneesmiddel op de plaats van bestemming in het lichaam is aangekomen, moet het op de cellen en weefsels het gewenste effect gaan uitoefenen. In het lichaam worden vier verschillende soorten eiwitten onderscheiden, die als aangrijpingspunt voor de geneesmiddelen kunnen dienen: receptoren, ionenkanalen, enzymen en transporteiwitten.

2.7.1 RECEPTOREN

De meeste geneesmiddelen oefenen hun werking uit op receptoren. Een receptor is een eiwitstructuur die gebonden is aan het celmembraan of het kernmembraan. Stoffen die zich aan de receptor binden, worden liganden genoemd. Elke receptor wordt herkend door een li-

chaamseigen ligand (bijv. hormoon of neurotransmitter). Bindt de stof zich aan de receptor, dan wordt de activiteit van de cel beïnvloed. Veel geneesmiddelen lijken op de endogene liganden, waardoor zij zich op dezelfde manier aan de receptor kunnen binden. Sommige geneesmiddelen hechten zich aan één type receptor, andere aan verschillende soorten. Dit bepaalt de mate van selectiviteit van het geneesmiddel. Wanneer het geneesmiddel (bijna) hetzelfde effect heeft als de lichaamseigen stof, wordt gesproken van een agonist. Dat wil zeggen: de agonist beïnvloedt de receptor zodanig dat de functie van de cel verandert (intrinsieke activiteit). Een volledige agonist heeft een intrinsieke activiteit van 1. Dit wil zeggen dat het effect van de agonist even groot is als dat van de natuurlijke ligand. Bij een partiële agonist ligt die waarde tussen de 0 en 1 (of tussen 0 en 100%).

Antagonisten binden ook aan de receptor, maar leiden niet tot activiteit. Zij blokkeren de toegang van de endogene liganden of de agonisten en gaan zo hun werking tegen. Er is sprake van functioneel antagonisme als twee agonisten via twee verschillende receptoren leiden tot een tegenovergesteld effect. Stimulatie van de ene receptor door adrenaline leidt bijvoorbeeld tot bronchodilatatie, terwijl stimulatie van de histaminereceptor tot bronchoconstrictie leidt. Bij de behandeling van astma bronchiale wordt soms gebruikgemaakt van zowel een agonist als een antagonist. Salbutamol (Ventolin) is een agonist van de β_2 -receptor, ipratropium (Atrovent) is een antagonist van de acetylcholinereceptor. Beide geneesmiddelen leiden zo op een verschillende manier tot bronchodilatatie.

Er zijn verschillende soorten (klassen) receptoren (zie tabel 2.2). Binnen iedere klasse bestaat nog een aantal subklassen. De β -receptor bevindt zich onder meer op hartcellen (β_1) en cellen van de luchtwegen (β_2). Stimulatie leidt tot verhoging van de hartfrequentie en bronchodilatatie. Door verdeling in subtypen konden geneesmiddelen met een selectieve werking worden ontwikkeld, bijvoorbeeld de β_2 -receptoragonist salbutamol (Ventolin) als bronchusverwijdend middel en de β_1 -receptorantagonist metoprolol (Selokeen, Lopressor), dat de invloed van adrenerge prikkels op het hart vermindert.

2.7.2 IONENKANALEN

De ionensamenstelling binnen en buiten de cel verschilt aanzienlijk. Zo is de concentratie van natrium (142 mmol/l) en calcium (1,3 mmol/l) buiten de cel vele malen hoger dan daarbinnen (14 resp. 0 mmol/l). Voor kalium is de situatie precies omgekeerd: extracellulair 4,2 mmol/l en intracellulair 140 mmol/l. Transporteiwitten (zie par. 3.1) en kanalen zorgen voor het ionentransport van binnen naar buiten en om-

Tabel 2.2 Overzicht van de vier hoofdklassen receptoren		
Klasse	Receptor	Voorbeelden
1	Receptoren die rechtstreeks een ionkanaal beïnvloeden	acetylcholinereceptor serotoninerceptor
2	G-eiwitreeceptoren, ook wel serpentinereceptoren genoemd omdat de ligand als een serpentine door het membraan slingert. Binding van de ligand splitst de stof GTP (guaninetri-fosfaat) in het cytoplasma.	α_1 - en α_2 -adrenoreceptoren β_1 - en β_2 -adrenoreceptoren histaminereceptoren dopaminereceptoren serotoninerceptoren
3	Tyrosinekinasereceptoren. Binding van de ligand activeert het enzym tyrosinekinase in de cel. Veel groei-bevorderende prikkels werken via deze receptoren.	insulinereceptor groeihormoonreceptor
4	Intracellulaire receptoren op het kernmembraan. De liganden zijn lipofiel en kunnen het celmembraan passeren. Na binding wordt het kernmembraan doorlaatbaar voor de ligand, waarna door binding aan het DNA de synthese van eiwitten wordt gestimuleerd.	receptoren voor: glucocorticoïden, mineralocorticoïden en androgenen oestrogenen schildklierhormoon

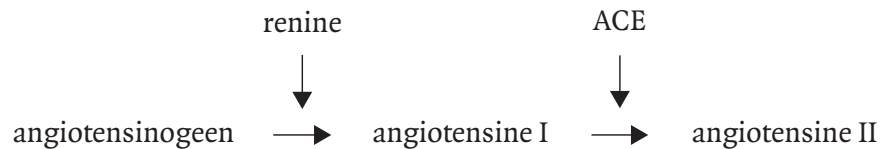
gekeerd. Op deze manier worden de concentratieverschillen gehandhaafd. Transporteiwitten zijn eiwitstructuren die aangrijpingspunten vormen voor zowel endogene liganden als geneesmiddelen.

De belangrijkste ionenkanalen (en de vele subtypen) zijn de kanalen voor natrium-, kalium- en calciumionen. Blokkade (door lokale anesthetica) van de natriumkanalen in zenuwweefsel leidt door onderbreking van de impulsgeleiding tot plaatselijke verdoving.

Bij elektrische prikkeling van het celmembraan van gladde spiercellen en de hartspiercellen ontstaat onder andere een instroom van calciumionen. Calciumantagonisten remmen de instroom van calciumionen zonder het transport van de natrium- en kaliumionen al te veel te beïnvloeden. Er zijn twee groepen calciumantagonisten. De ene groep (bijv. nifedipine, Adalat) veroorzaakt relaxatie van de gladde spieren van de arteriën met als gevolg daling van de bloeddruk. De andere groep (bijv. verapamil, Isoptin) werkt ook op de hartspier, en leidt tot daling van de contractiliteit van het hart. Medicijnen uit deze laatste groep remmen ook de instroom van calcium in de sinusknoop, waardoor tevens de frequentie van het hart afneemt.

2.7.3 ENZYMEN

De werking van veel geneesmiddelen berust op de beïnvloeding van een bepaald enzym. Dit kan stimulering van een bepaald enzym zijn, zoals optreedt bij enzyminductie, maar ook remming (zie par. 2.6.3). Zo remt acetylsalicylzuur (Aspirine) het enzym cyclo-oxygenase, dat nodig is voor de aanmaak van de verschillende prostaglandinen, die weer een rol spelen bij het ontstekingsproces en het ontstaan van koorts. Een ander voorbeeld zijn de ACE-remmers, zoals captopril (Capoten) en enalapril (Renitec). Deze medicijnen beïnvloeden het RAA-systeem (zie figuur 2.9). ACE-remmers remmen dus de omzetting van angiotensine I naar angiotensine II. Hierdoor ontstaat vasodilatatie en vermindering van het aldosterongehalte met als gevolg bloeddrukdaling.



Figuur 2.9 De beïnvloeding van medicijnen op het RAAS.

ACE = angiotensineconverterend enzym. Effecten van angiotensine II: vasoconstrictie en verhoging aldosteronproductie.

2.7.4 TRANSPORTEIWITTEN

Voor het transport van hydrofiele ionen over het celmembraan zijn soms transporteiwitten nodig. Zoals hiervoor is uitgelegd, kunnen hydrofiele ionen niet zelfstandig het lipofiele celmembraan passeren. Dit geldt ook voor de neurotransmitters. Bij de impulsgeleiding van een zenuwcel worden aan het uiteinde van een axon neurotransmitters vrijgemaakt (zie hoofdstuk 3). In de synaps binden die zich aan de receptoren van de postsynaptische zenuwcel. Als de neurotransmitter zijn werk gedaan heeft, wordt hij afgebroken of weer opgenomen (*re-uptake*) in het presynaptische uiteinde van de zenuwcel. Deze heropname vindt plaats met behulp van transporteiwitten. Bij de behandeling van een depressie wordt vaak gebruikgemaakt van re-uptakeremmers, zoals de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) paroxetine (Seroxat) en fluoxetine (Prozac).

2.8 Bijwerkingen

Er wordt gesproken van een bijwerking van een middel als de daadwerkelijke werking van een medicijn anders is dan de bedoelde werking. De definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) luidt: elke reactie die schadelijk en onbedoeld is en die optreedt bij doseringen die voor profylaxe, diagnose en therapie gebruikelijk zijn. Zorgverleners in Nederland kunnen een geconstateerde bijwerking melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl). Ernstige bijwerkingen worden gemeld aan het CBG. Periodiek wordt een overzicht doorgegeven aan het Europese centrum EMEA en aan het centrum van de WHO.

Bijwerkingen kunnen reversibel zijn, maar ook irreversibel. Dit kan voorkomen in het centrale zenuwstelsel, het gehoor, de lever en de nier. Zo is lithium nefrotoxisch en het antibioticum streptomycine kan gehoorbeschadiging geven.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen specifieke en aspecifieke bijwerkingen. De meeste bijwerkingen zijn (orgaan)specifiek. Zij zijn voorspelbaar op grond van het werkingsmechanisme van het geneesmiddel. Butylscopolamine (Buscopan) remt de werking van acetylcholine op de receptoren in het maag-darmkanaal. Het wordt gegeven bij darmkrampen. Niet alleen de acetylcholinereceptoren van de gladde spieren van de darm worden beïnvloed, maar onder andere ook de acetylcholinereceptoren in de blaas en de speekselklieren, waardoor urineretentie en een droge mond kunnen ontstaan.

Aspecifieke bijwerkingen (allergieën) zijn onvoorspelbaar. Zij kunnen niet verklaard worden door de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel, maar ontstaan door een veranderde immunologische gevoeligheid van de patiënt. Het immuunsysteem heeft als doel vreemde stoffen in het lichaam te inactiveren en te verwijderen. Bij een allergische reactie op geneesmiddelen is er sprake van een overdreven reactie van het immuunsysteem. Bij het eerste contact met het geneesmiddel wordt het immuunsysteem gesensibiliseerd (verhoogd gevoelig gemaakt). In de lymfeknopen vermenigvuldigen de T- en de B-lymfocyten zich en later worden geheugencellen gevormd. In dit stadium heeft de patiënt meestal geen klachten. Bij het tweede contact zijn al antilichamen aanwezig en vermenigvuldigen de geheugencellen zich. Er ontstaat een allergische reactie, waarvan vier typen bestaan.

Type I: anafylactische reactie

Type-I-reacties ontstaan door een te sterke reactie van IgE op de aanwezigheid van allergeen. De IgE-antilichamen binden zich aan de re-

ceptoren van de mestcellen. De mestcel gaat open en de inhoud komt vrij. Deze bestaat uit een groot aantal stoffen, waaronder histamine en leukotriënen. Histamine veroorzaakt vasodilatatie en een betere doorlaatbaarheid van de capillairwand, waardoor roodheid en zwelling ontstaan. De leukotriënen veroorzaken constrictie van de gladde spieren in luchtwegen en darmen, en een verhoogde slijmsecretie. Dit leidt onder andere tot benauwdheid.

Mensen met een type-I-reactie hebben een atopische constitutie en kunnen last hebben van allerlei uitingen van type-I-reacties. De ergste vorm is de anafylaxie. Kort na blootstelling aan het gesensibiliseerde allergeen (bijv. een antibioticum) krijgt de patiënt een rood gezicht. Ook jeuk, hartkloppingen en kortademigheid kunnen ontstaan. In het ernstigste geval treedt een anafylactische shock op met larynxoedeem, bronchospasmen en urticaria (galbulten). Door de grote hoeveelheid vrijgekomen histamine kan de vasodilatatie een acuut levensbedreigende bloeddrukverlaging tot gevolg hebben.

Type II: cytotoxische reactie

Bij de type-II-reactie binden de circulerende geneesmiddel-antilichaamcomplexen zich aan het celoppervlak van bloedcellen. Aan de complexen vindt een activering van complementfactoren plaats. Dit zijn eiwitten die in inactieve vorm in het bloed aanwezig zijn en die na activatie een belangrijke rol spelen bij het stimuleren van het immuunsysteem. Zij worden voornamelijk gemaakt door de lever, maar ook lymfocyten zijn in staat bepaalde factoren van het complement te vormen. Door bepaalde stimuli, zoals een antigeen-antilichaamreactie, worden de factoren geactiveerd. De meeste factoren hebben een enzymachtige werking en zijn sterk chemotaxisch (aantrekken van granulocyten). Complementactivering leidt tot vernietiging van het celmembraan, bevordert de fagocytose en de ontstekingsreactie en kan micro-organismen doen agglutineren. De activering van complement op het celmembraan van bloedcellen leidt tot hemolytische anemie, granulopenie en trombopenie.

Type III: immuuncomplexvasculitis

De type-III-reactie ontstaat door het neerslaan van geneesmiddel-antilichaamcomplexen op de vaatwand of andere weefsels. Ook deze complexen activeren het complementsysteem. Uit de aangetrokken neutrofiële granulocyten komen enzymen vrij die de vaatwand beschadigen. Hierdoor ontstaat een vasculitis. Naast koorts en exantheem kunnen ook lymfadenopathie, artritis, neuritis en nefritis ontstaan.

Type IV: contacteczeem

De type-IV-reactie wordt ook wel de uitgestelde allergische reactie genoemd, omdat zij pas na dagen zichtbaar wordt. Deze reactie wordt veroorzaakt door gesensibiliseerde T-lymfocyten. Zij treedt dus pas op bij herhaalde blootstelling aan het allergeen. Een op de huid aangebracht geneesmiddel bindt zich aan een gesensibiliseerde T-lymfocyt. Deze geeft stoffen af (lymfokinen) die macrofagen activeren en een ontstekingsreactie veroorzaken. In ernstige gevallen kan een anafylaxie optreden.

2.9 Interacties en veranderingen in werking

2.9.1 INTERACTIES

Er wordt gesproken van een interactie wanneer verschillende stoffen (geneesmiddelen, voedingsmiddelen, genotmiddelen) elkaars (bij)werking beïnvloeden. De werking van geneesmiddelen kan door de interactie versterkt worden, maar ook (ten dele) teniet worden gedaan. Er is sprake van additie als het effect de som is van de verschillende effecten ($1 + 1 = 2$). Dit treedt bijvoorbeeld op als een geneesmiddel dat het centrale zenuwstelsel dempt, tegelijk wordt ingenomen met een ander geneesmiddel met een dempende werking. Bij potentiëring is sprake van een versterking van het effect ($1 + 1 = 3$). Dit doet zich voor bij het gelijktijdig gebruik van alcohol en een benzodiazepine. Interacties kunnen plaatsvinden langs de hele weg die het geneesmiddel in het lichaam aflegt: tijdens de resorptie, de distributie, de biotransformatie en de excretie.

Interactie in de resorptiefase

Wanneer het antibioticum tetracycline (Doxycycline) tegelijkertijd met metaalionen (magnesium, ijzer, calcium) wordt ingenomen, ontstaat in de darm een onoplosbaar complex. Gelijktijdige toediening van tetracycline met onder andere antacida (maagzuurbindende middelen), ijzertabletten en melk moet dus vermeden worden. Salicylaten beschadigen de maagwand. In combinatie met alcohol is de beschadiging ernstiger.

Interactie in de distributiefase

Veel geneesmiddelen (salicylaten, antibiotica, orale anticoagulantia en orale antidiabetica) worden in het bloed voor een deel gebonden aan eiwitten, voornamelijk aan albumine. In gebonden vorm is het geneesmiddel onwerkzaam, alleen de vrije fractie (de niet-gebonden vorm) is werkzaam. Sommige geneesmiddelen binden zich sterker dan andere

aan albumine (bijv. acetylsalicylzuur). Wanneer meer geneesmiddelen gelijktijdig in de bloedbaan aanwezig zijn, kunnen zij elkaar uit de eiwitbinding verdringen. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij gelijktijdige inname van een oraal antidiabeticum (tolbutamide, Rastinon) en acetylsalicylzuur (Aspirine): het orale antidiabeticum wordt van de eiwitbinding verdrongen. De vrije fractie neemt toe met als gevolg kans op hypoglykemie. Hetzelfde geldt voor het gelijktijdige gebruik van een oraal anticoagulantium (acenocoumarol) en acetylsalicylzuur.

Interactie tijdens de fase van biotransformatie

Rifampicine (een antibioticum) stimuleert de enzyminductie, zodat bij gelijktijdig gebruik van een oraal anticonceptiemiddel dit laatste middel sneller wordt afgebroken en dus minder betrouwbaar is.

Interactie in de excretiefase

Diuretica verhogen de plasmaspiegel van lithium of kunnen een alkalose veroorzaken.

2.9.2 VERANDERDE WERKING

Het effect van het geneesmiddel kan op verschillende manieren veranderen. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen tachyfylixie en tolerantie. Sommige geneesmiddelen worden na herhaalde toediening minder werkzaam. Bij de behandeling van astma bronchiale met β_2 -receptorstimulerende medicijnen nemen na herhaalde toediening de bijwerkingen (tremoren, tachycardie) vaak af. Bij tachyfylixie treedt de gewenning zeer snel op, bij tolerantie duurt dit langer. Tolerantie treedt ook op bij het gebruik van alcohol. Bij langdurig gebruik is steeds meer nodig om hetzelfde effect te bereiken. Tolerantie kan zich ontwikkelen doordat de stof minder goed wordt opgenomen in het maag-darmkanaal, door enzyminductie in de lever en door veranderde gevoeligheid van de weefsels. Kruistolerantie wil zeggen dat de tolerantie voor de ene stof een tolerantie voor de andere stof veroorzaakt. Een alcoholist heeft bijvoorbeeld veel meer narcosemiddelen nodig om het effect (narcose) te bereiken.

2.9.3 RESISTENTIE

In geval van resistentie is ongevoeligheid voor een bepaald geneesmiddel ontstaan. Een voorbeeld is dat bacteriën resistent kunnen worden voor antibiotica. Is de bacterie resistent voor een bepaald antibioticum, dan geldt dat ook voor andere antibiotica uit dezelfde groep. Dit fenomeen wordt kruisresistentie genoemd. Als een micro-organisme resistent is voor een bepaald geneesmiddel uit de penicillinegroep,

dan zal dat voor alle verschillende vertegenwoordigers uit de penicil-
linegroep gelden. Om de kans op resistentie te verminderen of te
voorkomen, wordt vaak een combinatietherapie gegeven, zoals bij de
behandeling van aids en tbc, maar ook bij maligniteiten.

2.9.4 REBOUNDFENOMEEN

Bij langdurig gebruik van geneesmiddelen kan een reboundeffect ont-
staan. Dat wil zeggen dat als de medicatie plotseling gestaakt wordt,
de symptomen ernstiger terugkomen dan voor de aanvang van de
therapie. Het reboundfenomeen komt bijvoorbeeld voor bij langdurig
gebruik van benzodiazepinen.