Naam: ……..……..……..……..……..…….. Collegekaartnr.: ……..……..……..……..……..

FA-401 Aanvullende toets 4 januari 2012

- *Het tentamen duurt van 13.00 – 15.00 uur.*
- *Voor elke deelvraag kunnen maximaal 5 punten worden behaald, tenzij anders vermeld.*
- *Het tentamen bestaat uit 13 kantjes, waarvan de bladzijden 8 en 12 leeg zijn.*
- *Geef, ook als dat niet expliciet gevraagd wordt, altijd een korte onderbouwing van het gegeven antwoord.*
- *Gebruik van een rekenapparaat is niet toegestaan.*

FE

1a. De normale hemostase komt tot stand via een drietal mechanismen, t.w. lokale vasoconstrictie, thrombocytenaggregatie en bloedstolling. Farmacotherapeutische beïnvloeding van thrombocytenaggregatie kan geschieden via remming en/of stimulatie van receptoren die zich op het celmembraan van de thrombocyten bevinden. Benoem minimaal 3 belangrijke receptoren die in dit opzicht het aangrijpingspunt zijn van thrombocytenaggregatieremmers. Leg uit wat het werkingsmechanisme is van deze receptoren bij het aggregatieproces.

• P2Y1 en P2Y12 receptor, purinerge receptoren. Activatie van deze receptoren door ADP leidt tot toename van de expressie van functionele GPIIb/IIIa receptoren.
• Thromboxaan A2 receptor. Activatie van deze receptoren door TxA2 leidt tot toename van de expressie van functionele GPIIb/IIIa receptoren.
• Prostacycline receptor. Activatie van deze receptoren door PGI2 leidt tot afname van de expressie van functionele GPIIb/IIIa receptoren.
• GPIIb/IIIa receptoren. Deze receptoren binden fibrinogeen waardoor plaatjes aggregeren.
• GPIb receptor. Binding van von Willebrand factor aan de GPIb receptor op plaatjes leidt tot plaatjesactivatie (en aggregatie).

1b. Fosfodiësteraseremmers, bijv. cilostazol, kunnen de aggregatie van thrombocyten ook remmen. Geef een verklaring voor deze werking.

Het enzym fosfodiësterase is betrokken bij de afbraak van de intracellulaire messenger cAMP. Remming van dit enzym leidt tot toename van de intracellulaire cAMP concentratie, resulterend in remming van de plaatjesaggregatie.

2a. Belangrijke risicofactoren voor het ontstaan van atherosclerose zijn hoge bloeddruk, roken en hoog cholesterol. Geef een verklaring hiervoor en ga daarbij in op de specifieke processen bij atherosclerose dat door deze factoren worden beïnvloed.

Hoge bloeddruk: er kan beschadiging van de endotheellaag ontstaan, waardoor LDL deze cellaag kan passeren en subendotheliaal wordt opgeslagen.
Roken: rook bevat radicalen die endotheel kunnen beschadigen en het subendotheliaal aanwezige LDL kunnen oxideren.
Verhoogd cholesterol: dit leidt tot een toename van LDL (het 'slechte cholesterol') dat subendotheliaal macrofagen aantrekt en aldus een ontstekingsreactie in gang zet.

2b. Na een hartinfarct neemt dhr. Jansen acetylsalicylzuur en clopidogrel. Dhr. Jansen heeft op internet opgezocht wat deze middelen doen en ontdekte daarbij dat ze hetzelfde resultaat hebben. Beargumenteer waarom deze middelen dan toch samen worden voorgeschreven bij dhr. Jansen.

Beide remmen plaatjesaggregatie. Uit onderzoek komt naar voren dat de kans op overleven (hard eindpunt) groter is bij gebruik van de combinatie.
Het is niet voldoende om te stellen dat de werking van beide farmaco berust op een verschillend werkingsmechanisme. Immers, met clopidrogrel of ASA afzonderlijk kan ook effectieve remming van plaatjesaggregatie bereikt worden.

AH

3a. Mevrouw de Laat, 70 jaar, roker, BMI 28, stabiele angina pectoris en hypertensie, gebruikt de volgende medicatie:

- nitroglycerine spray zo nodig 1 pufje onder de tong
- isosorbidedinitraat m.g.a. 2 dd 10 mg
- acenocoumarol volgens voorschrift trombosedienst
- hydrochloorthiazide 1 dd 25 mg
- metoprolol 2 dd 100 mg
- acetylsalicylzuur 1 dd 80 mg

Geef aan hoe het effect van nitraten bij angina pectoris tot stand komt. Leg dit uit aan de hand van het werkingsmechanisme en het effect op venen, arteriolen en coronaire arteriën.

Reactie van nitraat met SH-groepen aan methionine of cysteïne, afsplitsing NO in vaatwand, cGMP↑, defosforylatie myosine en Ca2+ in cytosol ↓, relaxatie glad spierweefsel, vasodilatatie.
Vasodilatatie in venen leidt tot afname preload, vasodilatatie in arteriolen leidt tot afname afterload. Beiden verlagen de zuurstofbehoefte van het myocard.
In coronaire arteriën vindt betere redistributie van bloed naar plaats, o.a. doordat de collaterale bloedflow naar het ischemisch gebied toeneemt.

3b. Geef uw commentaar op de medicatie van mevrouw de Laat en motiveer eventuele wijzigingsvoorstellen.
(deze vraag is vervallen)
Er ontbreekt een statine, deze is wel geïndiceerd bij AP, zeker gezien de overige risicofactoren van mevrouw de Laat (roken, hoge BMI, hypertensie).

3b. Een jaar later krijgt mevrouw de Laat een myocardinfarct. Er wordt een stent geplaatst. Welke twee soorten stents zijn er en wat is het verschil hiertussen? Wat zijn de voor- en nadelen van beide soorten?

Bare Metal Stent (BMS) en Drug Eluting Stent (DES). Een DES is gecoat met een immunosuppresivum zoals sirolimus of paclitaxel. Dit vertraagt de vorming van littekenweefsel en verkleint zo het risico op restenose. Voordeel DES tov BMS: op korte termijn minder kans op restenose. Nadeel: groter risico op stenttrombose, ook op lange termijn, hierdoor langer gebruik van combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel nodig.

4. Corticosteroïden zijn eerste keus bij de behandeling van constitutioneel eczeem. In de productinformatie staat aangegeven dat het gebruik van klasse 3 en 4 corticosteroïden bij kinderen zoveel mogelijk beperkt moet blijven. Geef een voorbeeld van een klasse 3 en een klasse 4 corticosteroïd. Wat zijn de twee belangrijkste redenen dat gebruik van deze twee klassen bij kinderen beperkt moet blijven?

Voorbeeld klasse 3: betametasonvaleraat, fluticason. Voorbeeld klasse 4: clobetasol. Kinderen hebben een dunnere huid en een relatief groot lichaamsoppervlak ten opzichte van volwassenen, hierdoor kans op versterkte absorptie en systemische bijwerkingen.

MR
5a. Noem twee therapeutische redenen voor de toepassing van NSAID's bij reumatoide artritis (RA).

(pijn en ochtendstijfheid, doet niets op ontsteking of botafbraak)

5b. Welke stelling over reumatoide artritis (RA) is onjuist? Omcirkel (3 punten)

a. Roken is een risicofactor voor het ontwikkelen van de ACPA-positieve vorm van RA
b. PAD-enzymen kunnen extracellulaire eiwitten citrullineren
c. Immuuncomplexen van ACPA en gecitrullineerde eiwitten stimuleren de ontsteking
d. Sommige mensen hebben HLA-moleculen die PAD-enzymen efficiënt aan T-cellen kunnen presenteren

(antwoord D)

6a. Er zijn nieuwe geneesmiddelen in ontwikkeling voor astma. Een daarvan is een IL-4 antagonist.
A) wat is de rol van IL-4 in de pathofysiologie van astma?

(differentiatie van Thelper 2 cellen die leiden tot cytokine afgifte, mucussecretie, expressie van VCAM -1, expressie van B-cellen die leiden tot afgifte van IgE en cytokines, expressie IgE receptoren op mastcellen en eosinofielen, adhesie van eosinofielen aan endotheel)

6b. Ook glucocorticosteroiden kunnen IL-4 remmen. Welke 2 andere interleukines, belangrijk in de pathogenese van astma, remmen ze nog meer en wat is de plaats van glucucorticosteroiden in de behandeling van astma?

(IL5 en IL 13, ze worden ingezet bij stap 2: meer dan 2 aanvallen per week, ter onderdrukking van de ontsteking)

CE

7a. Een patiënt meldt zich bij u in de apotheek. Vier weken geleden is hij gestart met hydrochloorthiazide 12,5 mg éénmaal daags. De patiënt heeft de indruk dat zijn hart sneller gaat kloppen op het moment dat hij de hydrochloorthiazide inneemt (meestal ’s morgens). De apotheker denkt aan reflextachycardie.

Leg uit of u het hiermee eens bent. Geef tevens een farmacologische verklaring.

Nee, onlogisch. Een reflextachycardie ontstaat alléén bij middelen die direct vaatverwijdend werken door blokkade van receptoren in de (arteriele) vaten, zoals alfablokkers en dihydropiridine calciumantagonisten. In het geval van bloeddrukdaling kunnen de vaten niet contraheren, waardoor het hart sneller gaat kloppen ter compensatie. Diuretica werken niet direct vaatverwijdend, maar verlagen geleidelijk de vaatweerstand via een vooralsnog onbekend mechanisme (hoewel er wel enkele theorieen zijn, zoals daling van de hoeveelheid calcium in de vaatwand). Reflextachycardie is dan ook géén bijwerking van diuretica.

7b. Omdat de hydrochloorthiazide niet voldoende bloeddrukverlaging heeft bewerkstelligd, besluit de arts om de ACE-remmer perindopril toe te voegen aan de medicatie. Leg uit waarmee met de start van dit geneesmiddel rekening moet worden gehouden en geef hiervoor een gedetailleerde farmacologische verklaring.

Klinisch relevant is het optreden van een plotselinge en scherpe bloeddrukdaling, die in het ergste geval kan leiden tot een hypotensieve shock. Ook goed: het optreden van hypotensie. Diuretica activeren via volumedepletie het RAAS. Bij behandeling met diuretica compenseert activatie van het RAAS voor de bloeddrukdaling. Indien dit compensatiemechanisme wordt geremd via RAAS-blokkade zoals met een ACE-remmer kan de bloeddruk plotseling sterk dalen.

8a. Tijdens een reguliere controle wordt bij een patiënt met diabetes micro-albuminurie vastgesteld. Daarnaast is er sprake van een verhoogde tensie, ondanks gebruik van chloortalidon. Leg uit welk antihypertensivum nu het beste toegevoegd kan worden bij deze patiënt. Geef hiervoor ook een farmacologische verklaring.

Een ACE-remmer in verband met de microalbuminurie. Hierbij is er sprake van eiwitten in de urine door een beschadiging van het glomerulaire membraan. Een ACE-remmer zorgt voor verwijding van de efferente vaten, waardoor de glomerulaire filtratiedruk daalt. Hierdoor wordt de druk in de glomerulus verlaagd, wat leidt tot een renoprotectief effect.

8b. Bovengenoemde patiënt bereikt, ondanks maximale doseringen metformine en een sulfonylureumderivaat, nog steeds niet de streefwaarden van het glycoHB (HB_{A1C}). De internist besluit daarom om liraglutide toe te voegen. Leg uit hoe dit middel werkt en noem twee voordelen van dit middel ten opzichte van sulfonylureumderivaten.

GLP-analoog met de bijbehorende fysiologische effecten. (remming maaglediging, verhogen voedselgerelateerde insuineafgifte, remming glucagonproductie enz.) Voordelen ten opzichte van een SU-derivaat: minder hypo's en gewichtsafname vs gewichtstoename bij SU-derivaten.

GB

9a. Een patiënt (vrouw, 55 jr.) met diabetes mellitus (type II), overgewicht en lichte hypertensie gebruikt de volgende geneesmiddelen: chloortalidon, metformine, enalapril en simvastatine. De huisarts wil een depressie medicamenteus behandelen. Welk middel heeft de voorkeur bij deze patiënt: mirtazapine (o.a. antagonist van alfa-2-, H1-, 5-HT2A-, 5-HT2C- en 5-HT3-receptoren) of de SSRI sertraline? Licht uw antwoord toe.

Sertraline heeft de voorkeur. Mirtazapine kan leiden tot gewichtstoename door blokkade van H1- en 5-HT2C-receptoren en dat is ongewenst gezien de DM2 en het al aanwezige overgewicht.

9b. Venlafaxine is een SNRI, een remmer van de heropname van serotonine en norepinefrine. Qua werkingsmechanisme lijkt het daarmee op amitriptyline. Wat zijn de farmacodynamische verschillen tussen beide middelen en welke consequenties (effecten, bijwerkingen etc) heeft dat?

Behalve heropnameremming van NE en 5-HT heeft amitriptyline op diverse receptoren een blokkerende werking wat leidt tot de nodige bijwerkingen. Bijv.:
M-blokkade → droge mond, obstipatie, vergeetachtigheid etc.
H1-blokkade → sedatie
5-HT2C-blokkade → toename eetlust en lichaamsgewicht
alfa-1-blokkade → orthostatische hypotensie

AB

10. Stel: u bent een protocol aan het schrijven voor het uitvoeren van de gerandomiseerde studie naar het effect van een statine versus placebo voor de preventie van hartinfarcten. Voor het bepalen van de frequentie van de hartinfarcten in de twee behandelgroepen kunt u kiezen uit een prevalentie- en/of een incidentiemaat. Leg uit welke maat of maten u al of niet kunt gebruiken.

Prevalentiemaat is ongeschikt omdat deze maat het aantal mensen in een groep telt dat op een bepaald moment in de tijd aan de ziekte lijdt (hier hartinfarct). Incidentiemaat is wel geschikt omdat deze maat weergeeft hoeveel mensen gedurende een followup nieuw de ziekte krijgen.

11. Er zijn twee gerandomiseerde studies op exact dezelfde wijze uitgevoerd waarbij in beide studies een statine is vergeleken met een placebo. Het primaire eindpunt van beide studies was het cerebrovasculair accident (CVA). In de ene studie was de cumulatieve incidentie (CI) in de simvastatinegroep 0,002 en in de placebogroep 0,005 in de andere studie was de CI in de rosuvastatinegroep 0,008 en in de placebogroep 0,012. Bereken voor beide trials de relatieve risicoreductie en de "number needed to treat". Leg uit welke effectmaat het beste gebruikt kan worden indien nagegaan moet worden welke van beide statines het meest effectief is. Geef vervolgens aan welke middel het meest effectief is

Trial 1 RRR = 1 – 0,002/0,005 = 60% en de NNT = 1/0,005-0,002 = 333
Trial 2 RRR = 1 – 0,008/0,012 = 33% en de NNT = 1/0,012-0,008 = 250

Omdat de kans op CVA in de placebogroepen verschilt kun je geen absolute effectmaat gebruiken om de twee statines met elkaar te vergelijken. Wel de relatieve effectmaten. Simvastatine is dus effectiever

Naam: ……..……..……..……..……..…….. Collegekaartnr.: ……..……..……..……..……..

MHS
(2 punten per subvraag)

12. In een ziekenhuisapotheek van een middelgroot ziekenhuis worden geneesmiddelen bereid voor de patiënten van dat ziekenhuis. Hierover rijst een aantal vragen. Motiveer steeds je antwoord.

a. Moet de ziekenhuisapotheek een handelsvergunning aanvragen voor de geneesmiddelen?

Hoofdregel is: handelsvergunning vereist, Een van de uitzonderingen op deze eis is bereiding op kleine schaal in de apotheek voor eigen patiënten. Als daarvan sprake is, is er dus geen handelsvergunning nodig.

b. Moet de ziekenhuisapotheek beschikken over een fabrikantenvergunning?

Ook hier geldt hetzelfde; hoofdregel is dat voor bereiding van geneesmiddelen en fabrikantenvergunning nodig is. Uitzondering op die eis is bereiding op kleine schaal in de apotheek voor eigen patiënten.

c. Mag de ziekenhuisapotheek de geneesmiddelen bereiden en doorleveren aan een ander ziekenhuis?

Nee, dat mag niet. Op dat moment is de uitzonderingsgrond niet meer van toepassing. Er is dan immers geen sprake meer van bereiding voor eigen patiënten. In dit geval gaat het om grootbereiding met doorlevering ("collegiale levering"). Bonuspunt: IGZ heeft in 2007 een soort gedoogbeleid geformuleerd, dat onder voorwaarden doorlevering van eigen bereidingen mogelijk maakt: bereiding vg. GMP, farmacotherapeutische rationale, productdossier en ontbreken van een geregistreerd alternatief.

d. Maakt het voor de beantwoording van de vorige vraag verschil of het gaat om een geneesmiddel voor een aandoening die maar zelden voorkomt, dan wel om een veel voorgeschreven dermatologisch preparaat?

Nee, dit maakt geen verschil. Het principe blijft hetzelfde. Een handels- en fabrikantenvergunning is vereist. (tenzij onder de voorwaarden van het gedoogbeleid van IGZ wordt bereid en doorgeleverd).

e. Mag het ziekenhuis (c.q. de ziekenhuisapotheek) artsen door middel van een advertentie in een tijdschrift attenderen op de beschikbaarheid (en goede kwaliteit) van de door hen zelf bereide geneesmiddelen?

Nee, er mag geen reclame worden gemaakt voor niet-geregistreerde geneesmiddelen, dus ook niet voor eigen bereidingen.