

Samenvatting NLT module: Medicijnen

H1

Interventie: medisch ingrijpen

Ziekte: bepaald eiwit in de patiënt functioneert niet goed (m.u.v. infectieziekten)

Target finding: zoeken van dat eiwit

Target: doeleiwit, dat eiwit dat niet goed functioneert

Lead finding: zoeken naar leadmolecuul: biologische actieve stof die daarop effect heeft

Farmacon: biologisch actieve stof voor genezing: geneesmiddel/medicijn

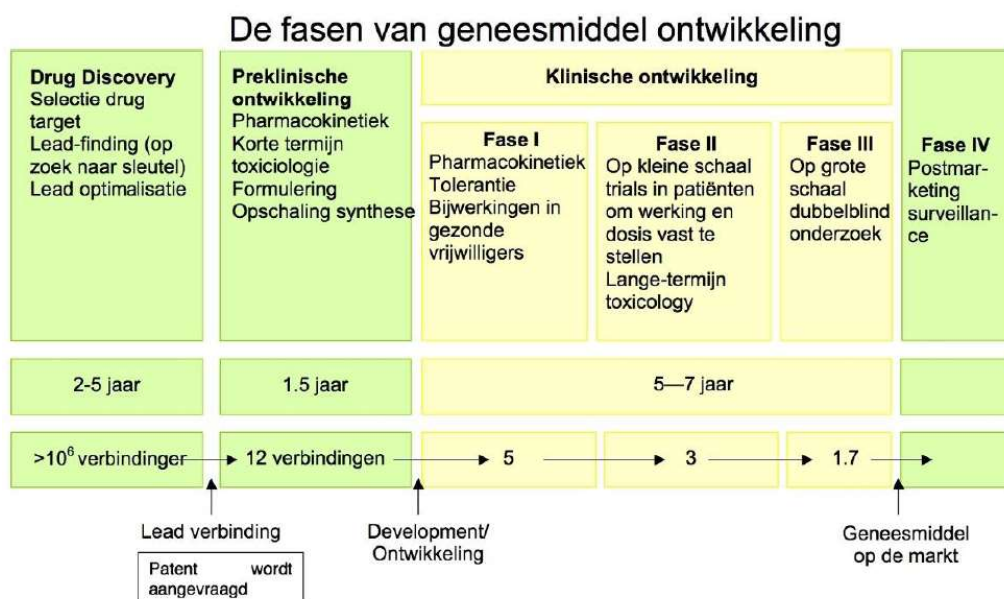
Farmacologie: wetenschap der geneesmiddelen

Lead optimization: verbeteren van gevonden leadmolecuul

Oplosbaarheid: mate waarin een stof kan oplossen in een andere stof

Preklinisch onderzoek: in-vitro (op weefsels en cellen in laboratorium) en in-vivo (op proefdieren)

Klinisch onderzoek: 4 fasen



Figuur 2: proces van geneesmiddelontwikkeling.

Effectmaat: iets wat goed te meten is en direct verband heeft met het geneesmiddel. Maat voor bepaling werkzaamheid van een geneesmiddel

Bijwerking: andere, vaak ongewenste, effecten naast het gewenste effect

Toxisch: schadelijke effecten door te hoge dosis

Blockbuster medicijn: geneesmiddel dat een bedrijf jaarlijks meer dan \$1 miljard oplevert. \$1 miljard: de zogenaamde kosten voor onderzoek en ontwikkeling van nieuw medicijn. Die kosten liggen echter rond de 540 miljoen euro (<https://www.volkskrant.nl/wetenschap/wetenschappers-kosten-nieuw->

[medicijn-veel-lager-dan-farmaceuten-beweren~b12cc2bf/?referer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F](https://www.google.com/search?q=medicijn-veel-lager-dan-farmaceuten-beweren~b12cc2bf/?referer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F))

Patent: alleenrecht voor productie en verkoop. In de meeste landen, bv. Nederland, 20 jaar(!)

Specialité: medicijn waarop patent rust

Generieke of loco-preparaten: nagemaakte medicijnen van een oud specialité

Me-too preparaten: afgeleide medicijnen van een specialité. Bv. door gebruik van net een ander lead molecuul. Op me-too preparaten rust weer een patent (op generieke preparaten niet)

Farmacognosie: wetenschap die onderzoek doet naar stoffen in planten met mogelijke geneeskundige werking (denk ook aan morfine uit een papaverplant)

H2

Farmacologie: wetenschap van biologisch actieve stoffen (vooral geneesmiddelen)

Verschillende niveaus en bijbehorende disciplines binnen de farmacologie: farmacologie op het niveau van molecuul, cel, orgaan, organisme en populatie. Daarbij horen de disciplines van moleculair- (cellulair- wordt niet genoemd), orgaan- en klinisch farmacoloog en farmaco-epidemiologen.

Wetenschappelijke disciplines binnen farmacologie zijn bv. geneeskunde, medicijnleer/farmacie, verpleegkunde en farmacochemistry.

Farmacie: vakgebied met focus op bereiding en aflevering geneesmiddelen

Farmacochemici: moleculair farmacologen die lead en target moleculen en hun interactie onderzoeken

H3

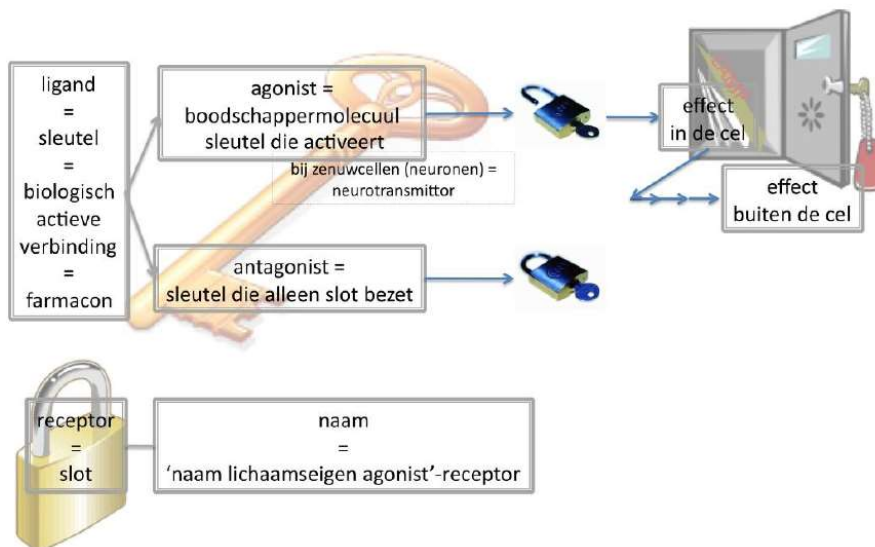
Farmacodynamiek: de wijze waarop effecten van geneesmiddelen tot stand komen.

Target: receptor/doeleiwit/slot

Ligand/sleutel (agonist of antagonist(!): effect vs. geen effect): boodschappermolecuul voor receptor

Chemische communicatie: boodschappermolecuul bindt zich aan receptor target (doeleiwit). Deze 2 vormen complex. Daardoor verandert de concentratie second messengers in de cel

Second messengers: de boodschappermoleculen tussen organellen. We noemen de "organelreceptoren" vaak geen receptoren maar gewoon moleculen. Veel voorkomend voorbeeld van second messenger: cAMP (cyclisch adenosinemonofosfaat)



Figuur 15: schema terminologie.

Doeleiwitten/targets:

1. Dus ten eerste recepteren
2. Enzymen
3. Transporteiwitten (bv. hemoglobine)
4. Kanalen en pompen (bepalen de in- en uitvoer van ionen in het cel cytoplasma. Bv. nodig voor opbouwen en doorgeven van actiepotentiaal (signaaloverdracht in zenuwen))

GPCR: G protein-coupled receptor. Receptor bestaande uit α -helices die 7 keer door celmembraan slingert. Verandert van conformatie (vorm) bij binding van sleutel

Neurotransmitters: endogene (lichaamseigen) agonisten tussen zenuwcellen. Komen bij actiepotentiaal vrij in synapsspleet

Protonpomp: actieve uitwisseling van kaliumionen tegen protonen over het celmembraan. Bv. voor verlaging pH in maag

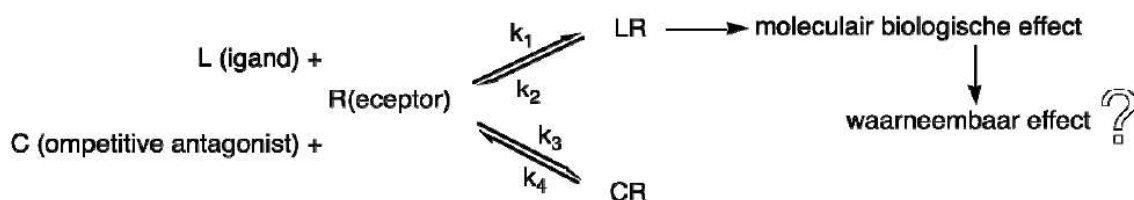
ATP: adenosine trifosfaat

ADP: adenosine difosfaat

Paragraaf 3.4! Met nadruk op gemaakte aantekeningen (denk aan effectiviteit en dosis-respons curves), opdracht 19, 20 (t/m e), 21 en uitgedeelde oefenopgaven. Zeer belangrijk voor de toets

$$\frac{k_2}{k_1} = \frac{[L][R]}{[LR]} = K_d$$

Affiniteit: pD_2 : de negatieve logaritme van K_d ($-\log K_d$)



Figuur 22: evenwichten bij competitie om de receptor door agonist en antagonist.

H4

Farmacodynamiek: wat het geneesmiddel doet met het lichaam.

Farmacokinetiek: wat doet het lichaam met het geneesmiddel? Wat doen de maag, slokdarm, lever en nieren bv. met geneesmiddel? Afhankelijk van soort geneesmiddel en manier van toediening heb je te maken met een andere soort farmacokinetiek

De farmacokinetiek bepaalt de bloedplasmaconcentratie van je geneesmiddel en hoe snel deze concentratie afneemt

Farmacokinetiek is belangrijk bij bepaling van:

1. Dosering (hoeveel geneesmiddel je moet geven) en
2. dosisinterval (hoe vaak moet ik een geneesmiddel geven)

Farmacologische fasen (fasen die een geneesmiddel in je lichaam doorlopen):

1. **Farmaceutische fase:** manier van toediening. B.v. slow-release preparaat: zorgt ervoor dat een geneesmiddel niet direct in het bloed oplost maar dat over een langere tijd een effectieve concentratie van het geneesmiddel wordt bereikt
2. **Absorptiefase:** van extern naar intern milieu (bloedplasma). Voordat het geneesmiddel in het arterieel systeem komt moet het eerst langs de lever. Een groot deel van de geneesmiddelen wordt hier onwerkzaam gemaakt. Dit heet het first-pass effect. De fractie van dit werkzame deel dat de lever passeert noemen we de biologische beschikbaarheid of ook wel de effectieve plasmaconcentratie
3. **Distributiefase:** het geneesmiddel verspreidt zich over het gehele lichaam. Dus o.a. via het arterieel systeem
4. **Metabolische fase:** het medicijn wordt omgezet in een variant van zichzelf. Dat gebeurt dus vooral in de lever. Vaak verdwijnt dus een groot deel wat nadelig is. Echter zorgt hetzelfde first-pass effect er soms voor dat een geneesmiddel van een onwerkzame variant na het passeren van de lever is omgezet in een werkzame variant van zichzelf. Een onwerkzame variant dat in de lever wordt omgezet naar een werkzame variant is zeer voordelig en noemen we een pro-drug
5. **Farmacodynamische fase:** effecten van het geneesmiddel op de plaats van bestemming (target)
6. **Eliminatiefase:** geneesmiddel wordt uit het lichaam verwijderd. Dat gebeurt als volgt: hoe vaker een geneesmiddel de lever passeert hoe meer polair die moleculen worden. Zulke polaire moleculen worden via je urine en ontlasting je lichaam uitgewerkt

Alle fases samen m.u.v. 5 vormen de farmacokinetiek

Bij het ontwikkelen van een medicijn wordt w.b. de farmacokinetiek vooral gekeken naar fase 2, 3, 4 en 6 en naar de toxicologie. Als het medicijn toxisch blijkt te zijn is het natuurlijk waardeloos. In de geneesmiddelenwereld worden de eerste letters van die deelgebieden graag gecombineerd en wordt bv. gezegd “**ADMET** should be good”

Bij distributie-fase kijk je vaak met modellen hoe een geneesmiddel zich verdeelt over het bloedplasma en over de rest van het lichaamsvolume (bv. weefsels)

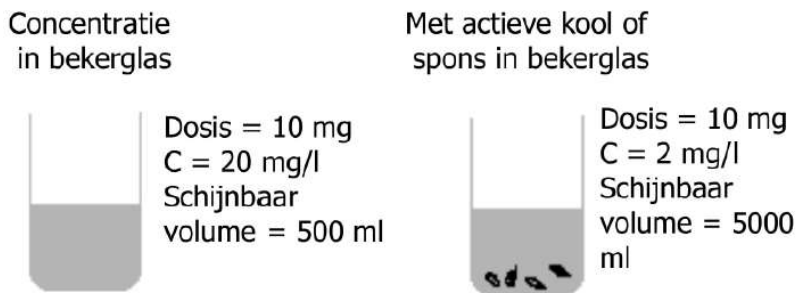
1-compartment-model: stel je weet de concentratie van je geneesmiddel in je bloedplasma en je weet de dosis die je hebt toegevoegd. Dan kun je uitrekenen hoeveel volume je theoretisch nodig hebt om de gegeven dosis zo te verdelen om de gemeten concentratie te krijgen. Dat theoretische

volume noem je het “**schijnbare of fictieve verdeelvormule** V_D ”. Daarbij laten we alle fases behalve de distributiefase even buiten beschouwing

$$V_D = \frac{\text{dosis}}{C_0}. \quad C_0: \text{de gemeten bloedplasmaconcentratie}$$

Het 1-compartment-model zegt over hoeveel weefsel, ofwel over hoeveel volume, het geneesmiddel zich verspreidt met dezelfde concentratie als C_0

Voorbeeld:



Figuur 34: fictief verdeelvolumen.

Geneesmiddelen die goed oplossen in vet dringen normaal beter in de weefsels door: zij hebben een grotere V_D

Eerste orde kinetiek: bloedplasmaconcentratie van geneesmiddel daalt exponentieel. De snelheid daarvan wordt vaak weergegeven met de halfwaardetijd. Eerste orde kinetiek kan alleen als je nieren en lever niet te belast zijn

Klaring: andere maat voor snelheid waarmee een bepaalde stof door het lichaam uit het bloed wordt verwijderd (in volume plasma per tijdseenheid)

$$C_0 = \text{dosis} \times \text{biologische beschikbaarheid} / V_d$$

$$\text{Klaring} = \ln 2 \times V_d / t_{1/2}$$

$$C_t = C_0 \times (1/2)^{t/t_{1/2}}$$

waarin:

- C_0 = plasmaconcentratie op tijdstip t
- V_d = fictief verdeelvolumen
- $t_{1/2}$ = halfwaardetijd
- C_t = plasmaconcentratie op tijdstip t.

Steady state: hoeveelheid geelimineerd geneesmiddel is gelijk aan de hoeveelheid geneesmiddel dat per dosisinterval wordt toegevoegd. Door accumulatie van geneesmiddel blijft de bloedplasmaconcentratie van geneesmiddel relatief rustig rond een gemiddelde waarde schommelen. Deze steady state wordt bereikt na 5 keer een dosis, elk genomen na 1 halfwaardetijd (en gehouden door die dosis op elke halfwaardetijd daarna te nemen, zie ook opgave 32)

Accumulatie: na elke dosis wordt een gemiddeld hogere bloedplasmaconcentratie van het geneesmiddel bereikt

16. Achtergrondinformatie: steady state in formules:

In deze toestand geldt de volgende relatie:

$$\frac{\text{Hoeveelheid geneesmiddel die per tijdseenheid wordt toegediend}}{\text{Hoeveelheid geneesmiddel die per tijdseenheid wordt geëlimineerd}} = \quad (8)$$

$$\text{Dosis} \times \text{biologische beschikbaarheid} / \text{dosisinterval} = \text{klaring} \times C_{ss} \quad (9)$$

In deze formule is C_{ss} de gemiddelde plasmaconcentratie in steady state.

Nulde orde kinetiek: bv. als je nieren en lever al erg hard aan het werk zijn. Dan hebben zij een lagere excretiecapaciteit. De bloedplasmaconcentratie van je geneesmiddel daalt dan lineair i.p.v. exponentieel. Voor sommige middelen, bv. alcohol, geldt altijd een nulde orde kinetiek. Daardoor kun je snel een alcoholvergiftiging oplopen

Kijk bij dit hoofdstuk vooral goed naar opdracht 34 'Alcoholpromillage' en 'Geneesmiddelenonderzoek'

H5

Lareb: Centrum Landelijke Registratie Bijwerkingen. Doet fase 4 van de geneesmiddelenregistratie: post-marketing surveillance. Bijwerkingen kunnen hier geregistreerd worden. Als bijwerkingen vaker voorkomen zorgt Lareb dat ze op de bijsluiter gemeld worden. Sommige bijwerkingen zullen tijdens de klinische ontwikkeling gemist kunnen zijn (omdat ze bv. bij weinig mensen optreden of pas na zeer lang gebruik) is deze fase extreem belangrijk

Lareb is opgericht na het drama met Softenon: toen meer dan 10.000 kinderen met ernstige afwijkingen geboren werden omdat zowel de klinische ontwikkeling als de post-marketing surveillance niet voldoende waren.

Het College ter Beroep van Geneesmiddelen: verantwoordelijk voor het registreren van geneesmiddelen en het beoordelen van de daarbij horende klinische ontwikkeling. Ook dit is opgericht na het drama met Softenon

Stereo-isomerie: hoe kunnen moleculen met dezelfde structuurformule toch verschillende biologische activiteit/effekten in het lichaam hebben? Nou, ze kunnen elkaars spiegelbeeld zijn! En vaak past 1 van de spiegelbeeldvarianten wel op een receptor en de ander niet. Softenon is ook daar een goed voorbeeld van. Het was maar 1 van de 2 stereo-isomeren die de negatieve effecten veroorzaakte

Soorten bijwerking:

Voorspelbare bijwerkingen: je weet op welke receptoren je geneesmiddel aangrijpt, op welke verschillende plekken die in je lichaam voorkomen en de daarbij behorende affiniteit (afhankelijk van de dosis krijg je bij verschillende weefsels dan wel of geen effect). Als je dan de dosis gaat instellen, kun je dan al inschatten wat voor bijwerkingen er wel of niet op gaan treden

Onvoorspelbare bijwerkingen: allergische reacties en toxiciteit bij specifieke patiënten. Sommige patiënten reageren heftiger dan andere, bv. omdat ze allergisch zijn voor een bestanddeel van een geneesmiddel of een zwakkere lever hebben

Congenitale bijwerkingen: door teratogene middelen: middelen die schadelijk zijn voor het embryo van een zwangere vrouw. Moeilijk te achterhalen tijdens onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Deze bijwerkingen komen vaak pas laat aan het licht

Late bijwerkingen: bijwerkingen die pas heel laat optreden, vaak gaat het dan om langdurig gebruik van dat geneesmiddel. Voorbeeld: cytostatica (remmen celdeling) tegen reuma: bijwerking bleek hoger risico op kanker te zijn

Onthoudingsreacties: ontwenningsreacties. Vaak went het lichaam aan langdurig gebruik van medicijnen. Als je dan ineens stopt (cold turkey) krijg je 'afkickverschijnselen'. Bv. gevaarlijk hoge hartslag na het stoppen van bètablokkers of slapeloosheid na het stoppen van langdurig gebruik van slaapmiddelen

NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug. Bv. ibuprofen en aspirine. Remmen naast COX-2 ook COX-1 en/of COX-3 (verschil met paracetamol: paracetamol remt alleen COX-3)

Opdracht 40 is belangrijk bij dit hoofdstuk