



EXAMENVRAGEN

FARMACOLOGIE: KLINISCHE TOEPASSINGEN

Onderdeel prof. Smolders

Lio Eggers

Smolders → Antidepressiva

1. Hoe werken anti-depressiva. Je krijgt een stuk of 5 mogelijkheden waarvan je moet aanduiden welke als anti-dep gebruikt worden.

Antidepressiva verhogen de hoeveelheid noradrenaline, serotonine en dopamine in de synapspleet door te interfereren met:

- Hun heropname → reuptake inhibitoren
- Hun metabolisatie → MAO (monoamine oxidase) inhibitoren
- Werken in op hun neuroreceptoren → antidepressiva werkend op neuroreceptoren
- NAD potentiëring: werkt antidepressief, patiënten zijn meer alert en energiever
- Serotonine potentiëring: werkt antidepressief, anxiolytisch, minder paniek en obsessief gedrag
- DA: gedaald positief affect wordt tegengegaan

Monoamine basishypothese: er is een malfunctioneren van 1 en/of meer van de 3 monoaminesystemen (DA, NA en serotonine). Antidepressiva stimuleren duidelijk 1 of meer van de monoamines.

Neurotransmitterreceptor hypothese: er is een verandering in functionaliteit en aantal receptoren door een tekort aan monoaminerge input. Dit wordt hersteld door antidepressiva.

2. Welke geneesmiddelklassen bij majeure depressie. Hoe werken ze? (uiteindelijk moest je ook alle groepen geven, zei ze mondeling)

Middelen bij unipolaire majeure depressie

1. Reuptake inhibitoren

Deze zorgen voor het blokkeren van de heropname van 5HT en NAD via de norepinefrine-transporter en serotonine-transporter (spelen de hoofdrol) en dopamine-transporter (bijrol). Hierdoor blijven noradrenaline, serotonine en dopamine meer uitgesproken en langer aanwezig in de synapspleet → meer interactie met de receptoren.

- a. Niet-selectieve reuptake-inhibitoren
 - i. TCAD = tricyclische antidepressiva en aan TCAD verwante moleculen
 - Imipramine, Clomipramine; Nortryptiline, Amytryptiline
 - Verwant: Doxepine, Dosulepine, Maprotiline
 - CI = AMI en hartritmestoornissen
 - Gewichtstoename, anticholinerge effecten, orthostatische hypotensie
 - ii. SNRI = Serotonine en Noradrenaline Reuptake Inhibitor
 - Venlafaxine, duloxetine
 - Ook bij angst en paniekstoornissen en bij neuropathische pijn!
 - iii. Bupropion = NDRI = Noradrenaline en Dopamine Reuptake Inhibitor (dopamine reuptake inhibitor + zwakkere NAD reuptake inhibitor + nicotine receptor antagonist) → geen seksuele disfunctie, geen gewichtstoename
- b. Selectieve reuptake-inhibitoren

- i. SSRI = Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitor
→ Paroxetine, Fluoxetine, Fluvoxamine, Sertraline, Citalopram, Escitalopram
- ii. NRI = Selectieve Noradrenaline Reuptake inhibitor
→ Reboxetine, Atomoxetine

2. Antidepressiva werkend op neuroreceptoren

Deze antidepressiva gaan op de neuroreceptoren zelf inwerken en zo hun effect uitoefenen.

- a. SARI = Serotonine Antagonist en Reuptake Inhibitor
→ 5HT_{2A} receptor antagonist (postsynaptisch), reuptake (presynaptisch) en 5HT_{2C} (postsynaptisch) blokkerende werking
→ sterk sedatief (anti-H₁), geen seksuele disfunctie
→ Trazodon
- b. Alfa₂ receptor antagonisme
→ Mirtazapine
→ verhogen NAD en 5HT vrijgave door disinhibitie (SNDIs)
→ sedatief, geen seksuele disfunctie (door 5HT_{2A} antagonisme)
- c. Melatoninereceptor-agonist (MT₁/MT₂) en 5HT_{2C} receptor-antagonist
→ Agomelatine

3. MAO-inhibitoren

Interferentie met metabolisatie van de monoamines (NAD, dopamine, serotonine, tyramine, fenylethylamine)

MAO = monoamine oxidase

MAO-A → substraat = NAD, dopamine, serotonine – tyramine

MAO-B → substraat = dopamine en fenylethylamines

- a. Oude generatie: irreversiebele MAO-A en MAO-B inhibitoren
→ Fenelzine
- b. Nieuwe generatie: reversiebele MAO-A inhibitoren (inhibitie fluctueert met plasmaconcentratie) (RIMA)
→ Moclobemide

Middelen bij unipolaire milde depressie

Sint-Janskruid = Hypericum perforatum

3. Wat zijn de twee basiswerkingsmechanismen van antidepressiva

- Inhibitie van de reuptake van neurotransmitters → langere werkingsduur en meer neurotransmitter aanwezig in de synapsspleet
- Inhibitie van de metabolisatie van neurotransmitters via inhibitie van MAO

4. Waarom verschilt Bupropion van de andere antidepressiva? Drie mogelijkheden

a) Bupropion is een niet-selectieve reuptake inhibitor

- Andere antidepressiva klassen zijn:

- Selectieve reuptake inhibitor: inhiberen specifiek 1 monoamine reuptake mechanisme
- Antidepressiva werkend op de neuroreceptoren
 - SARI's
 - SNDI's
 - AGomelatine
- MAO-inhibitoren (oude en nieuwe generatie)

b) Het heeft naast reuptake inhibitie nog enkele andere werkingen die andere AD niet hebben: Dopamine reuptake inhibitor + zwakkere NAD reuptake inhibitor + nicotine antagonist (zie ook rookstop)

- Door dopaminecomponent verbetering van symptomen als gebrek aan:
 - Plezier
 - Enthousiasme
 - Energie
 - Interesse
- Geen gewichtstoename
- Geen seksuele dysfuncties

c) Kan ook gebruikt worden bij andere indicaties als anti-depressief, bv bij rookverslaving.

5. Geef 2 typische nevenwerkingen bij chronisch gebruik van SSRI's en verklaar deze kort

Hieronder alle nevenwerkingen, zelf te zien welke je onthoudt ☺

Neveneffecten eigen aan de SSRI's

- **Gastrointestinale bijwerkingen** frequent: zoals
 - Nausea
 - Braken
 - Diarree
 - Krampen
 - 5HT3 receptor gemedieerd (meestal tijdelijk)
- **Centrale effecten** zoals
 - Hoofdpijn
 - Duizeligheid
 - Agitatie
 - Frequent slaapstoornissen
- **GEEN** of weinig cardiale complicaties
 - Veiliger bij overdosis;
 - Opgelet voor **citalopram/escitalopram** → verlenging QT interval
- SSRI's geven ook een **verzagingsgevoel**
 - Minder voedselopname → anorexie
- Mogelijks **serotoninesyndroom**:
 - Neuromusculaire agitatie: clonus, hyperflexie, myoclonus, hyperrigiditeit, tremor
 - Dysfunctie autonoom systeem: hyperthermie (die soms fataal is), tachycardie
 - Veranderde mentale status: agitatie, verwardheid

- Ernstige gevallen → bij inname 2 of meer serotoninerge GM, waarvan 1 meestal een MAO-inhibitor
- Anticholinerge effecten voor paroxetine
- **Bloedingen** thv
 - Maag
 - Darm
 - Huid
 - Mucosa
 - ➔ zelden
 - (Opletten met antitrombotische middelen, acetylsalicylzuur en NSAIDs)
- **Extrapiramidale verschijnselen**
 - Dopamine inhibitie via 5HT2A activatie in basale ganglia
 - Zeker in combinatie met bepaalde antipsychotica
- **Hyponatriëmie** bij bejaarden (onvoldoende ADH vrijgave)
- Voor fluoxetine **agressie en geweld**

Neveneffecten voor alle reuptake inhibitoren

- **Seksuele stoornissen** :
 - Problemen met libido
 - 5HT2A gemedieerde daling dopamine thv pleasure centers
 - Problemen met orgasme, erectiestoornissen
 - Omwille van 5HT2A/C activatie thv ruggemer
 - = belangrijkste klacht met serotonine reuptake inhibitoren
- **Verlagen van de convulsiedrempel** (controversieel!) ☹
 - Bij hoge dosissen
 - Bij antecedenen van epilepsie
- Beven, overmatig zweten
- **Dervingsverschijnselen** na plots stoppen van behandeling, zoals
 - Beven
 - Vertigo
 - Nausea
 - Diarree
 - Neiging tot manie, ...
- **Hepatotoxiciteit**
- Bij kinderen en volwassenen verhoging van het risico **aan zelfmoordgedachten**
 - Meest beschreven voor SSRIs doch voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten
- Opmerking: de bijwerkingen treden vooral op tijdens de eerste weken, kunnen nadien afnemen

6. MAO-inhibitoren (MKV)

- A. Remt mono-amine heropname → FOET (is taak van reuptake inhibitoren)
- B. Remt afbraak → JUIST want MAO geeft oxidatie/afbraak van monoamines (NAD, DA, 5HT) dus MAO-inhibitor remt afbraak monoamines.

- C. MAO-A inhibitor bij anti-depressie → JUIST, NAD en 5HT potentiëring is antidepressief
- D. MAO-B inhibitor bij psychose → FOUT (dopamine is substraat van MAO-B dus zal MAO-B inhibitor dopamine verhogen terwijl volgens een theorie dopaminehyperactiviteit juist een oorzaak is van schizofrenie)

7. Waarom verschilt Bupropion van ofwel TCAD ofwel SSRI?

- *TCAD = tricyclische antidepressiva:*
 - Remmen in variabele mate de heropname van NAD of 5HT
- *SNRI's = serotonine en noradrenaline reuptake inhibitoren*
 - Rlokken heropname van 5HT en NAD
- *SSRI's = selectieve heropname inhibitoren van serotonine*
- → Bupropion =
 - Dopamine reuptake inhibitor + zwakkere NAD reuptake inhibitor + nicotine antagonist
 - Bupropion is net zoals TCAD en SNRI een noradrenaline reuptake inhibitor
 - Verschilt van TCAD en SNRI omdat het ook een *dopamine* reuptake inhibitor is
 - Verschilt van SSRI omdat het een niet-selectieve reuptake inhibitor is → SSRI enkel inhibitie heropname serotonine, Bupropion reuptake inhibitie NAD en Dopamine

8. Functie serotonine (typische MKV)

- Werkt via NO

9. Werking SSRIs = selectieve heropnameremmers voor serotonine

Indicaties:

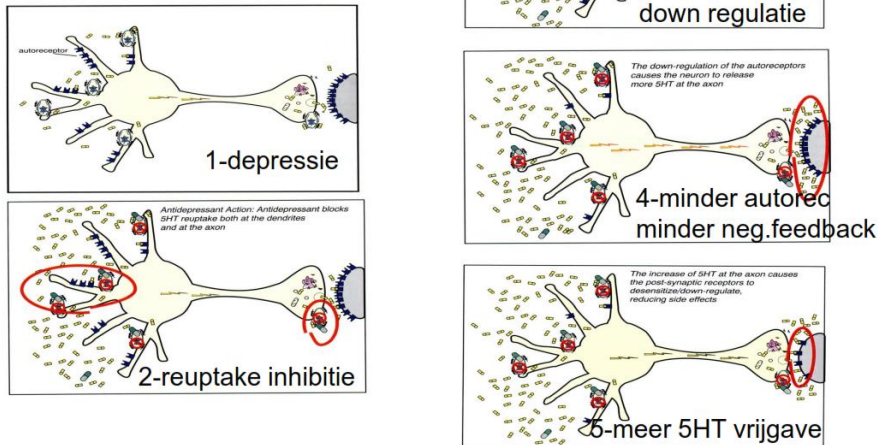
Majeure depressie, persoonlijkheidsstoornissen (bv borderline), paniekstoornissen en gegeneraliseerde angst, obsessieve-compulsieve stoornis (OCD), sociale fobie (ernstige vormen) posttraumatische stressstoornis, ernstig premenstrueel syndroom, menopauzale klachten

Werkingsmechanisme: (uitleg voor figuur cursus):

1. **Reuptake inhibitie:**
Na toediening blokkeren SSRI's meteen de serotonine-heropname → verhoging van de serotonineconcentratie aan de somatodendritische kant van het neuron. Somatodendritische serotonine-1A-receptoren (5-HT_{1A}-autoreceptoren) gaan een interactie aan met de serotonine waardoor het neuron presynaptisch minder serotonine afgeeft.
2. **Desensitisatie, down regulatie**
Na verloop van tijd (weken) worden deze 5-HT_{1A}-autoreceptoren ongevoelig voor de lokaal verhoogde hoeveelheid serotonine, en de hoeveelheid receptoren neemt af.
3. **Minder autoreceptoren en minder negatieve feedback**
Door minder negatieve feedback → meer actiepotentialen zijn
Aan het axonuiteinde van de zenuwcel wordt meer serotonine afgegeven in de synapspleet.
4. **Meer 5HT vrijgave**

Postsynaptische serotonine receptoren worden ongevoelig → stijging hoeveelheid serotonine in de synapspleet
 Dit zou bijdragen aan het antidepressieve effect van de SSRI's en het voorbijgaande karakter van een aantal bijwerkingen

SSRI's werkingmechanisme



Het ongevoelig maken = desensitisatie van de receptoren duurt enige tijd (een aantal weken) en wordt beschouwd als oorzaak van het vertraagd intreden van de werking van SSRI's.

De beïnvloeding van de 5-HT_{1A}-autoreceptoren speelt ook een rol bij de modulatie van angst, agressie, het voedingspatroon, de motoriek en het seksueel functioneren.

Endogeen serotonine remt de vrijgave van DA/NAD via 5HT_{2C}-receptoren → SSRI's: 5HT_{2C}-receptor antagonisme → stimuleert de vrijgave van dopamine en noradrenaline in prefrontale cortex

MKV over een patiënt krijgt een dermale pleister met een medicament dat normaal crisissen veroorzaakt bij het drinken van wijn, eten van kaas,... MAO-inhibitoren.

Smolders → Antipsychotica

10. Waarin verschillen de atypische van de typische neuroleptica? welke neveneffecten heb je niet bij atypische neuroleptica dat je wel bij typische hebt? en geef neveneffecten van atypische

Vershil typische en atypische neuroleptica

- Typische
 - Niet-selectieve D2 antagonisten
 - Antipsychotisch effect: de patiënt wordt onverschillig voor de typische psychotische **positieve symptomen** zoals wanen, hallucinaties, chaotisch gedrag; ook agressiviteit wordt onderdrukt.
- Atypische
 - Werkingsmechanisme
 - Serotonine (5HT2A) -dopamine (D2) receptor antagonisten (SDA) als basismechanisme
 - Snelle dissociatie van D2 receptor antagonisten
 - D2 partieel agonisme (DPA)
 - 5HT1A partieel agonisme (SPA)
 - Verbetering **positieve en negatieve** symptomen alsook activatie rewarding system en vermindering van de neveneffecten

Neveneffecten die je niet bij de atypische neuroleptica hebt

- Extrapyramidale symptomen
 - Acuut: parkinsonisme → akinesie, hypokinesie, tremor, rigiditeit
 - Motorische rusteloosheid → acathesie = bewegingsdrang
 - Chronisch: tardieve dyskinesieën
- Hyperprolactinemie (met ammenoree, galactoree, daling libido, impotentie, gynecomastie)

Neveneffecten atypische – vb. clozapine

- Metabole neveneffecten
 - Verhoogd risico op diabetes type 2 → door antagonistische effecten thv muscarine M3 receptoren op beta cellen pancreas
 - Hyperlipidemie en hypercholesterolemie
 - Gewichtstoename
- Verhoogde kans op CVA bij bejaarde pt met dementie-gerelateerde psychotische symptomen en gedragsstoornissen

11. Multiple choice vragen over antipsychotica :

- Zijn agonist op D2 → nee, antagonist
- Alle antipsychotica verbeteren positieve & negatieve symptomen → nee, enkel atypische (typische enkel positieve)
- Worden gebruikt voor schizofrenie en hyperprolactinemie → fout, hyperprolactinemie is neveneffect

- Een ambetant neveneffect zijn de tardieve dyskinesieën → juist

12. Leg uit welke banen deficiënt zijn bij schizofrenie. Wat zijn de werkingsmechanismen en effecten van typische en atypische antipsychotica?

- Neurobiologie van schizofrenie positieve symptomen
 - De corticale hersenstam glutamaatprojectie communiceert met de mesolimbische dopamine pathway via GABA interneuronen in de ventrale tegmentale regio.
 - Glutamaat stimuleert de NMDA receptoren op het interneuron en zorgt zo voor GABA vrijstelling
 - GABA inhibeert op zijn beurt de dopamine vrijstelling ter hoogte van de mesolimbische dopamine pathway.
 - Als de NMDA receptoren hypoactief zijn, zal het downstream effect van inhibitie van de mesolimbische dopamine pathway niet plaats vinden → leidt tot hyperactivatie in deze pathway: hallucinaties, wanen
- Neurobiologie van schizofrenie negatieve symptomen
 - De corticale hersenstam glutamaatprojectie communiceert rechtstreeks met de mesocorticale dopamine pathway.
 - Als de NMDA receptoren in deze projectie hypoactief zijn, wordt de mesocorticale dopamine pathway hypoactief.
 - Negatieve symptomen: afgevlakt effect, anhedonie (onvermogen genot te ervaren), alogie, sociale isolatie

Typische antipsychotica:

- D2 receptor antagonisten
- Antipsychotisch effect: de patiënt wordt onverschillig voor de typische psychotische **positieve symptomen** zoals wanen, hallucinaties, chaotisch gedrag; ook agressiviteit wordt onderdrukt.
- Neveneffecten:
 - DA-D2 receptor antagonisten maken geen onderscheid tussen limbisch systeem en nigrostriataal systeem → inhibitie nigrostriatale systeem → extrapyramidale symptomen (dosisafh) → kan leiden tot neuroleptica-geïnduceerde bewegingstoornissen
 - Acut: symptomen van parkinson (parkinsonisme) → tremor, rigiditeit, akinesie, hypokinesie
 - Motorische rusteloosheid → acathisie = bewegingsdrang
 - Chronisch: tardieve dyskinesieën = ongecontroleerde bewegingen van hoofd, mond-, en schouderspieren
 - → anticholinergica als behandeling
 - Hyperprolactinemie met amenorroe, galactorroe, impotentie, gynecomastie, libidoverlies
 - Anti-emetisch effect

Atypische antipsychotica:

Op examen kan ze een foto geven hiervan met 5HT2A, D2, Alfa 1, Alfa 2, H1, 5HT7, X? → welk GM klasse + neveneffecten

- Atypisch
 - Geen EPS
 - Verbetering van zowel negatieve als positieve symptomen
- Werkingsmechanisme
 - **Serotonine (5HT2A) -dopamine (D2) receptor antagonisten** (SDA) als basismechanisme
 - Normaal: serotonine inhibeert DA vrijstelling via stimulatie 5HT2A receptor →
 - SDA: blokkeren deze actie → stijging in dopamine vrijstelling thv mesocorticale baan → minder negatieve, affectieve en cognitieve symptomen
 - SDA: stijging dopamine door disinhibitie en vermindert D2 receptor antagonisme in nigrostriatale baan → minder extrapyramidale symptomen
 - SDA: draagt bij aan verbeteren van positieve symptomen, immers hallucinogeen = partiële 5HT2A receptor agonisten
 - SDA: verminderen hyperprolactinemie want dopamine inhibeert prolactinevrijgave, serotonine stimuleert prolactinevrijgave.
 - **Snelle dissociatie van D2 receptor antagonisten**
 - antipsychoticum dissocieert sneller van D2 receptor: voldoende antagonisme voor antipsychotisch effect, maar toch voldoende tijd als ongebonden receptor om neveneffecten te onderdrukken = hit-and-run
 - tight binding: trage dissociatie is geassocieerd met hogere incidentie van EPS en hyperprolactinemie
 - **D2 partieel agonisme (DPA)**
 - normaliseert positieve, negatieve en neveneffecten.
 - activeert deels de reward baan: terug genot, plezier en beloningsgevoel mogelijk
 - **5HT1A partieel agonisme (SPA)**
 - stimuleert DA vrijgave: wanneer serotonine bindt op 5HT1A-receptor, wordt de serotonine vrijstelling geïnhibeed → serotonine kan de dopamine vrijstelling niet inhiberen → toename dopamine

13. Geef het aangrijpingspunt van typische neuroleptica:

D2-receptor antagonist

14. Bijwerkingen van neuroleptica uitleggen

Typische neuroleptica:

Neveneffecten gekoppeld aan niet-selectiviteit van D2 blokkers:

- Anticholinerge effecten (oa constipatie, droge mond, accommodatie oog, ...)
- Anti- alfa1: orthostatische hypotensie, duizeligheid
- Anti-H1: sedatie, gewichtstoename
- Anti-5HT2C: gewichtstoename

Extrapiramidale symptomen:

- Acut: symptomen van de ziekte van Parkinson → tremor, rigiditeit, akinesie, hypokinesie
- Soms motorische rusteloosheid (acathisie = bewegingsdrang)
- Chronisch: tardieve dyskinesieën = ongecontroleerde bewegingen van hoofd-, mond- en schouderpijnen; vaak hardnekkig zelfs na stoppen van de therapie

Hyperprolactinemie met amenorroe, galactorroe, impotentie, gynecomastie en libidoverlies
→ serotonine stimuleert prolactine vrijgave

Verhoogd risico epileptiforme manifestaties bij epilepsiepatiënten
Fotosensibilisatie bij fenothiazinen

Verlenging QT interval voor fenothiazines, droperidol, pimozide, haloperidol en benzamides → gevaar “torsades de pointes” en risico plotse cardiale dood

Maligne neuroleptisch syndroom

Atypische neuroleptica:

- Minder acute extrapiramidale symptomen
- Gewichtstoename (vooral in de eerste maanden) treedt frequenter op met clozapine en olanzapine (H1 en 5HT2C antagonist effecten)
- Patiënten met schizofrenie hebben een verhoogd risico van diabetes, en atypische antipsychotica kunnen het risico van type 2-diabetes nog verhogen
- Vooral clozapine en olanzapine worden in verband gebracht met hypercholesterolemie en hyperlipidemie.
- Olanzapine en risperidon zijn in verband gebracht met een verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten bij bejaarde patiënten met dementie-gerelateerde psychotische symptomen en gedragsstoornissen. Men neemt aan dat dit risico ook voor geen enkel antipsychoticum uit te sluiten is.
- Verhoogd risico van plotse cardiale dood door antipsychotica (risico even groot voor de atypische als voor de klassieke antipsychotica)
- Hyperprolactinemie kan vooral optreden met risperidon.

15. Andere indicaties anti-psychotica (buiten schizofrenie). Noem 4 middelen en indicaties anti-psychotica (middelen):

- Conventionele antipsychotica (= typisch) → verbetering positieve symptomen
 - Fenothiazinen
 - Thioxanthenen
 - Butyrofenonen
 - Diafenylpiperidinen
 - Benzamides
- Atypische of nieuwere antipsychotica → verbetering positieve en negatieve symptomen
 - Nieuwere werkingsmechanismen
 - Andere chemische structuur

- Nieuwere generaties → variatie in farmacologisch profiel
- Voorbeelden
 - Clozapine (Leponex®)
 - Risperidon (Risperdal®)
 - Olanzapine (Zyprexa®)

Indicaties antipsychotica (buiten schizofrenie) → zeker 4 onthouden:

- Manische episodes van bipolaire stoornissen
- Andere psychotische stoornissen zoals “folie à deux”, waanstoornissen, kortdurende psychose
- In combinatie met antidepressiva bij obsessief-compulsieve stoornissen (OCD) = dwangmatige gedachten + dwangmatige handelingen (smetvrees, ordenen, controleren, eetstoornissen, gokverslaving)
- Ongecontroleerde psychomotorische agitatie
- Agressiviteit & ernstige agitatie
- Delirium, acute fase van alcoholontwenning
- Seksuele perversies (parafilie) (niet altijd even wetenschappelijk onderbouwd)
- Palliatieve zorgverlening: hardnekkige pijnen en als anti-emetica
- Bij persistente hik, chorea van Huntington en syndroom van Gilles de la Tourette
- Augmentatie strategie bij therapie-resistente majeure depressie

16. Antipsychotica (MKV)

- Conventionele: D2-receptor blokkade = verbeteren positieve symptomen; ExtraPyramidale Symptomen, hyperprolactinemie, anti-emetisch
- Atypische: serotonine-dopamine receptor antagonisme = verbeteren + en – symptomen (grotere doeltreffendheid op negatieve symptomen dan de klassieke); weinig EPS; minder hyperprolactinemie
- Andere atypische mechanismen: D2 partieel agonisme; hit-and-run → snelle dissociatie van D2 receptor; 5HT1A partieel agonisme

Extra:

Depot-preparaten: verestering neurolepticum met een vetzuur, wordt opgelost in plantaardige olie en IM toegediend. In het lichaam wordt het ester gesplitst

1 injectie om de 4 weken

→ worden ingezet ter bevordering van de therapietrouw, maar dit kan soms problemen stellen wanneer ernstige ongewenste effecten optreden

Smolders → Hypnotica/mood/anxiolytica

17. Aangrijpingspunt Z-drugs? Lijkt op mechanisme van welke andere geneesmiddelen?

Verschillen ze in indicaties?

- Werking en aangrijpingspunt: positieve allosterische modulatie thv constitutioneel actieve GABA_A receptor → potentialisatie effect van GABA door GABA_A receptor full agonisme.
Binding op bindingsplaats van receptor → verhoogt binding van GABA aan de receptor → verhoogt frequentie openen chloride-kanalen → chloride influx → hyperpolarisatie → neuron minder exciteerbaar
- Zelfde aangrijpingspunt en werkingsmechanisme als benzodiazepines, maar chemisch verschillend
- Z-drugs hebben een uitsluitend hypnotische werking → indicatie slaap/inslaapstoornissen
- Benzo's ook bij angst gebruikt (zie indicaties volgende vragen)

18. Welke stoffen spelen een rol in het slaap-waak ritme? Speelt hier medicatie op in? Zo ja, welke en geef de indicaties?

De slaap-waak switch wordt thv. verschillende nucleï van de hypothalamus door een aantal stoffen beïnvloed:

- Waak promotor in de tuberomammillaire nucleus (on switch) → histamine
- Orexine/hypocretine neuronen van de laterale hypothalamus → promoot/stabiliseert wakker zijn
- Slaap promotor (off switch): ventrolaterale preoptische nucleus → GABA
- Slaapbevorderend hormoon geproduceerd door epifyse = melatonine → regeling van het circadiaans slaap-waak ritme (input licht, activiteit, melatonine) door suprachiasmatische nucleus = interne klok van hersenen

De alertheid (een spectrum dat varieert) wordt bepaald door een evenwicht tussen 5 neurotransmitters in de reticulair formatie thv hersenstam

- Histamine
- Dopamine
- Noradrenaline
- Serotonine
- Acetylcholine

Medicatie die inspeelt op het slaap-waak ritme zijn:

- Benzodiazepines
 - Indicaties: vooral slaapstoornissen en/of angst maar ook premedicatie bij anesthesie, kleine ingrepen en onaangename onderzoeken, epilepsie en status epilepticus, spasticiteit en alcoholonthouding
 - PAM thv GABA_A-receptor
- Z-drugs
 - Indicaties: inslaapproblemen wegens uitsluitend hypnotische werking

- PAM thv GABA_A -receptor
- Melatonine
 - Indicaties: primaire insomnia bij patiënten van 55 jaar of ouder, jet lag
 - Melatonine wordt geproduceerd door de epifyse → inwerking op regulering van circadiaans slaap-waak ritme door suprachiasmatische nucleus (input van licht, activiteit en melatonine), MT1/MT2 receptor agonisme
- Eerste generatie H1 antihistaminica
 - Indicaties: sedatie
- Valeriaanextracten
 - Indicaties: slapeloosheid (hypnotisch effect)
- Sederende antidepressiva
 - Indicaties: psychiatrisch ziektebeeld, dus indien ook depressieve symptomen/angst/psychosen/gedragsstoornissen aanwezig
- [GHB (liquid XTC). Geen medicatie, maar een drug.]
- [Flunitrazepam (Rohypnol). Geen medicatie maar een drug.]

19. Een dame neemt een overdosis diazepam, wat geef je om de symptomen te verminderen?

Flumazenil (=Anexate) is een benzodiazepine antagonist en dus geïndiceerd bij overdosering met bv. diazepam (= Valium). (maar zelden gebruikt)

20. Wat is het aangrijpingspunt van cocaïne, benzodiazepines + zeggen of het inhibitor/agonist/antagonist/modulator is.

Cocaïne: - monoamine reuptake (SERT, NET en DAT) inhibitor

- blokkage Na⁺-kanalen in o.a. zenuwmembranen (lokaal anesthetisch effect)

Benzodiazepines → positieve allosterische modulatie (PAM) t.h.v. de constitutioneel actieve GABA_A – receptor

Dus benzo's = modulator

21. Zolpidem is een: hypnoticum/antipsychoticum/antidepressivum.

Zolpidem is een hypnoticum. → behoort tot de Z-drugs = niet-benzodiazepine GM met gelijkaardige effecten als benzodiazepines

22. Een benzo wordt ingespoten met thiopental. Wat zal er gebeuren als er niet langer een benzo wordt ingespoten? → pt wordt wakker na 3-5 minuten

23. Bijwerkingen van benzo's waar bij bejaarden op moet worden gelet?

- Iatrogene mentale verwardheid en amnesie
- Ataxie met evenwichtsstoornissen → val
- → Bejaarden benzo geven met kortere werkingsduur en lage dosis (vanwege ↑ gevoeligheid en ↓ metabolisme)
- Igv overdosering: flumazenil toediening

24. Benzodiazepines: werking, effecten, nevenwerkingen

Effecten

- Anxiolytische werking
- Hypnotische werking → bevorderen inslapen en slaapduur, maar verstoren normale slaappatroon
- Relaxatie skeletspieren (vooral diazepam)
- Anti-convulsief effect: bij epilepsie worden benzo's gebruikt
- Sedatieve werking: eerder ongewenst, verlagen van waakniveau, psychomotorische activiteit en cognitieve functies
- Retrograde amnesie

25. Benzo's: Indicaties? Basiswerkingsmechanisme? Verschil/gelijkenis met Z-drugs op deze vlakken? Zijn er mogelijke nevenwerkingen/gevaarlijke effecten mogelijk bij inname van benzo's? Waarom therapie met benzo's zo kort mogelijk?

Werking

- Potentialisatie van het effect van neurotransmitter GABA = γ -aminoboterzuur door GABA_A receptor full antagonisme
- Positieve allosterische modulatie (PAM) thv constitutioneel actieve GABA_A receptor
 - Benzodiazepine binding op benzodiazepine bindingsite van GABA_A receptor → verhoogt de binding van GABA aan de GABA_A receptor
 - Verhoogde frequentie van het openen van Cl⁻kanalen → Cl⁻ influx → hyperpolarisatie → neuron minder exciteerbaar
- Benzodiazepines kunnen in drie groepen onderverdeeld worden op basis van hun eliminatie-halfwaardetijd
 - Korte werkingsduur → werkingsduur 6-8u, voor problemen met inslape
 - Intermediaire werkingsduur → werkingsduur 12-18u, voor problemen met 'middle-of-the-night insomnia'
 - Lange werkingsduur → werkingsduur 24-48u, voor angst

Indicaties

- Slaapstoornissen → korte of intermediaire werkingsduur, want hypnotisch
- Angsttoestanden → lange werkingsduur, want anxiolytisch
- Premedicatie bij anesthesie → want sedatieve werking
- Bij kleine ingrepen of onaangename onderzoeken → want retrograde amnesie
- Epilepsie en status epilepticus → anti-convulsief effect
- Spasticiteit → want relaxatie skeletspieren
- Alcoholonthouding → behandeling dervingssyndroom

Nevenwerkingen

- Sedatie, slaperigheid, verwardheid, amnesie en coördinatie- en concentratie stoornissen
 - Bij bejaarden: iatrogene verwardheid en amnesie
 - Bejaarden ataxie met evenwichtstoornissen → val
 - Geen voertuigen besturen → verhoogd risico op verkeersongevallen

- Hang-over
- Acute intoxicatie leidt zelden tot dood tenzij potentialisatie door alcohol of andere deprimerende farmaca
- Paradoxe effecten: paniek, agitatie, hallucinatie, agressiviteit en vijandigheid
- Op lange termijn: tolerantie, afhankelijkheid (psychisch en fysisch) en ontwenningverschijnselen (dervingsverschijnselen) bij stoppen
 - Desensitisatie → door langdurige stimulatie wordt de receptor minder gevoelig voor het benzo
 - Derving → bij plots stoppen wordt het endogene GABA niet meer gepotentialiseerd, minder inhibitie,; hoe sneller benzo geëlimineerd, hoe sterker withdrawal symptomen (hevigst bij kortwerkende)
- Rebound effect: bij plots stoppen → slapeloosheid komt terug en zelfs sterker, chronisch gebruik = frequente oorzaak van slapeloosheid

Contra-indicaties

- Zwangerschap → teratogeen effect met craniofaciale afwijkingen, groeivertraging en afwijkingen thv CZS
- Myasthenie
- Ernstige ademhalingsinsufficiëntie
- Dementietoestanden
- Ernstige leveraandoeningen
- Bejaarden! Benzo met kortere werkingsduur en lage dosis

Z-drugs (de meeste namen beginnen met een 'Z', vandaar de naam) is een groep van niet-benzodiazepine geneesmiddelen, met gelijkaardig effecten als benzodiazepines.

- Andere GABA_A positieve allosterische modulatoren
- Chemisch verschillend van benzo's maar = aangrijpingspunt (GABA_A-receptor)
- Uitsluitend hypnotische werking
 - Snel en kortdurend effect → ideaal voor inslaapproblemen

HS: mood stabilisers

26. Wat zijn stemmingsstabilisatoren en welke gm zijn het?

Stemmingsstabilisatoren (mood stabilisers) zijn geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van patiënten met bipolaire stoornis (= manische depressiviteit: afwisselende episoden van manie en depressie). Men richt zich vnl. op de behandeling van de manie, aangezien deze episoden het gevaarlijkst zijn.

- Lithiumzouten
 - Bij bipolaire stoornissen, onderhoudsbehandeling → preventief tegen manische fase bij bipolaire stoornissen
 - Voorkomen van zelfmoord
 - Effect stelt zich traag in (2-3 weken) → acute manie ook met antipsychoticum behandelen
 - No switch categorie!!
 - Plasma drug monitoring!!

- Bepaalde anti-epileptica
 - Valproïnezuur, carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine
- Atypische antipsychotica bij manie
 - Asenapine → atypische antipsychoticum met als enige indicatie: behandeling van matige tot ernstige manische episodes geassocieerd aan bipolaire stoornissen
- Behandeling
 - Acute manie: meestal lithium of valproïnezuur + antipsychoticum (lieft atypische antipsychoticum)
 - Milde vorm: monotherapie met lithium of lamotrigine mogelijk
 - Onderhoudsbehandeling: meestal lithium en/of andere moodstabiliser + eventueel antidepressiva
 - Lithiumzouten en valproïnezuur → meest effectief voor preventie manische fase
 - Lamotrigine → meer effectief voor preventie depressieve fase

HS anxiolytica

27. Welke geneesmiddelen worden in eerste lijn gebruikt bij:

Anxiolyse:

- door benzodiazepines: positieve allosterische modulatie thv GABA_A-receptor in amygdala → versterken GABAerge neurotransmissie in amygdala → onderdrukking van angst en agitatie

- door antidepressiva: stimulatie serotoninerge neurotransmissie → inhibitoire effecten thv amygdala, amygdala ontvangt 5HT projecties vanuit raphe nuclei → vermindering angst door SSRIs

- Veralgemeende angst (in keuzevolgorde)
 - Wat?
 - = buitensporige aanhoudende angst voor of bezorgdheid over diverse aspecten gedurende 6 maand gepaard met verhoogde motorische spanning, autonome hyperactiviteit, overmatige waakzaamheid, vermoeidheid, concentratieproblemen → overlappende symptomen met majeure depressie
 - Behandeling?
 - Eerste keuze = cognitieve gedragstherapie en relaxatie therapie
 - Farmacotherapie:
 - Moderne antidepressiva (SSRIs, SNRIs), TCAD, benzodiazepines, pregabaline (=anti-epileptica), eventueel MAO-inhibitoren
 - Werkingsmechanisme
 - Vermindering van angst door stimulatie serotoninerge (5HT) neurotransmissie - → inhibitoire effecten thv de amygdala (= overactieve amygdala circuits als mensen angstig zijn)
 - Op welk neuronaal mechanisme gebaseerd
 - Amygdala ontvangt 5HT-projectie vanuit Raphe nuclei
 - Voorbeeld:
 - Paroxetine (Seroxat) = SSRIs met ook milde anticholinerge acties (M1) wat kalmerend kan zijn
- Fobieën:

- Wat?
 - = irrationele, niet-gefundeerde aanhoudende angst voor objecten of situaties → leidt tot verwachte paniekaanval
 - Specifieke fobie voor dieren (arachnofobie), voor situaties (vliegangst, liften), agorafobie, bloed- en letselfobie (injecties), omgeving (hoogtevrees)
- Behandeling?
 - Standaardaanpak → niet-medicamenteuze therapie
 - Bij dagelijks lijden onder angsten → antidepressiva: SSRI's of tricyclische antidepressiva (TCADs) zoals imipramine en clomipramine
 - Indien pt zeer onregelmatig met fobische stimulus worden geconfronteerd, niet gemotiveerd zijn voor gedragstherapie en betreffende situatie niet kunnen ontwijken → benzodiazepines (gedurende periode van blootstelling)
- Werkingsmechanisme:
 - SSRI: depressie → reuptake inhibitie → desensitisatie/down-regulatie van autoreceptoren → minder autoreceptoren/minder negatieve feedback → meer 5HT vrijgave.
 - TCAD: remmen in variabele mate heropname van noradrenaline of serotonine (weinig selectiviteit voor NET of SERT)
- Op welk neuronaal mechanisme gebaseerd?
 - Amygdala ontvangt 5HT-projectie vanuit Raphe nuclei
- Voorbeeld:
 - SSRI: Paroxetine.
 - TCA: imipramine en clomipramine
- Obsessief compulsieve stoornissen (OCD)
 - Wat?
 - = dwangstoornis → obsessieve drang om bepaalde handelingen uit te voeren als reactie op dwangmatige en dikwijls angst uitlokkende gedachten
 - Behandeling?
 - SSRIs, andere SSRI, SRRI + atypisch antipsychoticum, TCAD (clomipramine) of venlafaxine (SNRI), clomipramine + atypisch antipsychoticum
 - Werkingsmechanisme: (zie werkingsmechanisme SSRI's, TCAD's)
 - Op welk neuronaal mechanisme gebaseerd: (zie werkingsmechanisme SSRI, TCAD)
- Sociale fobie/angststoornis
 - Wat?
 - = grote onzekerheid en angst voor alledaagse sociale interacties en gebeurtenissen
 - Behandeling?
 - Niet-medicamenteuze behandeling
 - Sociale fobie: SSRI of venlafaxine, MAO-inhibitoren
 - Veralgemeende sociale angst: benzodiazepines, beta-blokkers
- Paniekstoornissen
 - Wat?
 - = recidiverende (onverwachte) paniekaanval waarbij persoon tussen de aanvallen bang is om weer een aanval te krijgen

- Aanval → hevige angst gepaard met somatische en psychische angstsymptomen
- Behandeling?
 - Niet-medicamenteuze therapie → eerste keuze!
 - Farmacotherapie: SSRIs; modernere AD: venlafaxine, SNRI; TCAD, MAO-inhibitoren, benzodiazepines

Neveneffecten:

- Reuptake inhibitoren: seksuele stoornissen, dervingsverschijnselen na plots stoppen van behandeling, hepatotoxiciteit.
- Benzodiazepines: sedatie, (paradoxale effecten), tolerantie, psychische afhankelijkheid.

Smolders → Anti-epileptica :

Alle AED → no switch categorie + plasma drug monitoring

Epilepsie pathofysiologie

- GABA = belangrijkste inhibitoire neurotransmitter → remmende werking op postsynaptische cel door GABAA-receptor activatie (Cl⁻ influx)
- Glutamaat = belangrijkste excitatoire neurotransmitter → activerende werking op postsynaptische cel door glutamaatreceptor activatie (Na en Ca influx)
- → bij epileptische aanval: overmatige activiteit glutamaterge neuron en te weinig GABAerge remming

Indeling volgens werkingsmechanismen

- Natriumkanal blokkers → fast vs slow inactivatie
- Calciumkanaal blokkers → low vs high voltage-activated
- GABAerge potensialisatie → receptorgemedieerd, inhibitie metabolisme of heropname
- SV2A (synaptisch vesikel proteïne) modulators
- Glutamaat receptor antagonisten
 - Multiple mechanismen
 - Diuretica (acetazolamide, bumetanide)

Indeling volgens werkingspectrum

- **Anti-epileptica met breder spectrum** → doeltreffend bij meerdere types van aanvallen
- **Anti-epileptica met nauwer spectrum** → doeltreffend bij focale epilepsie, tonisch-clonische aanvallen zonder myocloniën of bij absences
- **Andere anti-epileptica** → felbamaat, vigabatrine, ethosuximide, (bij syndroom van Dravet en Lennox-Gastaut → weesgeneesmiddelen), koolzuuranhydrase inhibitoren (acetazolamide), sommige benzo's (clonazepam, diazepam, nitrazepam)

Werkingsmechanisme:

- **Valproïnezuur/natriumvalproaat** → anti-epileptica, bij bipolaire stoornis preventie manische fase, profylaxe migraine
 - Voltage-afhankelijke en frequentie-dependent Na-kanaal fast inactivatie
 - ↑ GAD en ↑ GABA synthese
 - Inhibitie GABA transporter GAT-1 en GABA-transaminase (verminderde metabolisatie GABA)
 - ↓ NMDA receptor-gemedieerde excitatie
 - Inhibitor histone deacetylase → beïnvloeding gen transcriptie
- **Lamotrigine** → anti-epileptica, bij bipolaire stoornis preventie depressieve periode
 - Voltage-afhankelijke en frequentie-dependent Na-kanaal fast inactivatie
 - Inhibitie N-&P/Q Ca-kanalen
 - Vermindering glutamaat vrijgave
- **Levetiracetam**
 - Binding aan synaptische vesikel proteïne SV21

- Inhibitie 'burst firing' zonder interferentie met normale neuronale excitabiliteit
- Selectieve preventie hypersynchronisatie
- **Brivaracetam**
 - Binding aan synaptische vesikel proteïne SV2A
- **Topiramaat** → profylaxe migraine
 - Voltage-afhankelijke Na-kanaal fast inactivatie
 - Glutamaat receptor antagonisme
 - Versterking GABAerge inhibitie via GABAA-receptoren
 - L-type Ca-kanaalblokkage
- **Perampanel**
 - AMPA (glutamaat) receptor antagonist
- **Carbamazepine/oxcarbazepine** → moodstabiliser, bij trigeminus neuralgie, bij glossopharyngeale neuralgie
 - Voltage-afhankelijke en frequentie-dependent Na-kanaal fast inactivatie
 - Verminderde excitatoire AZ transmissie, verhoogde monoaminerge transmissie
- **Gabapentine/pregabaline**
 - Binding aan $\alpha 2$ -subunit van voltage-afhankelijke calcium kanalen → verminderde neurotransmitter vrijgave
 - Blokkade Na-kanalen en glycine site NMDA receptor
- **Fenobarbital en primidon**
 - Potentialisatie van GABA_A-receptor-gemedieerde inhibitie
 - ↓ Presynaptische vrijgave van o.a. glutamaat
 - Antagoniseert glutamaat-gemedieerde postsynaptische excitatie
 - ↑ Voltage-dependente K⁺ currents → ↓ repetitief afvuren van actiepotentialen
- **Fenytoïne en natriumfenytoïne**
 - Voltage-afhankelijke Natrium-kanaal fast inactivatie
 - Voltage-dependente Ca-kanaal blokkade
 - Verminderde excitatoire AZ neurotransmissie, verhoogde GABAerge neurotransmissie
- **Tiagabine**
 - GABA reuptake inhibitor → Gebruikt als add-on
- **Lacosamide**
 - Voltage-afhankelijke en frequentie-dependent Na-kanaal slow inactivatie
 - → stabiliseert de trage inactivatietoestand zonder te interfereren met snelle inactivatie van Na-kanaal zoals andere AEDs
 - Gebruikt als add-on
- **Felbamaat**
 - Blokkage voltage-dependente Na-kanalen + verhoging GABAerge inhibitie + antagonist thv glycine site van NMDA receptor
- **Vigabatrine**
 - Irreversibele inhibitie GABA-T → verminderde excitatoire AZ concentraties
- **Ethosuximide**
 - Blokkage low-voltage gated T-type Ca-kanalen → bij abcenses

Oranje driehoek naast GM → bijkomende risicobeperkende activiteiten zijn vereist

28. Anti-epileptica worden ook nog voor andere indicaties gebruikt. Welke? en geef telkens een voorbeeld.

- Neuropatische en andere chronische pijn:
 - o Carbamazepine
 - o Gabapentine
 - o Pregabaline
- Bipolaire stemmingsstoornissen:
 - o Valproïnezuur/valproaat
 - o Lamotrigine
 - o Carbamazepine
- Profylaxie van migraine:
 - o Valproïnezuur/valproaat
 - o Topiramaat

29. Anti-epileptica pregabaline, gabapentine worden ook gebruikt als...

4 keuzen → bij neuropathische pijn

30. 3 indicaties voor gebruik foliumzuur

- Toedienen van foliumzuur periconceptioneel voor vermijden teratogeniciteit bij toedienen tijdens de zwangerschap van anti-epileptica
 - o Natriumvalproaat, valproïnezuur → aantasting neurale buis, maar ook misvormingen andere organen
 - o Carbamazepine en oxcarbazepine → neuraal buisdefecten
 - o Bij alle anti-epileptica → grootste risico waarschijnlijk bij valproïnezuur
- Foliumzuursupplementatie bij gebruik fenytoïne en natriumfenytoïne, primidon → kan leiden tot megaloblastische anemie door foliumzuurtekort
- 2^{de} en 3^{de} trimester van zwangerschap

31. Antiepileptica (MKV?)

- **Middel tegen majeure depressie → bipolaire stemmingsstoornissen**
- **Profylaxie migraine**
- neuroleptica → nee wordt niet als antipsychotica gebruikt
- **Neuropatische pijn**

Neuropatische pijn

Gabapentine en pregabaline (pregabaline ook bij veralgemeende angststoornis)

- Werking → Ca-kanaal blokker
- Cave → duizeligheid, slaperigheid

Profylaxie migraine

Topiramaat

- Werking → Na-kanaal inactivatie en glutamaat receptor antagonisme

- Cave → depressie, vertraging cognitieve functie

Preventie depressieve fase in bipolaire stoornis

Lamotrigine

- Werking → Na-kanaal inactivatie + vermindering glutamaat vrijstelling
- Cave → Huiduitslag

32. Voltage Ca-Kanalen :

Sommige anti-epileptica → calciumkanaal blokkers - low vs. high voltage- activated

- Low-voltage activated T-type calciumkanalen
 - Ethosuximide
 - Zonisamide
 - Valproaat
- High-voltage activated N- of L- of P/Q-type calciumkanalen
 - Gabapentine
 - Pregabaline

33. Situeer fenobarbital

Werkingsmechanismen

- **Potentialisatie van GABA_A receptor-gemedieerde inhibitie**
- ↓ Presynaptische vrijgave van o.a. glutamaat
- Antagoniseert glutamaat-gemedieerde postsynaptische excitatie
- ↑ Voltage-dependente K⁺ currents → ↓ repetitief afvuren van actiepotentialen
- Lange t_{1/2} :
 - Stabiele plasmaconc pas na 10-25 dagen,
 - Bolusdosis nodig
- Primidon wordt deels gemetaboliseerd tot fenobarbital

Plaatsbepaling

Fenobarbital en Primidon bij de behandeling van epilepsie → eerder beperkt, voor geen enkele vorm van epilepsie eerste keus preparaat

Indicaties

- Veralgemeende tonisch-clonische aanvallen
- Partiële aanvallen al dan niet met secundaire generalisatie
- Fenobarbital: Status epilepticus

Ongewenste effecten

- Sedatie, ataxie, diplopie
- Karakteriële stoornissen
 - Ongunstig effect op gedrag en cognitie → vooral bij kinderen en ouderen
- Osteoporose → vooral in postmenopauzale vrouwen
- Enzyminducer (CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19) en relevante interacties

Smolders → Drugs (geen vragen, gewoon samenvatting)

Meerkeuzevragen over methadon, morfine, welke geneesmiddelen geef je bij verslaving aan nicotine, lithium

Opioïden en middelen bij opioïdverslaving

- Endogene opioïden → enkefalines, endorfines, dynorfines → vooral in CZS
- Opioïd-receptoren → 3 subklassen: μ , δ en κ receptoren
- Opioïden
 - Opium → < papaver somniferum (bevat 10% morfine) krachtig narcotisch analgeticum, verslavend
 - Heroïne = diacetylmorfine → verslavender dan morfine, snelle uitwerking, heftige dervingsverschijnselen
- Medicatie bij verslaving
 - **Naltrexon** → antagonist van de opioïd receptoren, grotere affiniteit voor de receptoren dan heroïne, dus bij simultaan gebruik minder of geen effect van heroïne
 - Methadon (po) of buprenorphine (sublinguaal) → opioïd agonisten, substitutiebehandeling! Illegaal opiaatgebruik vervangen door gecontroleerd gebruik van **methadone/buprenorphine**
- Bij acute overdosering met opiaten → naloxon: om respiratoire depressie tegen te gaan
- Combinatie buprenorfine en naloxon (Suboxone)
 - Bij gebruik normale doses zal naloxone de algemene circulatie niet bereiken
 - Bedoeling associatie: om misbruik door IV toediening van geplette tabletten tegen te gaan → bij IV toediening zal naloxon het effect van buprenorfine tegen gaan en ontwenningverschijnselen veroorzaken
 - Want: bij overmatige inname → maximale metabolisatiecapaciteit van lever voor naloxon wordt bereikt → komt in algemene circulatie → antagonisme buprenorfine

Alcohol en middelen bij alcoholmisbruik

- Alcohol → GABAA-receptor activatie, NMDA receptor antagonism, dopaminerge activiteit in mesolimbische baan verhogen, kan ook endogene opioïden en endocannabinoïden vrijstellen
- Medicatie bij verslaving
 - Bij alcoholontwenning
 - Verhoogd risico op Wernicke encefalopathie → behandeling met **thiamine** (vitB1)
 - Milde tot matig ernstige ontwenningverschijnselen → geen medicatie nodig
 - Ernstige ontwenningverschijnselen → **benzodiazepines, antipsychotica**
 - Terugval preventie
 - Psychosociale interventies!
 - **Acamprosaat** → zwak antagonistisch effect op NMDA receptoren en mGluR5 modulatie → verminderen van craving en risico op herval

- **Naltrexone** → opioïdreceptor antagonist, vermindert de belonende effecten van alcohol → minder craving en risico op herval
- **Nalmefeen** → opioïdreceptor antagonist
- **Disulfiram! Antabuse®** → inhibitie dopamine-β-hydroxylase en aldehyde dehydrogenase → acetaldehyde accumulatie na alcoholinname → aversie therapie

Nicotine en middelen tegen tabaksmisbruik

- Nicotine = verslavend genotsmiddel
- Middelen tegen verslaving
 - **Nicotine** → nicorette® bij tabaksmisbruik = substitutietherapie
 - **Varenicline** → partiële agonist van $\alpha 4\beta 2$ nicotine receptoren
 - **Bupropion** → = amfebutamon: dopamine reuptake inhibitor (reward system) + zwakkere noradrenaline reuptake inhibitor (minder dervingsverschijnselen) + nicotine antagonist (ook antidepressivum)

Cannabinoïden

- Cannabis sativa → psychoactieve ingrediënt = delta-9-THC (tetrahydrocannabinol)
 - Endocannabinoïden: anandamide, 2-arachidonoylglycerol
- Cannabis werkt analgetisch, anti-emetisch en anti-spastisch
 - CB1 receptor agonisten: $\Delta 9$ -THC en cannabidiol
 - → GM bij MS
 - CB1 receptor agonist $\Delta 9$ -THC
 - → synthetisch dronabinol
 - Oncologie → chemotherapie geïnduceerde nausea en emesis
 - aids → stimuleren eetlust, nausea

Dissociatieve anesthetica

- NMDA-receptor antagonisten
 - Phencyclidine (PCP)
 - Ketamine
 - → gebruikt in anesthesie
 - Uitgesproken analgesie + amnesie (pt lijkt wakker, hoest en slikreflex niet onderdrukt, ogen zijn open)
 - Tijdens recovery → kans op psychomimetische verschijnselen zoals onaangename dromen, hallucinaties, verwarring en opwinding
 - Hypothermie
 - Bij overdosis: coma, temperatuursdysregulatie, convulsies
 - Dextromethorphan
 - + sigma1 en 2 receptor agonist, $\alpha 3\beta 4$ nicotine receptor antagonist, dopamine reuptake Inhibitor, serotonine reuptake inhibitor

Centrale stimulantia

- Amfetamine

- → monoamine releaser
- Amfetamine derivaten = centrale stimulantia
 - Ecstasy = XTC = methyleendioxyamfetamine = MDMA
 - Euforie, verhoogde alertheid, opwinding, zelfoverschatting
 - Mentale en fysieke vermoeidheid verminderen
 - Neveneffecten: slapeloosheid, karakterverandering, psychose, cardiale complicaties, sterke psychische en fysieke afhankelijkheid, ontregeling lichaamsT, anorexigeen
- Cocaïne
 - → monoamine reuptake inhibitor
 - Lokaal anesthetisch effect → moedermolecule van locale anesthetica
 - Euforie, verhoogde alertheid, opwinding, zelfoverschatting
 - Paresthesieën, psychosen, zeer verslavend
- Middelen bij verslaving
 - Onderzoeken bezig

Hallucinogenen

- Verwant met monoamines
- LSD, MDMA, PMA, psylocybine, mescaline
- Werking = partieel 5HT_{2A} agonisme

Smolders → ADHD en narcolepsie

Middelen bij ADHD = attention deficit hyperactivity disorder → centrale stimulantia

→ methylfenidaat, atomoxetine, guanfacine

→ 3 symptomen: hyperactiviteit, aandachtstekort, impulsief gedrag

34. Wat weet je over:

Methylfenidaat (Relatine®):

- Wordt gebruikt bij de behandeling van ADHD → referentiegeneesmiddel
- Stimulerend medicijn dat de aandacht en stemming kan verbeteren
- Werkingsmechanisme:
 - Amfetaminederivaat
 - DAT (dopamine reuptake) en NET (norepinefrine reuptake) inhibitor
- Snel intredende gewenning en afhankelijkheid kunnen optreden
- Bijwerkingen
 - CZS: nervositeit, prikkelbaarheid, dysforie, slaapstoornissen, hoofdpijn
 - GI/CZS: buikpijn, gewichtsverlies, afgenomen eetlust
 - Groeivertraging, tics, stijging bloeddruk en pols
- Best niet 's avonds toedienen!
- Veiligheid op lange termijn niet gekend

35. Een kindje neemt methylfenidaat van haar broertje en genoeg om symptomen te ontwikkelen, wat gebeurt er? Multiple choice, 4 keuzen. → rondhuppelen als een tijgertje

De meest voorkomende bijwerkingen van methylfenidaat zijn

- CZS
 - Nervositeit
 - Prikkelbaarheid
 - Dysforie
 - Slaapstoornissen
 - Hoofdpijn
- Gastrointestinaal/CZS
 - Buikpijn
 - Afgenomen eetlust
 - Gewichtsverlies
- Ook nog
 - Groeivertraging
 - Tics
 - Stijging bloeddruk en pols
- Zeldzaam zijn
 - Convulsies

- Fenomeen van Renaud
- Compulsief gedrag
- Gebrek aan spontaneïteit
- Psychosen

36. Centrale stimulantia worden gebruikt bij:

- Majeure depressie
- **Narcolepsie**
- Bevordering van de eetlust → fout, anorexigeeen effect
- **ADHD**
- Spierrelaxans

37. Worden centrale stimulantia gebruikt in de kliniek? Zo neen, leg uit waarom en zo ja zeg waar?

Ja, amfetaminederivaat: Methylfenidaat → behandeling ADHD, ook centrale stimulantia bij behandeling narcolepsie

38. Behandeling ADHD

Multidisciplinaire evaluatie nodig en correcte diagnose belangrijk voordat men mag starten met therapie.

- Methylfenidaat → Rilatine®
 - Amfetaminederivaat; dopamine reuptake en noradrenaline reuptake inhibitor
 - Referentiegeneesmiddel ADHD
 - Snel gewenning en afhankelijkheid mogelijk.
 - Neveneffecten zie vraag 2
- Atomoxetine:
 - Noradrenaline reuptake inhibitor
 - Neveneffecten:
 - CZS: prikkelbaarheid, stemmingsfluctuaties, slaapstoornissen, vertigo, emotionele labiliteit, epileptische convulsies
 - GI/CZS: buikpijn, braken, anorexie,
 - Groeivertraging bij kinderen, ernstige leverstoornissen, bloeddrukverhoging, QT verlenging, plotse dood
 - Mydriasis, allergische reacties
 - CYP2D6 metabolisatie → 7% slow metabolisers, halfwaarde tijd 20u ipv 4u → ongewenste effecten
- Guanfacine
 - Centraal werkend α_2 -adrenerge receptoragonist
 - Werkingsmechanisme niet duidelijk bewezen en verbetering van symptomen zou deels te verklaren zijn door sederende eigenschappen
 - Neveneffecten
 - Sedatie, hypotensie, bradycardie, syncope, verlenging QT-interval, gewichtstoename

Extra:

- Dexamfetamine: enkel magistrale bereiding, vergelijkbare effecten en neveneffecten als methylfenidaat
- Tricyclische antidepressiva: desipramine/imipramine verbeteren de 3 kernsymptomen van ADHD bij kinderen met ADHD en comorbiditeit van angst of depressieve symptomen → omwille van ernstige ongewenste effecten terughoudend gebruiken
- Dieetaanpassingen → onvoldoende evidentie

Plaatsbepaling

- Eerste keus behandeling → methylfenidaat in preparaten met gereguleerde afgifte
 - Voldoende NET en DAT inhibitie om respectievelijk $\alpha 2A$ en D1 receptoren te activeren, maar onvoldoende DAT inhibitie met onvoldoende D2 activatie → geen euforie en reward
- Tweede keus behandeling: immediate-release vormen van methylfenidaat, atomoxetine.
- Derde keus behandeling: tricyclische antidepressiva
Verder eventueel: bupropion, modafinil, clonidine

39. Geef geneesmiddelen bij ADHD + globaal werkingsmechanisme

Methylfenidaat, atomoxetine, guanfacine

→ remmer reuptake van dopamine en/of noradrenaline: verhoging in synaptische spleet → verhoogde alertheid, aandacht

Geen vraag, samenvatting behandeling narcolepsie

- Narcolepsie = slaap-waak stoornis met plotse onbedwingbare slaapaanvallen overdag ookal heeft de pt voldoende nachtrust gehad.
 - Bij helft van de pt gepaard met kataplexie = plotseling verslappen van spieren bij emoties
- Medicatie:
 - Methylfenidaat, modafinil en pitolisant → gunstig effect op slaperigheid en alertheid overdag
 - Modafinil → wake-promoting middel, vaak hoofdpijn
 - Pitolisant → krachtige H3-receptorantagonist/inverse agonist → verhoogt vrijstelling van histamine in de hersenen
 - Oxybaat → enkel bij narcolepsie met kataplexie, bevordert de diepe slaap 's nachts
 - GHB (gamma-hydroxybutyraat) → partiële agonist van GABAB-receptor en agonist voor GHB receptor
 - Bevordert slow-wave sleep tijdens nacht → pt meer uitgerust en meer alert
 - Caffeïne
 - = antagonist van adenosine → bevordert indirect de werking van dopamine
 - Adenosine receptoren zijn functioneel gekoppeld aan D2 receptoren

Smolders → Anti-Parkinson/Anti-Alzheimer

Ziekte van Parkinson

- Triade van motorische symptomen
 - Akinesie
 - Rigiditeit
 - Tremor
- Andere symptomen: overdreven speekselvorming, micrografie, depressie, dementie (maar geen cholinesterase inhibitoren want verergering motorische symptomen) en psychosen (door dopaminerge farmaca)

40. Ropirinol is een D2 agonist gebruikt bij restless leg syndrome, voor wat wordt het nog gebruikt?

Ropirinol = dopamine receptor agonist → gebruikt bij de ziekte van Parkinson (ook bij restless legs syndroom (4-6x lagere dosis))

41. Grote vraag over de therapie van Parkinson + contra indicatie

Symptomatische therapie! Van geen enkel middel is bewezen dat het de evolutie van de ziekte remt!

- L-dopa en perifere dopadecarboxylase inhibitor (pDDi)

- L-dopa = precursor van dopamine (zie schema) en passeert de BBB
- In periferie is L-dopa ook substraat voor dopadecarboxylase (DD) en MAO (monoamine oxidase) → weinig L-dopa bereikt hersenen
 - Toedienen dopadecarboxylase inhibitor om perifere omzetting van L-dopa naar dopamine te verhinderen → meer L-dopa beschikbaar centraal
- Neveneffecten
 - Vroege: nausea, obstipatie, verwardheid → dosisafh en voorbijgaand
 - Late: dyskinesieën, hallucinaties, slapeloosheid, nachtmerries, psychotisch, compulsief gedrag
- Contra-indicatie
 - Psychotische toestand → verminderd effect van antiparkinson middelen door meeste neuroleptica
 - Recent coronair accident en ernstige ritmestoornissen
 - Gesloten hoekglaucoom

- Dopamine receptor agonisten

- Als monotherapie gegeven in beginstadium vd ziekte, later samen met L-dopa en pDDi (L-dopa dosis verlagen en hierdoor L-dopa gerelateerd motorische complicaties reduceren)
- Werkingsmechanisme: directe D2 receptor stimulatie
- Moeten in progressief toenemende dosis worden toegediend
- Neveneffecten: nausea, obstipatie, ergotderivaten → inflammatoire fibrotische reacties, compulsief gedrag

- COMT inhibitoren (catechol-o-methyltransferase)

- Inhibitor van perifere COMT in associatie met L-dopa en pDDi bij on-off fluctuaties →

verhoogde beschikbaarheid van L-dopa centraal

- Hebben zelf geen anti-parkinsoneffect → enkel zinvol in combinatie met L-dopa
- Neveneffecten: levertoxiciteit

- MAO-B inhibitoren

- Inhibitor van MAO-B → vermindert de afbraak van dopamine (zonder veel interferentie met 5HT en NAD metabolisatie)
- Kunnen als monotherapie gegeven worden in beginstadium, maar meestal in associatie met L-dopa en pDDi bij on-off fluctuaties
- Neveneffecten: CZS effecten (hallucinaties, verwardheid), spijsverteringsstoornissen, spierpijn

- Anti-cholinergica

- Vooral effectief tegen tremor en rigiditeit
- Meestal in associatie met L-dopa en pDDi
- Ook gebruikt bij chronische EPS of acute dystonie door antipsychotica
- Neveneffecten: nausea, obstipatie, mydriase, verwardheid
- Contra-indicatie: glaucoom en prostatisme

- Combinatiepreparaat Stalevo® = L-dopa + carbidopa + entacapon (COMT-inhibitor)

42. Worden gebruikt voor hyperprolactinemie

- **Dopamine agonisten** (bromocriptine) → "prolactin inhibiting factor" (PIF) is hoofdzakelijk dopamine → onderdrukt de hypofyse om prolactine te secreteren via directe stimulatie D2-receptoren
- **Prolactine agonisten:** feedback- mechanisme, waardoor de hypothalamus meer PIF zal secreteren

43. Situeer L-dopa

Gebruikt als anti-parkinson middel

L-dopa gebruikt in associatie met perifere dopadecarboxylase inhibitor (pDDi)

Zie vraag 2 +

Snel effect op bradykinesie en rigiditeit, trager effect voor verbetering tremor.

On-off fenomeen → plotse schommelingen in respons en en 'wearing off' (daling doeltreffendheid) in de loop der jaren.

Ziekte van Alzheimer

- Kenmerken
 - Geheugenverlies
 - Mentale verwardheid
 - Evolutie tot totale mentale en fysieke invaliditeit
 - Dementiesyndroom
- 3 fasen → 3x 2-3 jaar
 - Korte termijn geheugen + desoriëntatie en depressieve symptomen
 - Lange termijn geheugen + humeurschommelingen
 - Ernstige dementie → sociale vaardigheden verloren, persoonlijkheids veranderingen,

wartaal, incontinentie, psychosen

Acetylcholine

- Carrier-gemedieerde opname van choline in zenuwuiteinden
- Choline acetyltransferase = CAT → acetylering
- ACh vrijgave en receptor interactie met Mus (muscarine) of Nic (nicotine) receptoren
- Metabolisatie van Ach door acetylcholinesterase (AchE), eventueel ook door butyrylcholinesterase (BuChE = pseudocholinesterase)

44. Welke geneesmiddelen worden gebruikt bij de behandeling van Alzheimer en hoe werken ze?

- Cholinesterase inhibitoren

- Acetylcholine wordt gemetaboliseerd door acetylcholinesterase → inhibitie van deze metabolisatie → toename acetylcholine
- Bescheiden gunstig effect op achteruitgang cognitieve functie bij sommige pt met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer
- Neveneffecten → nausea, braken, zweten, verergeren van EPS

- Ginkgo biloba extract

- Neuroprotectief, anti-oxidans
- Geen bewezen effect bij pt met ziekte van Alzheimer
- Weinig neveneffecten
- Milde vorm van dementie

- Memantine

- Glutamaat (NMDA receptor) → LTP → leer-en geheugenprocessen, maar te veel glutamaat → overactivatie NMDA receptoren → excitotoxiciteit → neurodegeneratie
- = niet-competitieve antagonist van de NMDA receptor die normale fysiologische activatie niet belemmert + partiële openkanaal blokker
- Voor behandeling van matig ernstige en ernstige vormen van ziekte van Alzheimer → enkel terugbetaald indien in associatie met cholinesterase inhibitor
- Neveneffecten = hallucinaties, verwardheid
- Contra-indicatie: verhoogd risico op psychose met gelijktijdig toedienen van amantadine (antiparkinson), ketamine, dextromethorphan

45. Situeer memantine

Zie vorige vraag

Is een derivaat van Amantadine dat gebruikt wordt bij de ziekte van Parkinson.

46. Vrouw met licht tot milde symptomen alzheimer: wat geef je?

Cholinesterase inhibitoren/ginkgo biloba extract (alternatief indien cholinesterase inhibitor intolerantie)

Smolders → Anti-migraine

Migraine

- Neurovasculaire aandoening → herhaalde aanvallen van hoofdpijn
 - Meestal kloppende, 1zijdige hoofdpijn gepaard met misselijkheid en overgevoeligheid voor licht, geur en geluid
- Klinisch beeld
 - Prodromale symptomen: 2-48u voor de aanval
 - Aura: maximum 60 min → visuele aura, spraakstoornissen
 - Hoofdpijn: 4-72u
 - Recovery: 1-48u → diepe slaap
- Mechanismen
 - Hyperexcitabiliteit cerebrale cortex + bepaalde uitlokkende factoren (triggers) → corticale spreading depression = CSD
 - Neuronale supressie en verminderde doorbloeding
 - CDS gevolgt door activatie meningeaal trigeminovasculair systeem (TGVS) → dorsale hoorn + CZS → pijntransmissie
 - Mediatoren → vasoactieve die leiden tot VD en neurogene inflammatie mediators
 - Serotonine!
 - Calcitonine-gene related peptide = CGRP

47. Geef de drie geneesmiddel(klassen) die gebruikt worden bij migraine.

1. Acuu: analgeticum/NSAID + gastroprokineticum
2. Triptanen
3. Ergotamines
4. Profylactische middelen: β blokkers, anti-epileptica (valproïnezuur, topiramaat)

48. Waarmee kan je een acute migraine behandelen + plaatsbepaling in het geneesmiddelen repertorium

Acuu

- Analgeticum/NSAID oraal of rectaal, dikwijls samen met gastroprokineticum om nausea en braken tegen te gaan
 - Analgeticum → acetylsalicylzuur, paracetamol
 - NSAID → ibuprofen, diclofenac
 - Gastroprokineticum → domperidone, metoclopramide → verhoogt de peristaltiek en versnelde maaglediging (versnelt de resorptie van de medicatie)
- Migpriv® = lysine-acetylsalicylaat + metoclopramide

Indien onvoldoende effectief

- Specifiek anti-migraine middel = **Triptaan**
 - Indien analgetica/NSAID + gastroprokinetica onvoldoende effectief zijn
 - = 5-HT_{1B/1D} receptor agonisten

- Tegenwoordig belangrijkste klasse van GM geworden voor migraine
- Nooit als profylactische behandeling
- Werkingsmechanisme thv TGVS = meningeaal trigeminovasculair systeem:
 - Directe vasoconstrictie via 5-HT_{1B}
 - Inhibitie neuropeptide vrijgave
 - Verminderde pijntransmissie

- **Ergotamines**

- Ergotaminederivaten: ergotalkaloïden → hoofdbestanddeel lyserginezuur
- Intoxicaties:
 - Effecten afhankelijk van bodem samenstelling
 - Ergotisme, afsterven extremiteiten, abortus → α effecten
 - Centrale effecten, epilepsiën, myoclonieën → 5HT effecten
- Ergotamines hebben verschillende farmacologische effecten → (partiële) α agonisten/antagonisten met bep affiniteit voor DA en 5HT receptoren
- Enige op de markt = Cafergot (ergotamine + cafeïne)

Profylaxe

- Wanneer?
 - Indien meer dan 2 aanvallen per maand
 - Indien aanvallen langdurig en hevig en niet reageren op acute behandeling
- Eerst uitsluiten analgetica-geïnduceerde hoofdpijn
 - Hoofdpijn aanwezig gedurende meer dan 15 dagen/maand
 - Hoofdpijn verdwijnt binnen 2 maand na stoppen van het oorzakelijke GM
- **β blokkers** zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit
- **Valproïnezuur, topiramaat** (=anti-epileptica), amitriptyline → β blokkers onvoldoende doeltreffend of niet verdragen worden
- **Injecties met botuline-toxine** → beperkt effect bij chronische migraine = ernstige en zeldzame vorm van migraine: minstens 15 dagen/maand hoofdpijn waarvan minstens 8 gepaard met migraine, gedurende minimum 3 maand
- Nieuw: **CGRP antagonist**
 - CGRP = Calcitonine-gene related peptide → mediator vrijgesteld bij migraine-aanval
 - Antilichaam tegen CGRP of CGRP receptor

49. Aangrijpingspunt triptanen

5-HT_{1B/1D} receptor agonisten thv meningeaal trigeminovasculair systeem (TGVS)

Wat weet je ove triptanen:

Specifiek antimigrainemiddel, indien analgetica/NSAID + gastroprokinetica onvoldoende effectief zijn

- 5-HT_{1B/1D} receptor agonisten voor de behandeling van migraine
- Tegenwoordig belangrijkste klasse van GM geworden voor migraine
- Nooit als profylactische behandeling
- Werkingsmechanisme thv TGVS = meningeaal trigeminovasculair systeem:
 - Directe vasoconstrictie via 5-HT_{1B}
 - Inhibitie neuropeptide vrijgave

- Verminderde pijntransmissie
- Ongewenste effecten
 - Paresthesieën
 - Warmteopwellingen
 - Beklemmend gevoel thv keel en borst
 - Slaperigheid
 - Nausea en braken
 - → kortdurende milde tot matige neveneffecten
- Interactie met ergotaminederivaten → coronaire vaatspasmen
- Contra-indicaties
 - Angina pectoris, coronaire insufficiëntie, CV antecedenten
 - Vasculair/cerebrovasculair lijden
 - Overgevoeligheid aan sulfamides
 - Zwangerschap en lactatie

Smolders → Middelen bij enzymtekorten

= geneesmiddelen bij lysosomale stapelingsziekten → behoren tot de weesgeneesmiddelen

50. Wat zijn weesgeneesmiddelen?

= een geneesmiddel voor gebruik bij een zeldzame (<5/10.000 personen in EU) ernstige aandoening
Of

= een geneesmiddel voor gebruik bij ernstige aandoeningen waarvoor er weinig kans is dat het zonder stimulerende maatregelen ontwikkeld zal worden

Overheden treffen soms extra voorzieningen voor deze categorie van geneesmiddelen om het ontwikkelen en het op de markt brengen ervan voor de farmaceutische industrie aantrekkelijker te maken → vergemakkelijkt registratie + meer gunstig patentbescherming + specifieke terugbetalingsprocedure

Lysosomale stapelingsziekten

- = genetisch bepaald
 - Slecht functioneren van welbepaald enzyme → afvalstoffen stapelen zich op in lysosomen → verstoring celfunctie
 - Ook zenuwcellen worden aangetast → neurologische stapelingsziekten
- Frequente symptomen
 - Ongewone gelaatstreken
 - Troebel uitzicht vd ogen
 - Paarsblauwe huiduitslag
 - Opgezette buik
 - Klein gestalte, groeistoornissen, ontwikkelingsstoornissen, skeletmisvormingen
 - Spierverslapping of gebrek aan controle
- Enzymsubstitutie therapie
 - Ziekte van Fabry (X-gebonden recessief)
 - Tekort aan α -galactosidase A = lysosomaal enzym → opstapeling lipide afvalstoffen in cellen
 - Therapie met agalsidase α of agalsidase β = recombinante α galactosidasen via infuus
 - Ziekte van Gaucher type I (autosomaal recessief)
 - Abnormale functie enzyme glucocerebrosidase verantw voor afbraak glucocerebroside in glucose en een ceramide
 - Opstapeling glucocerebroside in macrofagen (Gaucher cellen)
 - Therapie met imiglucerase, of miglustaat capsules
 - Mucopolysaccharidose type I (MPS I, autosomaal recessief)
 - Lichaam niet instaat om α -L-iduronidase aan te maken
 - Therapie met laronidase

Smolders → Middelen bij spasticiteit

Spasticiteit

- Skeletspierhypertonie en complexe motorische stoornissen tgv letsel in de hersenen of het ruggenmerg waardoor normale inhibitoire controle is weggevallen
- Spierrelaxantia kunnen inwerken
 - thv reflexbogen
 - thv spier zelf
 - Niet bij banale spierkrampen door inspanning of 's nachts, banale stramheid, spiercontractuur of rigiditeit bij ziekte van Parkinson
 - Effect bij spastische spieraandoeningen vaak gering en wordt slechts bekomen bij doses die heel wat ongewenste effecten geven
 - Gebruik beperkt tot pt met invaliderende spasticiteit zoals deze tgv een degeneratieve ziekte
- Centraal werkende spierrelaxantia
 - Benzodiazepine: diazepam (zie benzo's)
 - Baclofen = GABA-B receptor agonist
 - Presynaptische daling van excitatoire AZ neurotransmissie
 - Bij plots stoppen: rebound spasmen
 - Ongewenste effecten: centraal → sedatie, sufheid, soms euforie, confusie, ook spierzwakte, ataxie, bij hoge doses → AHdepressie, convulsies
 - Gunstig effect op spasticiteit van spinale oorsprong en op spasticiteit tgv cerebrale vaatstoornissen
 - Tizanidine = alfa2 receptor agonist
 - Presynaptische daling excitatoire AZ neurotransmissie
 - Gunstig effect op (zie baclofen)
 - Ongewenste effecten: naseau, slaperigheid, BD daling, spierzwakte, vertigo, droge mond
 - Cannabinoïden = CB1 receptor agonist
 - Sativex® → enige GM obv cannabinoïden in België is vergund → spray voor oromucosaal gebruik obv 2 extracten van Cannabis sativa
 - Bevat delta-9-THC en cannabidiol
 - Indicatie: symptomatische behandeling van matige tot ernstige spasticiteit tgv MS bij volw pt die onvoldoende reageren op andere GM tegen spasticiteit en verbetering ondervonden met Sativex®
 - Fampridine = 4-aminopyridine
 - Inhibitie van kaliumkanalen thv zenuwcellen → verbetering van zenuwgeleiding
 - Indicatie: geringe verbetering in het loopvermogen van pt met MS met oa spasticiteit tgv de benen
- Perifeer werkende spierrelaxantia
 - Dantroleen
 - Inhibitie van vrijstelling van Ca uit IC sarcoplasmatisch reticulum → bij depolarisatie skeletspieren → remming excitatie-contractie koppeling

- Indicatie: behandeling maligne hyperthermie geïnduceerd door inhalatie anesthetica, depolariserende neuromusculaire blokkers
- Ongewenste effecten: algemene spierzwakte, laattijdige hepatitis, sufheid, diarree
- Botuline toxine
 - Inhibitie Ach vrijstelling
 - Botiliumtoxine uit clostridium bacteriën
 - Paralyse van de spieren
 - Indicatie: blefarospasmen, hemifaciale spasmen, strabisme, spasticiteit, cerebrale paralyse, chronische migraine
 - Ook om rimpels te verwijderen

51. Indicatie baclofen

Geneesmiddel bij spasticiteit → centrale spierrelaxantia
Baclofen

- GABA-B receptor agonist
 - Presynaptische ↓ van excitatoire aminozuur NT
 - Niet plots stoppen: rebound spasmen
 - Ongewenste effecten
 - Centrale ongewenste effecten: sedatie, sufheid, confusie, soms euforie
 - Spierzwakte
 - Ataxie
 - In hoge dosissen: ademhalingsdepressie, convulsies
 - Gunstig effect op spasticiteit van spinale oorsprong en op spasticiteit tgv cerebrale vaatstoornissen (zoals tizanidine)

Smolders → Middelen bij MS

MS wordt onderverdeeld in aantal types afhankelijk van klinisch verloop

- *Relapsing-remitting MS* = recidiverende en herstellende MS
 - Verloopt in opstoten met perioden van volledig of partieel herstel
- *Primary-progressive MS* = primair progressieve MS
 - Van in het begin progressief verloop zonder opstoten
 - Wanneer wel opstoten optreden → agressieve relapsing MS
- *Secondary-progressive MS* = secundair progressieve MS
 - Progressief verloop na initiële fase van recidiverende en herstellende MS

Behandeling

- Behandeling van exacerbaties
 - Ziekenhuis opname
 - IV toediening van een corticosteroïde (methylprednisolon) of oraal
- Basisbehandeling → preventie van exacerbaties
Recidiverende en herstellende MS:
 - 1^{ste} keus = interferon β en glatirameer
 - (peg)Interferon β 1a en 1b → aantal en ernst van exacerbaties beperken

- Interferonen = cytokines met antivirale, immunomodulatorische, antiproliferatieve en anti-angiogenetische eigenschappen
- Peginterferonen → interferonen geconjugeerd aan polyethyleenglycol (PEG) om halfwaardetijd te verlengen
- Contra-indicatie: zwangerschap en ernstige depressie!
- Ongewenste effecten: GI klachten, psychiatrische stoornissen, SK-functiestoornissen, neuropathie
- Glatirameeracetaat
 - = synthetisch polypeptide dat gelijkenis vertoont met myeline
 - Bij MS om frequentie en ernst van opstoten te verminderen
 - Ongewenste effecten: lokale reacties thv injectieplaats, VD, pijn borst, hartkloppingen, dyspneu
- 2^{de} keus = na falen van interferonen of glatirameer → mitoxantron of natalizumab
- Natalizumab
 - Gehumaniseerd recombinant monoclonaal antilichaam → monotherapie, nooit in combinatie met interferonen of glatirameer
- Mitoxantron
 - = antitumoraal antibioticum
 - Ongewenst effect: cardiotoxiciteit, meestal irreversibel + blauwverkleuring sclerae en urine

Primaire progressieve MS:

- Ocrelizumab
 - Gehumaniseerd monoclonaal antilichaam gericht tegen B-lymfocyten met CD20 expressie → na binding aan spec B-lymfocyten worden deze verwijderd
 - Bij MS → immuunsysteem brengt schade toe aan zenuwen → door verwijderen spec B-lymfocyten vermindert ocrelizumab de ontsteking en de aanvallen op het zenuwstelsel → progressie ziekte vertraagt? Meer evidentie nodig

Secundaire progressieve MS:

- Geen plaats voor de immunomodulatoren
- Behandeling van chronische symptomen
 - Moeheid:
 - bepaalde psychostimulantia (modafinil, gebruikt bij narcolepsie)
 - Spasticiteit
 - baclofen, tizanidine, benzo's, cannabinoïden, fampridine, dantroleen, botuline toxine
 - Temor en ataxie
 - β blokkers, bepaalde anti-epileptica, clonazepam
 - Pijn bij MS vaak neuropatisch van aard
 - trigeminusneuralgie: carbamazepine, gabaline, pregabaline (anti-epileptica)
 - Overactieve blaas met urge-incontinentie
 - anticholinergica en in mindere mate β 3-mimeticum

52. Geef de drie geneesmiddelen(klassen) gebruikt bij MS

- Behandeling van exacerbaties: IV toediening corticosteroiden
- Preventie exacerbaties:
 - Bij relapsing-remitting MS: 1^{ste} keus → interferon β en glatirameeracetaat, 2^{de} keus → natalizumab (monoclonaal antilichaam) en mitoxantron (antitumoraal AB)
 - Bij primair progressieve MS: ocrelizumab (monoclonaal antilichaam)

Dus interferonen, glatirameeracetaat, monoclonale antilichamen, antitumorale AB

Smolders → Anesthetica

Algemene anesthetica

Anesthesist wil:

- Snel bewustzijnsverlies bekomen met IV inductie anestheticum
- Bewustzijnsverlies onderhoud met inhalatie anestheticum
- Pijnstilling bewerkstelligen met narcotische analgetica (zie HSIV) (fentanyl)
- Spierverslapping
- Snelle recovery

→ combinatie van anesthetica + narcotische analgetica + neuromusculaire blokkers

Fasen van een generaal anestheticum:

Fase 1: analgesie

Fase 2: versterking van reflexen als reactie op pijnprikkels (geminimaliseerd door neuromusculaire blokkers)

Fase 3: anesthesie

Fase 4: medullaire paralyse en dood

→ alle anesthetica geven bij hoge doses cardiale en respiratoire depressie! Gehalogeneerde induceren frequent aritmieën

53. Welke 4 geneesmiddelenklassen worden gebruikt bij algemene verdoving, plus beschrijf hoe ze werken in het kort. Of vraag: voorbeeld inhalatie en inductieanesthetica geven.

- Inductie anesthetica: voor snel bewustzijnsverlies
 - Intraveneus infuus
 - Etomidat
 - GABA-A receptor agonist
 - Onwillekeurige bewegingen mogelijk
 - Propofol
 - GABA-A receptor agonist
 - Effect binnen 30s
 - Snelle metabolisatie → snelle recovery (ook bij dagkliniek)
 - Geen onwillekeurige bewegingen
 - Ketamine (hallucinogeen)
 - Dissociatief anestheticum
 - NMDA receptor antagonist thv PCP site
 - Effect pas na 2-5 min
 - Pt lijkt wakker
- Inhalatie anesthetica: voor onderhouden bewustzijnsverlies
 - Vroeger: lachgas, ether, chloroform
 - Werkingsmechanisme effect op ionkanalen:
 - Gekende correlatie van potentie van anesthetica met oplosbaarheid in lipiden → anesthetica concentreren zich waarschijnlijk thv de lipide-proteïne interface in de membranen waar ze de functie van kanalen beïnvloeden

- Receptorkanalen: ↓ neurotransmitter vrijgave of ↓ inhibitie actie neurotransmitter of ↓ membraanexcitabiliteit
 - TREK K⁺ kanalen: ↓ membraanexcitabiliteit
 - Halothaan
 - Niet irriterend thv respiratoir systeem
 - Hangover, kans op aritmieën
 - Metabolisatie thv lever: bij herhaald gebruik → risico levertoxiciteit
 - Bij genetisch voorbestemde pt → maligne hyperthermie (behandeling met datroleen (inhibitie vrijstelling Ca uit IC sarcoplasmatisch reticulum))
 - Enfluraan en isofluraan
 - Minder metabolisatie → minder levertoxiciteit
 - Snellere inductie en recovery
 - Enfluraan → verhoogd risico op epilepsie aanvallen
 - Isofluraan → irriterend thv respiratoir systeem
 - Maligne hyperthermie mogelijk
 - Desfluraan en sevofluraan = EERSTE keus
 - Geen respiratoire irritatie
 - Snellere inductie en recovery
 - Risico op maligne hyperthermie (= overmatige warmteproductie thv spieren tgv overmatige Ca-release → datroleen!)
- Narcotische analgetica: voor pijnstilling te bewerkstelligen
 - Narcotische analgetica bootsen voor analgesie het effect na van endogene opioïde peptiden die een rol spelen in de modulatie van de pijnsensatie → grijpen aan op de opioïd-receptoren (μ , κ en δ) als pure agonisten of partiële agonisten.
 - → inhibitie pijn prikkel
 - Zwakke opioïden = codeïne, dihydrocodeïne, tilidine, tramadol
 - Sterke opioïden = morfine, oxycodon, hydromorfone
 - Effecten: sedatie, depressie AH centrum, inhibitie GI motiliteit, euforie, nausea en braken, miosis, onderdrukt hoesten, vertraagde maaglediging, contractie galwegen
- Neuromusculaire blokkers: voor onderdrukken reflexen, spierverslapping
 - Curarisanteria → beletten prikkeloverdracht van motorische zenuwimpulsen naar skeletspieren = neuromusculaire blokkade
 - Relaxatie en paralyse van de spieren, oogspieren, farynx, aangezichtsspieren, hartspier, respiratoire spieren (long laatst aangetast en recupereren snelst)
 - 2 types → depolariserende en niet-depolariserende neuromusculaire blokkers
 - Niet-depolariserende neuromusculaire blokkers
 - = competitieve nAChR antagonisten
 - Indicaties: tetanos, anesthesie
 - Klinisch het meest gebruikt
 - Ongewenste effecten: bronchospasmen, tachycardie, bloeddrukval
 - AchE inhibitoren gaan curariserend effect tegen!
 - Vb: atracurium, rocuronium
 - Depolariserende neuromusculaire blokkers
 - Na-kanaal agonisten → blijvende depolarisatie thv eindplaat → verlies excitabiliteit = depolarisatieblok voorafgegaan door transiënte fasciculaties

- Indicatie: anesthesie bij korte ingrepen
- Ongewenste effecten: spierpijnen, verlengde paralyse indien pseudocholinesterase deficiëntie, maligne hyperthermie, bradycardie
- Farmacokinetiek: snelwerkend en kortdurend → snelle hydrolyse door plasmacholinesterasen

54. Indicatie sevofluraan/desfluraan:

SEVOFLURAAN en desfluraan → eerste keus als inhalatie anesthetica, voor de inleiding en instandhouding van een algemene anesthesie bij volwassen en pediatrische patiënten met het oog op heelkundige ingrepen op ambulante en gehospitaliseerde patiënten.

55. Wat is het verschil tussen niet en wel depolariserende neuromusculaire blokkers? Welke worden klinisch meer gebruikt?

Curarisantia = Relaxatie en paralyse van de spieren, oogspieren, farynx, aangezichtsspieren, hartspier en respiratoire spieren (worden laatst aangetast en recupereren snelst).

- Niet-depolariserende neuromusculaire blokkers (vb atracurium)
 - Klinisch meer gebruikt
 - = competitieve nACh-receptor antagonisten
 - Indicatie = tetanos en anesthesie
 - Neveneffecten: BD val, tachycardie (door antagonistische werking thv mAChRs), bronchospasmen
- Depolariserende neuromusculaire blokkers (vb suxamethoniumchloride)
 - Na-kanaal agonisten
 - Blijvende depolarisatie thv de eindplaat → initieel transiënte fasciculaties gevolgd door een depolarisatieblok en dus verlies van excitabiliteit.
 - Indicatie: anesthesie bij korte ingrepen
 - Farmacokinetiek: snelwerkend en kortdurend → een snelle hydrolyse door plasmacholinesterasen
 - Neveneffect: bradycardie door direct effect op cardiale mAChRs

Lokale anesthetica

Esters → procaïne, cocaïne, benzocaïne

Amiden → lidocaïne, bupivacaïne, mepivacaïne

Ester- of amidefunctie → van belang bij metabole hydrolyse

Amides hebben iets langere halfwaarde tijd (metabolisatie thv lever)

Werkingsmechanisme:

- Lokale anesthetica → verhinderen het genereren van actiepotentialen door voltage-afhankelijke Na-kanaalblokkage
- Werking is pH afhankelijk
 - Thv actieve site: kationische vorm
 - Om door membranen te diffunderen: niet-geïoniseerde vorm
 - Betere membraanpermiabiliteit bij licht alkalisch pH
 - Geïnflammeerd weefsel dikwijls zure pH → moeilijkt te anesthesiëren

- Use-dependency = graad van blokkage van het Na-kanaal neemt toe met de frequentie van de actiepotentialen
 - Lokale anesthetica bereiken de actieve sites makkelijker als het kanaal open is
- Eerst blokkeren lokale anesthetica geleiding in dunne zenuwvezels, nadien in large-diameter zenuwvezels
 - → eerst zal pijnsensatie onderdrukt worden, nadien pas aanraking, proprioceptie
- Dikwijls in combinatie met een vasoconstrictor bv adrenaline
 - Resorptie vanuit injectieplaats vertragen + duur van lokale anesthesie verlengen

56. Codeïne is gelinkt aan:

- Anticholinergicum
- Antitussivum → ja, onderdrukt hoesten!
- Oorzaak van obstipatie → kan, vertraagde peristaltiek, behandeling laxativa
- Analgesicum → ja, lokaal
- Combinatiepreparaat met paracetamol → ja

57. Wat weet je over Lidocaïne ?

- Als anti-aritmica (Dupont)(xylocard®): ventriculaire ritmestoornissen
- Als lokaal anestheticum (Smolders), amiden

Werkingsmechanisme: verhindert het genereren van actiepotentialen door voltage-afhankelijke Na⁺ kanaalblokkage.

Smolders → GM bij pijn en inflammatie

58. Wat zijn de effecten van NSAID's. Geef een aantal nevenwerkingen van NSAID's.

59. NSAIDs: werking, effecten, 6 nevenwerkingen + uitleg, indicaties, verschillende soorten?

Werkingsmechanisme:

- COX inhibitie → COX = cyclo-oxygenase: synthese van prostaglandines uit arachidonzuur geïnhibeerd
 - PAF (platelet activating factor) en leukotriënsynthese wordt niet onderdrukt door NSAIDs
 - NSAIDs kunnen stijging van leukotriënvorming veroorzaken door COX inhibitie = "shift of pathway"
- Effecten → eigenschappen van PG↓ door COX inhibitie
 - Analgetisch
 - Antipyretisch
 - Anti-inflammatoir
 - (inhibitie plaatjes aggregatie) → enkel acetylsalicylzuur heeft bewezen gunstig effect in cardiovasculaire preventie
- Indicaties
 - Koorts
 - Pijn → chronische post-operatieve pijn, pijn door ontsteking, hoofdpijn, spiergewrichtspijn (minder effectief bij viscerale pijn)
 - Acute of chronische inflammatie (oa reumatoïde artritis)
 - Pijn bij botmetastasen
 - Primaire dysmenorroe
 - Nierkolieken (diclofenac IM)

Nevenwerkingen → ernst + incidentie evenredig met anti-inflammatoir effect en afhankelijk van gebruikte dosering

- Gastro-intestinaal
 - Erosie, ulcera, bloedingen, perforaties (vooral van de maag)
 - Vooral door inhibitie van productie van PGI₂ en PGE₂, onafhankelijk van toedieningsweg
 - (PG t.h.v. maag: vasodilatatie, inhibitie van zuursecretie, versterking van mucusbarrière)
 - Vaste associatie van een NSAID met misoprostol = PG-analoog of met esomeprazol = protonpompinhibitor → bij pt met hoog risico op GI-complicaties door NSAIDs
- Renaal
 - Glomerulaire filtratie
 - Inname NSAID → daling GFR: reversiebele acute nierinsufficiëntie
 - Natriuresis
 - PGE₂ = natriuretisch
 - Inname NSAID → Na- en H₂O-retentie

- Reninesecretie
 - Inname NSAID → verminderde reninesecretie: kan hyperkaliëmie uitlokken, meestal wel in associatie met AT2-antagonisten, ACE-inhibitoren of K-sparende diuretica
- NSAIDs bij Bartter syndroom → overmaat aan elektrolyten uitscheiding
- Bloedingen
 - Anti-aggregerende werking
 - Interactie met coumarines, anticoagulantia → verdringing van plasma-eiwitten + farmacodynamische interactie
- Overgevoelighedsreacties
 - Bronchospasme, astma
 - ook huiduitslag, soms zelfs Lyell of Stevens-Johnson syndromen of anafylactische shock
- Zwangerschap: NSAID chronisch in derde trimester:
 - Verlengde zwangerschap en partus (soms gebruikt bij dreigend voortijdige bevalling)
 - Bloedingen
 - Vroegtijdig sluiten van ductus arteriosus (soms hiervoor aangewend)
- Verhoogd risico op myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten
- Bloeddrukverhoging (cfr waterretentie)

Contra-indicaties

- Gastroduodenale ulcus
- Ernstig hartfalen, leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie
- Zwangerschap

(Soorten: indoolderivaten, arylazijnzuurderivaten, arylpropionzuurderivaten, oxicams, COX2 selec)

60. Waarin verschillen niet selectieve COX inhibitoren tov van de selectieve COX2 inhibitoren?

- Klassieke NSAIDs → zowel inhibitie van COX 1 als COX 2, alhoewel de mate van inhibitie van COX-1 versus COX-2 kan variëren
 - Anti-inflammatoire activiteit → COX-2 inhibitie
 - Ongewenste GI bijwerkingen → vooral door COX-1 inhibitie
 - Vb diclofenac, ibuprofen
- Selectieve COX-2 inhibitoren → enkel inhibitie COX-2
 - = anti-inflammatoir effect
 - Veroorzaken minder dyspepsie en iets minder ernstige GI complicaties
 - Maar enkel bij pt met ernstig risico op GI complicaties want verhoogd risico op cardiovasculaire accidenten (stroke, myocardinfarct)
 - Vb celecoxib, etoricoxib

61. Vergelijk werkingsmechanisme acetylsalicylzuur en paracetamol + vergelijk ook de bijwerkingen

Werkingsmechanisme

Acetylsalicylzuur:

- Werking verschillend van andere NSAIDs
 - Inhibitie van PG synthese door **irreversiebele** acetylering van een Ser-residu van COX 1 en COX2
 - Herwinning van PG synthese enkel door de novo COX synthese
- Dosering
 - 75-325 mg/dag → anti-aggregerend
 - 300-600 mg 4-6x/dag → antipyretisch, analgetisch
 - 3-6 g/dag → anti-inflammatoir

Paracetamol:

- Inhibitie van COX-3
 - → anti-pyretisch (koortswerend), analgetisch (pijnstillend), MAAR niet (perifere) anti-inflammatoir!
 - Werkt centraal
- Ander mogelijk werkingsmechanisme:
 - Paracetamol zou gemetaboliseerd/geconjugerd worden tot N-arachidonoyl fenolamine (AM404), een potente agonist van vanilloïd VR1 en cannabinoid CB1 receptoren → pijnstilling

Bijwerkingen

Acetylsalicylzuur

- Allergie
 - Kruisreactie met sommige NSAID: o.a. astma, urticaria, angioedeem
- Maagletsels bij orale inname (parenteraal met hoge doses):
 - Ulceraties
 - Occult bloedverlies in stoelgang
 - Soms ernstige maagbloeding
- Toename risico op bloeding door anti-aggregerende werking
 - Vooral wanneer ook anticoagulatia
- Problemen bij zwangerschap: hoge dosis of chronische toediening derde trimester → verlengde zwangerschap en partus, bloedingen (moeder, foetus, neonatus), vervroegde sluiting van ductus arteriosus
- Toxiciteit
 - Mogelijk nefrotoxiciteit bij chronisch gebruik
 - Bij herhaalde inname met hoge doses: nausea, braken, vertigo, oorsuizen, gedeeltelijke doofheid ("salicylisme"), mentale verwardheid
 - Bij hoge dosering: ontkoppeling oxidatieve fosforylatie (vnl spieren) met productie van CO₂ → stimulatie van respiratoir centrum → hyperventilatie
 - Acute intoxicatie met nog hogere dosissen: respiratoire depressie en metabole acidose

Paracetamol

- Weinig bijwerkingen:
 - Geen irritatie van maagmucosa
 - Geen inhibitie van plaatjesaggregatie (geen bloedingsrisico)
 - Mag ook worden genomen tijdens zwangerschap, en ook eerste keus voor behandeling koorts bij baby's en peuters, ouderen
- Langdurig gebruik: nefrotoxiciteit

- Bij overdosering (10-15g):
 - Hepatotoxiciteit (sneller bij kinderen, alcoholiekers, onderliggend leverlijden, therapie met AEDs)
 - Mechanisme = omzetting tot reactieve metabooliet die door glutathiondepletie (na massieve ingestie) niet meer wordt geneutraliseerd
 - Therapie: intraveneus N-acetylcysteïne (lysomucil ®)
 - Ziekenhuisopname!

62. Een klein meisje neemt de één achter de ander Paracetamol pil in. Wat zal er optreden?

46. Meisje neemt teveel paracetamol. Wat is gevolg? Waarmee kan je dit tegengaan?

- Bij overdosering (10-15g):
 - Hepatotoxiciteit → sneller bij kinderen, alcoholiekers, onderliggend leverlijden, therapie met AEDs
 - Mechanisme = omzetting tot reactieve metabooliet die door glutathiondepletie (na massieve ingestie) niet meer wordt geneutraliseerd
 - Therapie: intraveneus N-acetylcysteïne (lysomucil ®)
 - Ziekenhuisopname!
- MKV opties: **Leverfalen**/Cardiale depressie/acute nefropathie
- (OVERdosering: hepatotoxiciteit, CHRONISCH gebruik: nefrotoxiciteit. Bij alcoholisme of gewicht <50kg nooit meer dan 3g/dag)

63. Hoe werken narcotische analgetica, wat zijn hun belangrijkste effecten en welke voorzorgen moet je nemen in de kliniek?

64. Werkingsmechanisme opiaten + twee frequente bijwerkingen (constipatie en nausea/braken) en hoe behandel je deze?

Narcotische analgetica → aangeduid als opiaten of opioïden

- Opiaten = aan morfine structureel verwante producten, natuurlijk of synthetisch met een gelijkaardig farmacologisch effect

- Opioïden = producten met gelijkaardig farmacologisch effect als morfine, onafhankelijk van structuurverwantschap

Narcotische analgetica bootsen voor analgesie het effect na van endogene opioïde peptiden die een rol spelen in de modulatie van de pijnsensatie → grijpen aan op de opioïd-receptoren (μ , κ en δ) als pure agonisten of partiële agonisten.

Effecten (morfine) :

- Analgesie
- Depressie v.h. AH-centrum
- Inhibitie GI motiliteit → opiaat-geïnduceerde constipatie → behandeling met laxativa
- Euforie
- Sedatie
- Nausea en braken → behandeling met anti-emetica

- Spierrigiditeit
- Miosis
- Onderdrukking hoestreflex = antitussivum
- Bronchoconstrictie, bradycardie, hypotensie, vertraagde maaglediging/peristaltiek

- Tolerantie → treedt op thv alle opioïd receptoren

- Psychisch en fysieke afhankelijkheid → via m en d-receptoren

65. Waarvoor worden de volgende opioïden gebruikt?

- Fentanyl: zeer krachtig en snelwerkend analgeticum, peroperatieve pijn
- Codeïne: hoestonderdrukkend = antitussivum
- Morfine: krachtig analgeticum, pijnstillers
- Loperamide/difenoxylaate: pethidine afgeleide voor behandeling diarree
- Methadon: opioïdverslaving

66. Wat zijn de effecten van morfine?

Morfine is een pure agonist → met hoge affiniteit voor de m-opioïdreceptor, in wisselende affiniteit voor δ en κ receptor

Analgesie, depressie ademhalingscentrum, inhibitie GI motiliteit (daarom steeds combineren met laxativa), euforie, sedatie, nausea en braken, spierrigiditeit, miosis, onderdrukken hoestreflex, bronchoconstrictie, bradycardie, hypotensie, pylorusspasme, contractie galwegen, vertraging maaglediging

67. Morfine (sterk opioïd) geeft onvoldoende pijnstilling post-op, dokter beslist pentazocin (intermediair) te starten. Wat gebeurt er als je morfine stopt en onmiddellijk pentazocin toedient.

- Morfine is een agonist met een hoge affiniteit voor de μ -receptoren en wisselende affiniteit voor de δ - en κ -receptoren. Het is dus in principe een full agonist.
- Pentazocine is een antagonist op de μ -receptoren, een partiële agonist op δ - en κ -receptoren en het bindt ook op σ -receptoren.
- Indien pentazocine wordt toegediend samen met morfine, daalt het analgetisch effect van morfine.
 - Pentazocine toediening na toedoen van morfine → pentazocine in competitie met morfine dat voordien gebonden was op de μ -receptoren
 - Wanneer morfine dan grotendeels verwijderd wordt van de μ -receptoren, kan de pijn terug toenemen en kunnen zelfs dervingsverschijnselen ontstaan.

Extra: buprenorfine = partiële agonist van m-receptoren → trage dissociatie en lange werkingsduur, samen met hogere dosissen morfine → daling analgetisch effect morfine

68. Waarvoor wordt Fentanyl gebruikt?

Fentanyl is een krachtig analgeticum en wordt toegediend via transdermale weg (voorkeurspreparaat als normale toedieningswegen niet werkt). o.a. bij peroperatieve pijn.

Antagonist opioïdreceptoren → Naloxon: bij intoxicatie om respiratoire depressie tegen te gaan
→ Naltrexon: hogere affiniteit voor opioïdreceptoren dus indien
simultaan gebruik met morfine/heroïne → daling of geen effect

Tapentadol = krachtig narcotisch anestheticum

- opioïd receptor agonist = MOR (m-opioïd receptor) agonism + noradrenaline reuptake inhibitor (→ noradrenerge effecten)
- Niet bij → mensen met ernstige lever- of nierinsufficiëntie, verhoogd risico op convulsies

Bij tolerantie:

Opioïdrotatie nodig = vervanging door andere narcotische pijnstillers → standaard = morfine, alternatieven = oxycodon, hydromorfone, of dosis verhogen, of niet-narcotische pijnstillers

69. Wat is DMARDS?

= disease modifying antirheumatic drugs = klassieke basisbehandeling bij reumatoïde artritis

- Methotrexaat aan lage doses (1^{ste} keuze)
 - + toediening foliumzuur na inname → om bepaalde ongewenste effecten van methotrexaat te beperken
 - = antitumoraal middel (anti-metaboliët, foliumzuurantagonist)
 - Neveneffecten: aantasting slijmvliezen van mond, keel, slokdarm, maag en darmen; leverstoornissen, pancytopenie, teratogeen
- Sulfasalazine
- Hydroxychloroquine
 - = anti-malariamiddel
 - Gebruikt bij reumatoïde artritis, SLE, andere systeemziekten
 - Inhibitie van gewrichtsaantasting, inhibitie migratie ontstekingscellen, verminderde vorming IL-1
 - Neveneffecten: oogafwijkingen
- Leflunomide
 - = recent ontwikkeld immunosuppressivum → vertraagt proliferatie van geactiveerde T cellen
 - Bijwerkingen: levertoxiciteit, hematologische stoornissen, teratogeen

Aanbeveling voor therapie: methotrexaat + andere klassieke DMARD, bij onvoldoende werkzaamheid methotrexaat + biologische DMARD

Biologische behandelingen: TNF-remmers, rituximab, abatacept en tocilizumab

Smolders → Allergie/immunosuppressiva

Histamine

- Opstapeling histamine vooral in mastcellen, basofiele granulocyten → worden vrijgemaakt uit deze cellen door IgE gemedieerde allergische reacties, of door weefselschade
- Histamine = neurotransmitter in CZS
- Histamine receptoren
 - 4 types GPCRs: H1-H4 receptor
 - Constitutief actief → antihistaminica = antagonisten en/of inverse agonisten (ceterizine)
- H1 receptor
 - Signaaltransductie mechanisme = stijging in fosfatidylinositol turnover → stijging IC Ca, NFκB activatie
 - Weefselfuncties van histamine via H1 receptor
 - Bronchoconstrictie
 - VD en verhoogde capillaire permeabiliteit → roodheid, zwelling en oedeem
 - Stimulatie zenuwuiteinden thv huid → jeuk
- H1- antihistaminica
 - Werkingsmechanisme: antagonisme/inverse agonisme van H1 receptoren
 - Effecten: anti-allergisch, sedatie via centrale H1 receptoren (nieuwe 2de generatie H1 antihistaminica dringt nauwelijik nog door BBB → geen sedatie meer)
 - Indicaties: symptomatische behandeling van allergische aandoeningen, reisziekte/bewegingsziekte, zwangerschapsbraken (anti-emeticum)
 - Ongewenste effecten: sedatie, rol van fenothiazinen in wiegedood, locale applicatie: fotosensibiliteit en overgevoelighedsreacties, anticholinerge effecten, verlenging QT-interval (hydroxyzine)
- Plaatsbepaling bij hooikoorts
 - Orale behandeling: orale H1-antihistaminica, Montelukast
 - Nasale behandeling: nasale corticosteroiden, nasale antihistaminica, nasale vasoconstrictoren, nasaal anticholinergicum (ipratropiumbromide, vermindert de neusloop)
 - Oftalmologische behandeling; H1-antihistaminica, cromoglicaat

70. Medicatie bij anafylactische shock

H1 antihistaminica in combinatie met adrenaline en corticosteroiden

71. therapie seizoensgebonden allergische rhinitis

H1-antihistaminica → anti-allergisch effect: symptomatische behandeling allergische rhinitis

Montelukast = leukotriënenreceptor antagonist → CysLT1 receptor antagonist, oraal gebruikt in behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis

Belangrijke ongewenste effecten: hoofdpijn, slaperigheid, GI stoornissen, stijging leverenzymen

72. Leg tolerantie uit → nog uitzoeken wel hoofdstuk

Immunosuppressiva bij weefsel- en orgaantransplantatie

- Immunosuppressiva
 - Nauwe therapeutisch-toxische marge
 - Doel = voorkomen of afremmen van afstotingsreacties (host vs graft disease) of van reacties van transplantaat tegen gastheer (graft vs host disease)
 - Via uiteenlopende werkingsmechanismen de immuunreactie tegengaan of voorkomen
 - Grijpen vnl in thv inductiefase van de immuunrespons waardoor lymfocytoproliferatie vermindert
 - Contra-indicatie: zwangerschap en borstvoeding → cytotoxisch, mutageen, carcinogeen, teratogeen
 - Chronische behandeling kan leiden tot bevorderen van infecties, maligniteiten
- Corticosteroiden
 - Bij profylaxe en behandeling van afstotingsreacties
 - Inhibitie cytokine genexpressie
- Ciclosporine – NO SWITCH
 - Inhibitie IL-2 productie/werking
 - Ciclosporine bindt aan cyclofilin → dit complex inhibeert calcineurin = fosfatase nodig voor activatie veel transcriptiefactoren
 - Neveneffecten: vermindering van weerstand, ontstaan lymfomen
 - Plasmamonitoring!
- Tacrolimus, sirolimus, everolimus – NO SWITCH
 - Macrolide – AB
 - Inhibitie IL-2 productie/werking
 - Bindt aan FKBP → complex inhibeert calcineurin
 - Plasmamonitoring!
- Mycofenolaat mofetil/mycofenolzuur – NO SWITCH
 - Inhibitie purine/pyrimidine synthese in lymfocyt
 - Mycofenolzuur → inhibitie inosinemonofosfaatdehydrogenase = sleutelenzym in synthese van guanosine
- Azathioprine – NO SWITCH
 - Inhibitie purine/pyrimidine synthese in lymfocyt
 - Actieve metaboliet = mercaptopurine (inhibitie DNA synthese)
 - Vertraging van afbraak met verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met xanthine-oxidase inhibitoren (allopurinol) → reductie dosis
- Immunoglobulinen en monoclonale antilichamen → 2^{de} optie als er onvoldoende effect of intolerantie is voor de traditionele immunosuppressiva
 - Inhibitie oppervlakkige T-cel moleculen betrokken in signaaltransductie

Middelen bij chronische immuungemedieerde aandoeningen

Chronisch immuungemedieerde aandoeningen → MS, IBD, glomerulonefritis, RA, SLE, psoriasis

Inferonen, TNF α remmers, abatacept, anakinra, monoclonale antilichamen

Smolders → Chemotherapie

Chemotherapeutica gebruikt in de oncologie

- Alkylerende agentia → covalente binding thv DNA: uitleg zie vraag 1
- Antimetaboliëten → interferentie met metabolische pathways van DNA synthese
 - Algemeen werkingsmechanisme = antimetaboliëten interageren thv intermediair metabolisme van prolifererende cellen
 - Kwantitatieve verschillen in metabolisme tussen kankercellen en gezonde cellen → kankercellen gevoeliger voor de werking van antimetaboliëten
 - Interfereren meestal met de DNA synthese
 - Vb
 - Foliumzuurantagonisten → methotrexaat: foliumzuur = essentieel voor DNA synthese, methotrexaat inhibeert dihydrofolaat-reductase nodig voor de vorming van foliumzuur
 - Purineanalogen → mercaptopurine
 - Pyrimidineanalogen → fluorouracil: fluorouracil inhibeert thymidylaat synthase, nodig voor omzetting 2-deoxy-uridylaat om in 2-deoxy-thymidylaat,
- Cytotoxische AB → microbiële oorsprong
 - Antitumorale AB → veel antimicrobiële middelen door streptomyces geproduceerd te toxisch om als antibacteriële middelen te gebruiken, maar wel als antitumorale middelen mogelijk → vnl interferentie met DNA
 - Anthracyclines: inhibitie RNA en DNA synthese en inhibitie topoisomerase II
 - Bleomycine: induceert DNA fragmentatie, ook bij cellen in rust
 - Dactinomycine: intercalleert in het DNA → interferentie met RNA polymerase → inhibitie transcriptie
 - Mitomycine: in cel omgezet tot alkylerend agens
- Plantaardige stoffen → microtubulaire inhibitoren en topoisomerase inhibitoren
 - Topoisomerase inhibitoren
 - Topoisomerasen → belangrijk voor winding en unwinding van het DNA = sleutelenzymen in DNA replicatie
 - Natuurlijke inhoudstoffen van de Camptotheca acuminata boom → topoisomerase I inhibitoren: irinotecan, topotecan
 - Semisynthetische derivaten van wortels van meiappel → topoisomerase II inhibitoren: etoposide
 - Microtubulaire inhibitoren
 - Microtubuli → belangrijk voor cytoskelet en celdeling
 - Vinca rosea alkaloiden → blokkeren de mitose in de metafase, brede antitumorale activiteit, vb vincristine, vinblastine
 - Taxanen → abnormale polymerisatie van tubuline → celdood, overgevoelighedsreacties! Vb paclitaxel, docetaxel
- Hormonen → meestal steroïdstructuur, moleculen die hormoonvrijgave verminderen of antagonisten

- Oestrogeen receptor modulatoren → tamoxifen = anti-oestrogeen thv borstweefsel hierdoor kan mitogeen signaal van endogene oestrogenen niet meer worden doorgegeven aan kankercellen
- Aromatase inhibitoren → inhibitie/inactivatie van enzym aromatase = remming oestrogeensynthese
- Oestrogenen → borstkanker: om cellen in rustfase om te zetten in delende cellen + cytotoxische moleculen, ook androgeen-dependente tumoren
- GnRH analogen
- Anti-androgenen → bij prostaatkarcinoom
- Glucocorticoïden → immunosuppressief
- Monoclonale antilichamen
 - Trastuzumab
 - Recombinant monoclonaal antilichaam tegen HER2
 - Behandeling borstkanker met HER2 overexpressie
 - Rituximab
 - Recombinant monoclonaal antilichaam tegen CD20 merker van B-lymfocyt
 - Behandeling lymfomen
 - Bevacizumab
 - Monoclonaal antilichaam tegen VEGF
- Tyrosine kinase inhibitoren
 - Erlotinib = inhibitor van EGFR/HER1 tyrosine kinase receptor → bij bep gevallen niet-kleincellig bronchuscarcinoom

Neveneffecten chemotherapeutica:

- Uiten zich thv normale snel delende weefsels
- Beenmergsuppressie → leukopenie, anemie, thrombocytopenie, daling weerstand tov infecties
- Verminderde wondheling, haarverlies
- Schade aan GI epithelium
- Nausea, emesis, diarree
- Groeiachterstand in kinderen, steriliteit, teratogeen, mutageen, embryotoxiciteit

73. Hoe werken de alkylerende chemotherapeutica? Geef aan met een voorbeeld.

- Zorgen voor vorming covalente binding thv het DNA
- Zijn niet celspecifiek → maar de prolifererende cellen zijn het meest gevoelig
 - Meest gevoelige stadia van de celcyclus = G1 en S fase
- Wanneer een bepaalde hoeveelheid van het DNA gealkyleerd is → cel wordt tijdens celcyclus gecontroleerd via replicatiecontrolemechanismen → celrelicatie wordt gestopt en de cel wordt in apoptose gedreven
- Voorbeeld:
 - Stikstofmosterdderivaten: cyclofosfamide, estramustine (voor gevorderde prostaatkanker)
 - Platinumperivaten: carboplatine, cisplatine (veel nausea, braken, gebruikt bij behandeling tumoren van testes en ovaria), oxaliplatine (colorectale kanker)

- N-nitroso-ureumderivaten: fotemustine en temozolomide
 - Lipofiel karakter → passeren de BBB worden → gebruikt voor tumoren van de hersenen en meninges.
- Specifieke nevenwerking van cyclofosfamide, ifosfamide en cisplatine = hemorrhagische cystitis door cytotoxisch acroleïne → antidoot = Mesna

74. Situeer platinumderivaten

Platinumderivaten behoren tot de groep van de chemotherapeutica. Het zijn alkylerende agentia. Ze vormen covalente bindingen t.h.v. het DNA. Voorbeelden zijn:

- Carboplatine (carboplatinum ©)
- Cisplatine (platinol ©)
 - Geeft enorm veel nausea en braken dat echter goed reageert op ondansetron
 - Veel gebruikt bij de behandeling van tumoren van de testes en ovaria
- Oxaliplatine (eloxatin ©) → vnl. colorectale kanker

75. Aangrijpingspunt van vinca rosea alkaloiden

- Dit zijn plantaardige cytostatica (chemotherapeutica) afkomstig uit Vinca rosea
- 2 belangrijkste zijn vinblastine en vincristine
 - = microtubulaire inhibitoren → microtubuli = belangrijk voor celdeling (en cytoskelet)
 - Blokkeren de mitose in de metafase.

76. Leg 3 cytotoxische chemotherapeutica uit

Antitumorale AB → vele antimicrobiële middelen (geprod door streptomyces) zijn te toxisch voor antibacterieel gebruik, maar kunnen wel gebruikt worden als farmaca met antitumorale eigenschappen → vooral interferentie met DNA

- Anthracyclines: inhibitie DNA en RNA synthese + inhibitie topoisomerase II
- Bleomycine: inductie DNA fragmentatie, ook bij cellen in rust
- Dactinomycine: intercalleert in DNA → interferentie met RNA polymerase → inhibitie transcriptie
- Mitomycine: wordt in cel enzymatische omgezet tot alkylierend agens

77. Methotrexaat: Wat? Basiswerkingsmechanisme? Indicaties? Methotrexaat is een ... (MKV)

Methotrexaat is een foliumzuurantagonist → inhibitie van dihydrofolaat reductase → geen tetrahydrofolaat → geen de novo thymidine en geen purine basen synthese)

Methotrexaat behoort tot de groep van antimetaboliëten

Indicaties:

- Gebruik als chemotherapeuticum voor behandeling voor diverse kankers → methotrexaat behoort tot de groep van antimetaboliëten: interfereren met het metabolische pathway van de DNA synthese
- Auto-immune aandoeningen (o.a. psoriasis, reumatoïde arthritis)
- Als abortifacient, ook bij ectopische zwangerschappen

78. Wat is vincristine?

= vinca rosea alkaloïde

= Een microtubulaire-inhibitor. Is een cytostaticum/chemotherapeuticum

Werkingsmechanisme: blokkeert mitose in metafase, brede antitumorale activiteit

Ongewenste effecten: algemeen minder beenmergdepressie, visusstoornissen, obstipatie, neurotoxiciteit

79. Tot welke klassen behoort :

- desfluraan/sevofluraan : inhalatie-anesthetica → 1^{ste} keus
- stikstofmosterderivaat/N-nitroso-ureum: alkylerende chemotherapeutica

Smolders → Overige geneesmiddelen

Mineralen, vitaminen en tonica

- Mineralen
 - Ijzer, calcium, fluoride → preventie tandcariës, magnesium → Mg tekort
- Vitaminen
 - Bij zuigelingen VitD, bejaarden VitD en B12, tijdens zwangerschap foliumzuur
 - VitA = retinol → zie vraag
 - VitB1 = thiamine → tekort bij chronisch alcoholisme, deficiëntie voeding
 - VitB2 = riboflavine
 - VitB3 = PP = nicotinamide
 - VitB6 = pyridoxine
 - VitB12 = hydroxycobalamine
 - Foliumzuur
 - Macrocytaire anemie door foliumzuurtekort door malabsorptie
 - Wordt gegeven bij gebruik van fenytoïne en fenobarbital
 - Gegeven in 2-3^{de} trimester van zwangerschap: pre-en periconceptioneel → daling incidentie neurale buisdefecten
 - Gegeven bij gebruik van methotrexaat bij RAA
 - Folinezuur
 - Om toxiciteit van hoge dosissen methotrexaat tegen te gaan
 - Vit C = ascorbinezuur
 - Scheurbuik, verbetert resorptie Fe
 - Ongewenste effecten → diarree, vorming oxalaatstenen, opletten bij ziekten met Fe overload voor cardiotoxiciteit
 - Interactie met coumarine-anticoagulatie mogelijk (daling)
 - Vit D en derivaten
 - Vit E = alfa-tocoferol
 - Vermoedelijke rol bij fertiliteit
 - Interactie met coumarine-anticoagulatie mogelijk (stijging)
- Tonica (iets vreemd)

Middelen in de dermatologie → zie slides

Systemische middelen

- Retinoïden → isotretinoïne, acitretine

- Werking = synthetische derivaten van retinol (=vitA) → interactie met nucleaire retinoïnezuurreceptoren → initiatie van transcriptie
- Effecten = normalisatie keratinisatieproces, reductie sebumsynthese, reductie inflammatie bij acne
- Indicaties
 - Isotretinoïne → nodulokystische acne, andere weerstandige en therapie-resistente vormen van acne
 - Acitretine → huidaandoeningen met ernstig gestoorde keratinisatie (psoriasis pustulosa)
- Bijwerkingen zie vraag hierover
- Psoralenen zie vraag
- Ustekinumab → humaan monoclonaal antilichaam tegen IL-12 en 23 receptoren als behandeling van plaque psoriasis, neveneffect = allergische reacties

80. Waar wordt fluoride voor gebruikt ?

- Lokaal gebruik: preventie van tandcariës;
 - Te gebruiken vanaf doorbraak eerste melktandjes
- Systemisch gebruik: af te raden gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap
- Hoge dosissen fluor langs systemische weg geven o.a. afwijkingen in het beenderstelsel
- Acute intoxicatie: GI klachten, hypoCa, hypoglycemie, mogelijks cardiale of respiratoire depressie

81. Vit A GI → bijwerkingen

- Vitamine A, retinol, wordt gebruikt in geval van malabsorptie en is niet beschikbaar in monopreparaat.
- Ongewenste effecten kunnen optreden bij overdosering: Intracraniele hypertensie
- Bij langdurig > 25.000 eenheden/dag → leveraantasting
- Risico op teratogeniciteit.

65. Situeer psoralenen

Psoralenen = systemische middel gebruikt in de dermatologie.

- Voorbeeld: methoxysaleen
- Werkingsmechanisme:
 - In combinatie met UVA-licht, toegepast 2u na orale inname, 3x per week → activatie door UVA-straling, vooral met golflengte tussen 320-335 nm, in de huid waar de UVA-stralen penetreren (=“PUVA-therapie”)
- Effecten:
 - Stimulatie van melanocyten en vorming van melanine houdende pigmentstoffen
 - Interactie met DNA in huid, waardoor een verminderde mitotische activiteit
- indicaties:
 - Psoriasis
 - Vitiligo
- Bijwerkingen:
 - Mogelijks teratogeen

82. Situeer (tre)tinoïne

Stof gebruikt bij huidandoeningen zoals acne. → retinoïden

83. Wat is PUVA therapie

- Metoxysaleen (= psoraleen = systemisch middel gebruikt in de dermatologie) wordt gecombineerd UVA-licht, toegepast 2 uur na orale inname, 3 per week
- Activatie door UVA-straling
 - o Golflengte tussen 320-335 nm
 - o In de huid waar de UVA-stralen penetreren
- Effecten
 - o Stimulatie van de melanocyten en vorming van melanine-houdende pigmentstoffen
 - o Interactie met DNA in de huid waardoor verminderde mitotische activiteit
- Bijwerkingen
 - o Mogelijks teratogeen
- Indicaties
 - o Psoriasis
 - o Vitiligo

84. Welke speciale voorzorgen van retinoïden bij fertiele vrouwen? Een vrouw neemt isoretinoiden voor haar psoriasis. Waarop moet je letten en waarom?

Bijwerkingen retinoïden:

- Desquamatie van de huid en mucosa, haarverlies, cheïlitis
- Fotosensibiliteit
- Conjunctivitis
- Isoretinoïne: osteomusculaire pijn, intracraniale hypertensie, bronchospasmen
- Ook: depressie en zelfmoordneigingen mogelijk → maar causaal verband niet bewezen
- Uitgesproken teratogeniciteit en embryotoxiciteit
 - o Bij vrouwen op vruchtbare leeftijd → therapie pas starten bij begin van een normale menstruatie en na negatieve zwangerschapstest
 - o Tijdens gans de behandeling contraceptie toedienen en ook nadien (lange halfwaarde tijd)

Extra

85. Geef drie geneesmiddelklassen die in spelen op Na-kanalen

- Anti-epileptica (valproïnezuur, lamotrigine)
- Locale anesthetica
- Neuro-musculaire blokkers
 - o Depolariserende: Na-kanaal agonisten

86. Waarvoor worden onderstaande GM gebruikt

Memantine: = niet competitieve antagonist van NMDA receptoren (PCPsite) die normale fysiologische activatie niet belemmert, partiële openkanaalblokker.
voor de behandeling van matig ernstige en ernstige vormen van Alzheimerdementie.

Amantadine: gebruikt tegen de ziekte van Parkinson. De werking van amantadine is nog niet geheel duidelijk. Vermoedelijk bevordert het de afgifte van dopamine en verhoogt het de beschikbaarheid hiervan, zodat zich per tijdseenheid meer dopamine aan de betreffende receptoren kan binden.

Ketamine : **Hallucinogeen** ("Special K")

- **Dissociatieve anesthetica**
- Anesthesie: uitgesproken analgesie en amnesie (maar patiënt lijkt wakker, hoest- en slikreflex is niet onderdrukt, ogen zijn open, ...)
 - Tijdens recovery kans op psychomimetische verschijnselen zoals
 - Onaangename dromen,
 - Hallucinaties,
 - Verwarring,
 - Opwinding, ...
- Hypothermie
- Bij overdosis:
 - Coma,
 - Temperatuursdysregulatie,
 - Convulsies
- Ketamine & PCP = NMDA receptor antagonisten

Stikstofmosterdzuur : **Chemotherapeutica**

- Alkylerende middelen
- Stikstofmosterdderivaten:
 - Cyclofosfamide: brede antitumorale activiteit
 - Ifosfamide
 - Specifieke nevenwerking van cyclofosfamide, ifosfamide en cisplatine
 - hemorrhagische cystitis door cytotoxisch acroleïne → antidoot = Mesna (Uromitexan®)
 - Estramustine (Estracyt®) = oestradiol gebonden aan stikstofmosterd, speciaal ontwikkeld voor gevorderd prostaatkanker

Vermox : **Antihelminthica** (lees: tegen wormen)

Metronidazol : Deel van **behandeling H. Pylori**

Volgens cursus Smolders → bij halitosis (stinkende adem) → antiparasitair middel

Topiramaat: anti epileptica, indicatie: profylaxie bij migraine of monotherapie of als add on bij partiële epilepsie of tonisch clonische aanvallen

Trastuzumab: monoclonale antilichamen, behandeling van (gemetastaseerde) borstkankers met HER2 overexpressie

Extra

87. Bij welke medicamenten is plasma monitoring nodig

- Lithiumzouten
- AED = anti-epileptic drugs
- Ciclosporines
- Tacrolimus, sirolimus, everolimus
- Anti-aritmica
- Lidocaïne
- Bij geneesmiddelen tijdens de zwangerschap
- Geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie

88. Welke GM klassen zou je geven voor onderstaande indicaties

Stoppen met roken:

- Nicotine → nicorette® substitutietherapie
- Varenicline, een partiële nicotinereceptor agonist
- Bupropion, een nicotine receptor antagonist, DA reuptake inhibitor (+reward systeem) en NA reuptake inhibitor (minder dervingsverschijnselen)

Angstaanvallen anxiolytica bij GAS

- Eerst SSRI of SNRI
- Dan TCAD
- Als laatste benzodiazepines of pregabaline

Tegen psychoses

- Typische neuroleptica : fenothiazides (levomepromazine), thioxantenen (flupentixol) butyrofenonen (haloperidol), difenylpiperidinen (pimozide), benzamiden (sulpiride)
- Atypische neuroleptica : Clozapine (meest gebruikt), olanzapine, quetiapine, risperidon, aripiprazol, sertindol, paliperidon, asenapine

89. Tot welke groep geneesmiddelen behoren volgende stoffen en geef een indicatie:

Ciclosporine: immunosuppressiva, indicatie bij orgaantransplantatie

Rotarix: Rotarix is een viraal vaccin, dat een levend, verzwakt menselijk rotavirus bevat, dat helpt uw kind te beschermen tegen gastro-enteritis (diarree en overgeven) veroorzaakt door een rotavirus infectie.

Zolpidem: Z drugs, indicatie: inslaapproblemen, uitsluitend hypnotische werking