



Over farmacokinetische en farmacodynamische
nevenwerkingen en interacties

Symposium KARVA – 19/11/2022

Peter Dieleman

Medicatieveiligheid

Geneesmiddel gerelateerde problemen
(drug related problems = DRP)

Ondermeer:

Medicatiefouten (= *medication error = ME*)

Nevenwerkingen (= *adverse drug reaction = ADR*)

→ Farmacovigilantie:
technieken voor het inschatten van het risico op problemen
(bijwerkingen) van geneesmiddelen

Table 2 Number of DRPs per category

DRP categories	n	%
Overtreatment	2915	25.5
Undertreatment	1814	15.9
Drug not effective	975	8.5
Contra-indication	971	8.5
Side effect	923	8.1
Difficulty using dosage form	756	6.6
Interaction	664	5.8
Non adherence	645	5.6
Dose too low	622	5.4
Dose too high	568	5.0
Inappropriate dosage form	96	0.8
Miscellaneous problem ^a	470	4.1
Total DRPs	11,419	100

^a Besides drug-related problems, the category 'miscellaneous problem' also contained non-drug-related problems, for example, lifestyle advice given such as smoking cessation



Hospital Admissions Related to Medication (HARM):
een multicenter, cross-sectioneel onderzoek naar
geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames

Tabel 4.8: Geneesmiddelgroepen betrokken bij de vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames

omschrijving ATC groep	Aantal	Percentage
Trombocytenaggregatieremmers	29	8,7%
Vitamine K-antagonisten	21	6,3%
NSAID's	17	5,1%
Psychofarmaca (waaronder anxiolytica, hypnotica en sedativa)	17	5,1%
Insulines en analoga	16	4,8%
Orale Bloedglucoseverlagende middelen	15	4,5%
"High ceiling" diuretica/lisdiuretica	15	4,5%
Corticosteroïden, oraal	13	3,9%
Antimicrobiële middelen	11	3,3%
Anti-epileptica	9	2,7%
Vitamine K-antagonist met NSAID	6	1,8%
Combinatie van verschillende geneesmiddelen	99	29,8%
Overige geneesmiddelen	64	19,3%
Totaal	332	100,0%

[illegible]

Kamiel

- Beginnende dementie (MMSE 22) met frequent storend gedrag
- Slaapstoornis
- Hartfalen gr 2
- COPD (matig ernstig)
- Matige hypertensie (RR 150/100)
- Milde nierinsufficiëntie (53 ml/min)
- Coxartose
- Obstipatie
- Hij is al enkele keren gevallen...
- **WAT VALT U OP IN DE MEDICATIELIJST EN PROBLEEMLIJST?**

Polyfarmacie = > 5

- Molsidomine (16mg 1x/dag)
- Aspirine (80mg 1x/dag)
- Clopidogrel (75mg 1x/dag)
- Atorvastatine (10mg 1x/dag)
- Salmeterol/fluticasone (50/500 2 x 2/dag)
- Oxybutinine (2x5mg/dag)
- Losartan (50mg 1x/dag)
- Bisoprolol (2,5mg 1x/dag)
- Furosemide (40mg 1x/dag)
- Piroxicam (20mg 1x/dag)
- Pantoprazol (20mg 1x/dag)
- Zolpidem (10mg 1x/dag)
- Donepezil (10mg 1x/dag)
- Venlafaxine (75mg 1x/dag)
- Movicol zakjes (tot 2x/dag)
- Haldol (5mg 1x/dag)

Farmacologisch

- Farmacokinetiek

*wat doet het lichaam met het medicijn:
verandering in de concentratie / biologische beschikbaarheid*

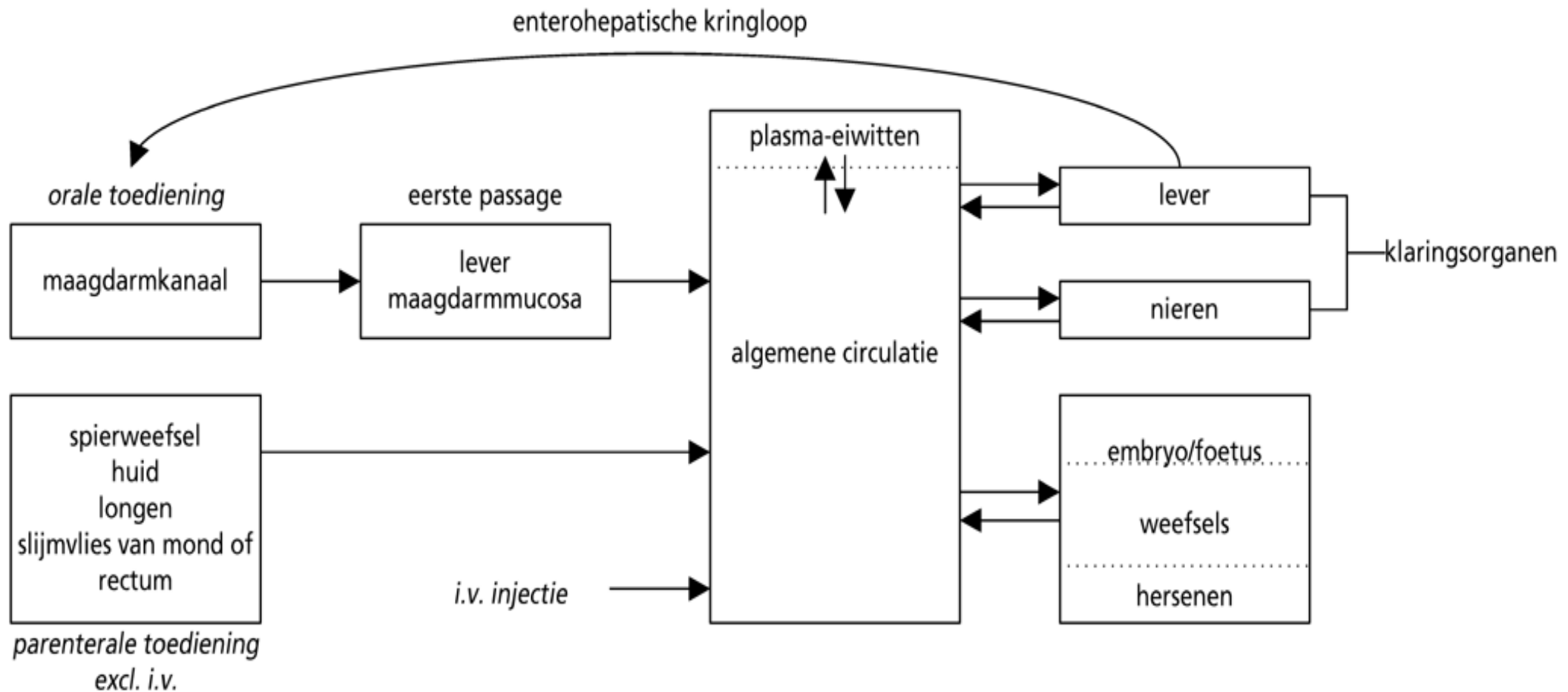
- absorptie, verdeling, eiwitbinding, eliminatie

- Farmacodynamiek

*wat doet het medicijn met het lichaam:
verandering in het effect van het geneesmiddel bij dezelfde concentratie*

receptoren, effect

Ouder worden betekent verandering in absorptie, distributie, metabolisatie, excretie (ADME) van het geneesmiddel, met verandering in de biologische beschikbaarheid als gevolg



Supplementen !!

Rode gist rijst ontstaat door gisting van rijst.
Tijdens de gisting wordt monacoline K gevormd = lovastatine.
Samenstelling en kwaliteit onduidelijk.

De bijwerkingen komen overeen met die van statines: **myopathie**, **levertoxiciteit**, maag- en darmklachten, **ontregeling stollingstijd**, interacties via Cyp



• Eliminatie

- lever-volume vermindert - doorbloeding vermindert (20-30%)

→ first-pass minder efficiënt

→ **propranolol en morfine** lager doseren bij ouderen

• CYP

Motilium® nu op voorschrift.
Richtlijnen voor een correct gebruik.

Indicatie		
Braken - Misselijkheid		
Patiënt	Aangeraden posologie Motilium®	Patiëntvriendelijk gamma Motilium®
Kinderen: • < 12 jaar • < 35kg	0,25mg/kg 3 tot 4 keer per dag Max. 1mg/kg per dag	Motilium® Siroop 1mg/ml 100ml
	Max. 2 suppo's per dag	Motilium® Suppo 30mg

Indicatie		
Braken - Misselijkheid - Dyspepsie		
Patiënt	Aangeraden posologie Motilium®	Patiëntvriendelijk gamma Motilium®
Volwassenen:	10mg 3 tot 4 keer per dag Max. 80mg per dag	Motilium® Instant 10mg Motilium® Tabletten 10mg Motilium® Siroop 1mg/ml 200ml
	Max. 2 suppo's per dag	Motilium® Suppo 60mg

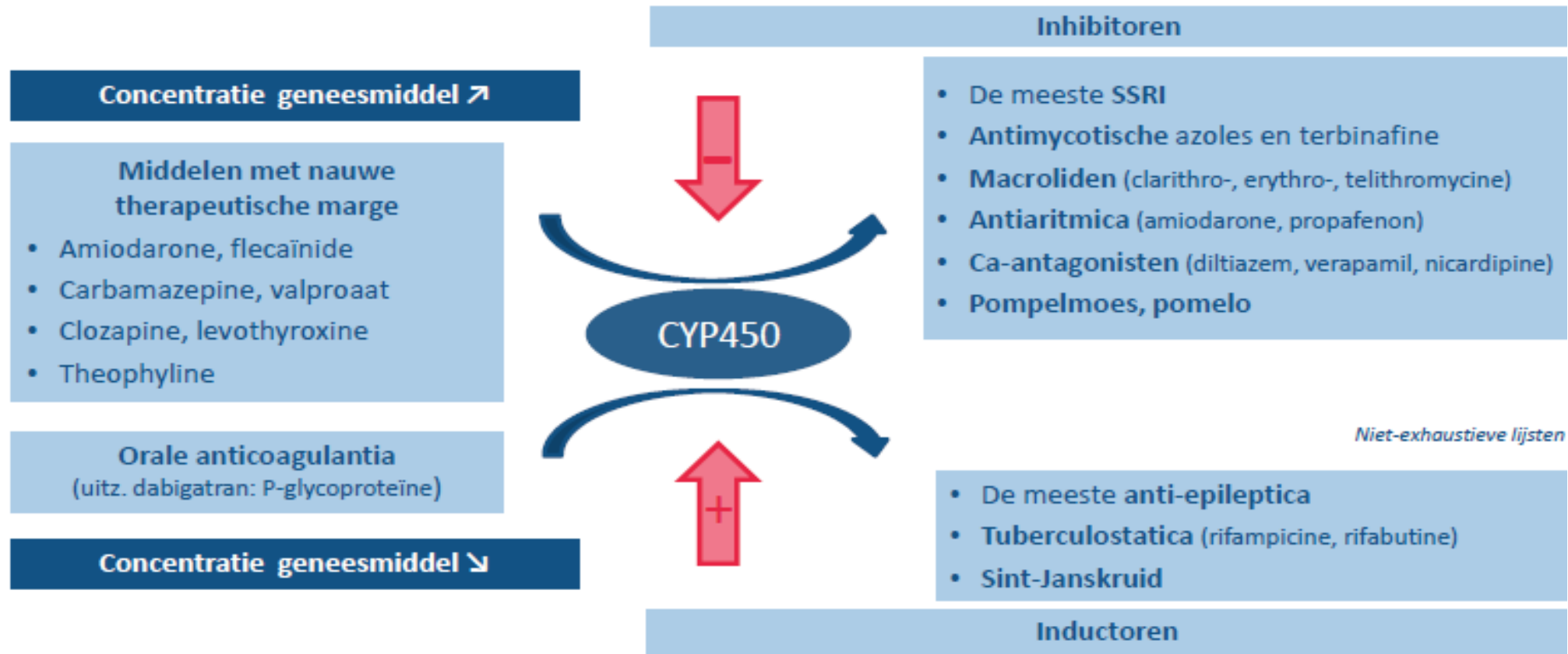
GEBRUIK STEEDS DE LAAGST EFFECTIEVE DOSIS

Sommige epidemiologische studies hebben aangetoond dat domperidone in verband gebracht kan worden met een hoger risico op ernstige ventrikularitmie of plotse hartdood.

Het risico kan hoger zijn bij patiënten **ouder dan 60 jaar** of bij **dagelijkse doses hoger dan 30 mg**.

<u>Contra-indicatie bij:</u>	
	• Co-medicatie met sterke CYP3A4 remmers die het QT verlengen* • Zwangerschap of borstvoeding • Overgevoeligheid aan domperidone of de hulpstoffen • Prolactinoom • Leverinsufficiëntie • Maagdarmbloedingen, mechanische obstructie of perforatie • Gekende voorgeschiedenis van QT-verlenging of torsade de pointes • Fenyketonurie (enkel voor instantvorm, wegens aspartaam) • Sorbitolinsufficiëntie bij orale suspensie
<u>Domperidone voorzichtig gebruiken bij:</u>	• Co-medicatie met sterke CYP3A4 remmers of QT verlengers** • Bestaande verlenging van cardiale geleidingsinterval • Onderliggende hartaandoeningen, zoals congestief hartfalen • Belangrijke stoornissen in de elektrolytenbalans

Relevante geneesmiddelen



Casus 1

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Lithium 3dd400mg												
Enalapril 1dd20mg												
Valproïnezuur 2dd1000mg												
Olanzapine 2dd10mg												

Lithium serumconcentratie 0.8 1.9 1.2 0.2

Casus 1

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Lithium 3dd400mg												
Enalapril 1dd20mg												
Diclofenac 3dd50mg				!	!	!						
Valproïnezuur 2dd1000mg												
Olanzapine 2dd10mg												
Lithium serumconcentratie		0.8		1.9		1.2	0.2					

Eliminatie via de nier

- zeker indien **nauwe therapeutische marge**
(ev concentraties opvolgen: TDM)
anti-epileptica, coumarines, digoxine, lithium, theophylline,
colchicine
- Extra opletten bij 'triple whammy'

NSAID, ACE-I, Diureticum (uitz lisdiureticum)

NIET-LIMITATIEVE LIJST VAN MEDICATIE

waarvan het gebruik of de dosis het best aangepast wordt bij patiënten met een gedaalde nierfunctie

Deze lijst is overgenomen uit de Nederlandse Transmurale Afspraak Chronische Nierschade.⁹⁸

Geneesmiddel	eGFR	Effect	Advies of alternatief
Analgetica			
Morfine	<50	Cumulatie van actieve metabooliet morfine-6-glucuronide	Doseer zoals gebruikelijk op geleide van effect en bijwerkingen, lagere dosis kan nodig zijn. Omzetten naar fentanyl kan ook, dan is dosisaanpassing niet nodig.
NSAID's	<30	Acute nierschade	Geef zo mogelijk paracetamol en vermijd NSAID's. Indien toch noodzakelijk, dan alleen kortdurend geven met voorafgaande controle van de nierfunctie. Een week na de start van de medicatie opnieuw de nierfunctie controleren.
Tramadol	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen i.v.m. verlenging halfwaardetijd	Verlaag doseerfrequentie bij een gewoon preparaat tot maximaal 2 tot 3 keer per dag, geef maximaal 200 mg per dag tramadol met gereguleerde afgifte.
Middelen bij infectieziekten			
Aciclovir	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Pas alleen de hoge dosis, die wordt gebruikt bij herpes zoster, aan: 800 mg 3 keer per dag.
Amoxicilline (/clavulaanzuur)	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosisinterval verlengen tot 12 uur, dus geef 2 maal daags standaarddosis of kies indien mogelijk ander antibioticum.
Clarithromycine	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Halveer normale dosis en handhaaf normale dosisinterval.
Ciprofloxacin	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige dosis is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening de halve dosis.
Co-trimoxazol	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosis halveren of dosisinterval verdubbelen of kies voor ander antibioticum.

Farmakodynamiek

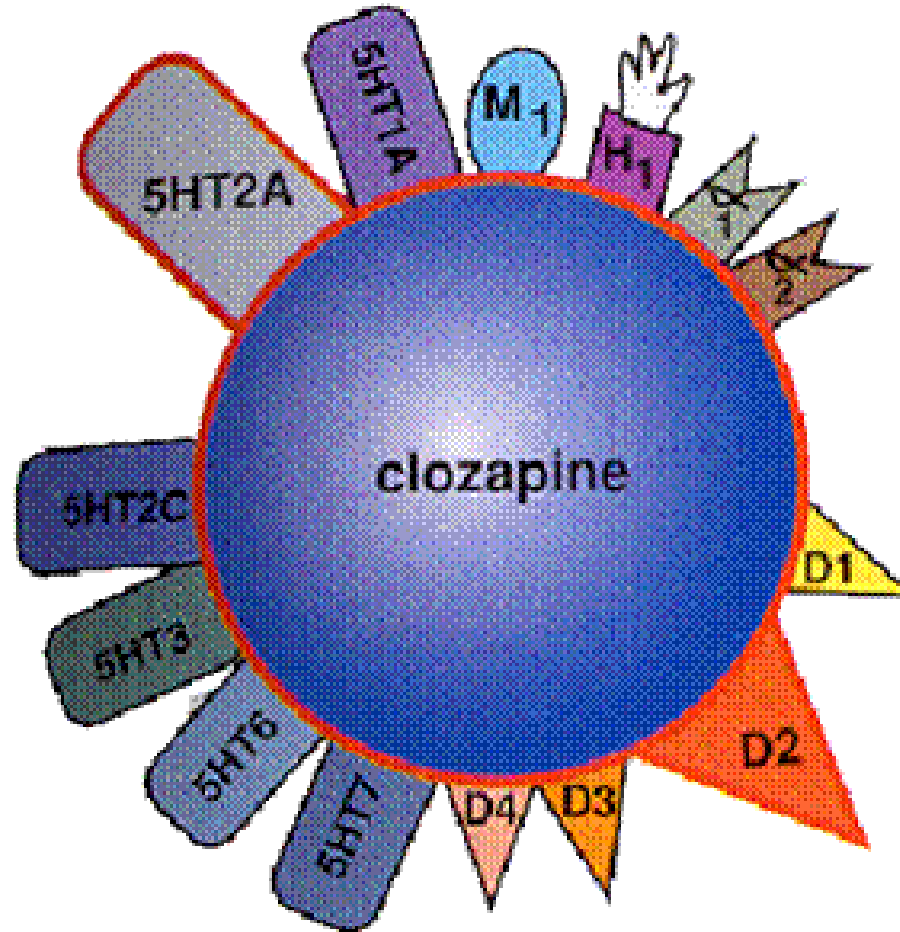
wat doet het geneesmiddel met het lichaam

- zolpidem
- FD veranderingen bij ouderen: hogere gevoeligheid, minder adaptie
- FD interacties = waarbij combinatie van meerdere geneesmiddelen leidt tot een **verandering van het antwoord, zonder dat de concentraties van de betrokken geneesmiddelen wijzigt**
- combinatie benzodiazepine + antipsychoticum + alcohol : toename sedatie

clozapine receptorbinding

1 drug = multireceptor

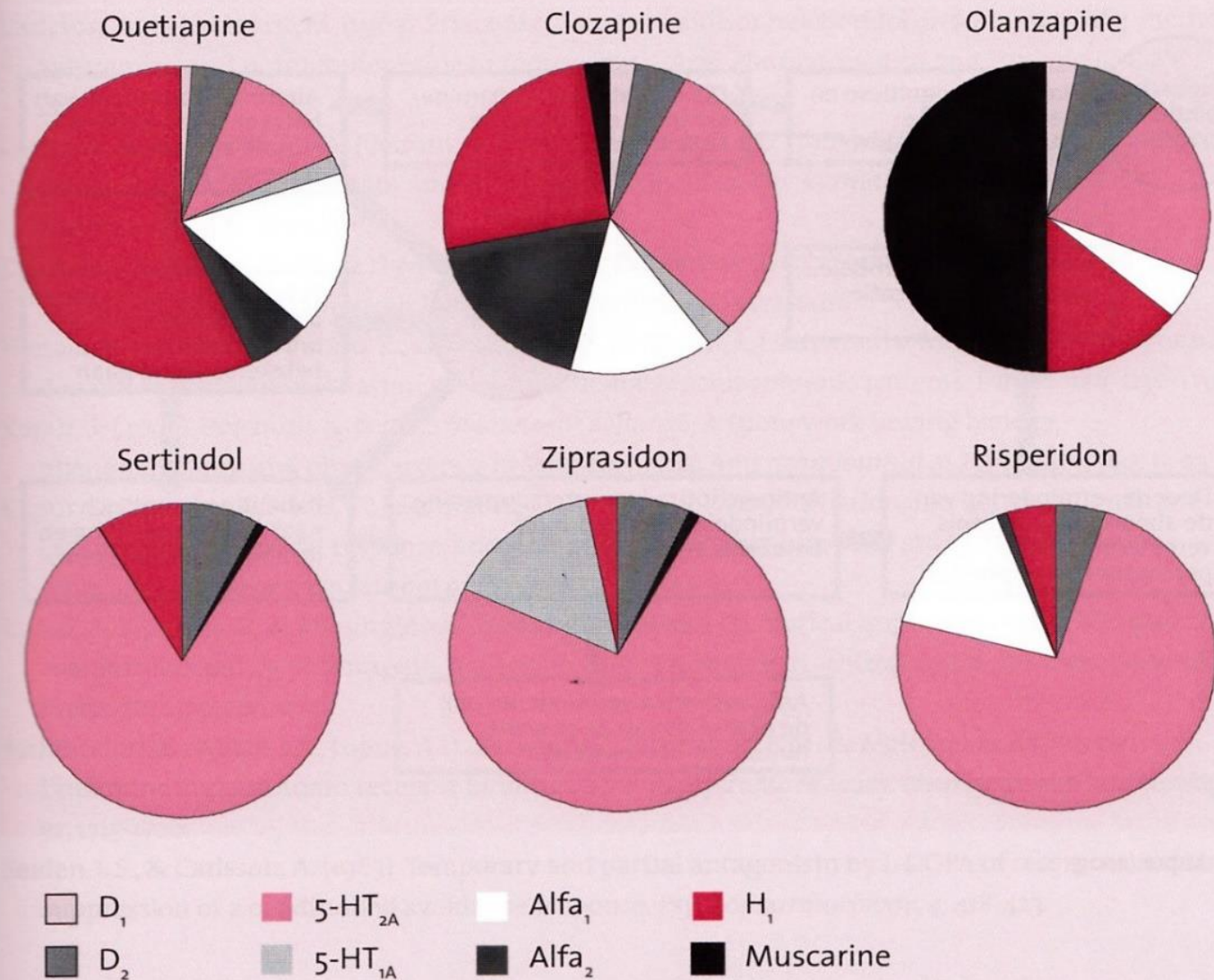
- > (onverwachte) effecten
- > interactie met andere geneesmiddelen met zelfde aangrijpingspu



D = dopamine
5HT = serotonine
M = muscarine
H = histamine
A = adrenerg

- quetiapine
= seroquel
- clozapine
= leponex
- olanzapine
= zyprexa
- risperdon
= risperdal

Figuur 10.14 Receptorbindingsprofiel van atypische antipsychotica



Typisch voorbeeld van een cholinerge bijwerking

- PERIFEER
- Droge mond, droge ogen, obstipatie, minder zweetproductie, mydriase, accommodatiestoornissen, urine retentie
- Medicatie waar anticholinerg de bedoeling is:
butylhyoscinebromide bij buikkrampen, anticholinergica bij blaasfunctie stoornissen, anticholinergica bij astma en COPD, anticholinergica bij de ziekte van Parkinson, bepaalde mydriatica en cycloplegica, atropine
- CENTRAAL
- Duizeligheid, ook cognitieve veranderingen, verwardheid, met of zonder agitatie
- Medicatie waar anticholinerg een bijwerking is:
antidepressiva (vooral TCA's, maar ook bepaalde SSRI's), H₁-antihistaminica, antipsychotica (vooral clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide, risperidon)

Wat nemen we mee

1. Nevenwerking altijd in differentiaal diagnose
2. Nood aan kritische evaluatie
(regelmatig / systematisch) van het
geneesmiddelengebruik (bij ouderen)
3. Specifiek:
 - CYP
 - Nierfunctie
 - Multireceptor-profiel
 - Cholinerge bijwerkingen