

Pharmaceutisch WEEKBLAD 18

Beveiligd chatten

Apothekers- en doktersassistenten appen elkaar vragen over recepten en patiënten

Verder in dit nummer:

Scheidend hoogleraar Arnold Vulto: 'Optimaal medicijngebruik ligt voor de hand, toch gaat veel mis'

Hypofosfatemie is risico bij intraveneus ijzerpreparaat

Geen verschil tussen patiënten die abirateronacetaat gebruiken met of zonder maagzuurremmer



Vakblad voor apothekers 4 mei 2018, jaargang 153

Nederlands Platform voor
Farmaceutisch Onderzoek

PW IS EEN UITGAVE VAN DE KNMP

Abonnementen niet-KNMP-leden

Voor Nederland en België (excl. btw)
€ 239 per jaar, daarbuiten € 545.
Opzeggingen vóór 1 november.
Losse nummers € 11 (excl. btw).

Adreswijzigingen

Administratie KNMP, Postbus 30460,
2500 GL Den Haag, tel. 070 373 71 41,
fax 070 392 24 65, e-mail leden@knmp.nl

Advertenties

Monique Ruigrok, 070 373 74 07,
06 53229412, m.ruigrok@knmp.nl
Kevin Aniba, 070 373 72 88,
06 22639542, k.aniba@knmp.nl

Hoofdredacteur

Frans van den Houdt

Eindredacteur

Annemiek Veelenturf

Redactie

Edwin Bos, Arjan Polderman,
Cindy Reinders, Maarke Roelofs

Medewerkers

Esther Kuipers

Ontwerp en opmaak

Ton Sampiemon

Cartoon

Djanko

Druk

Quantes Grafimedia

Redactieadres

Postbus 30460, 2500 GL Den Haag,
tel. 070 373 73 12, fax 070 346 49 26,
e-mail redactie@pw.nl, www.pw.nl

ISSN 0031-6911

PHWEAW 153(18) 1-36 (2018)

De redactie is onafhankelijk en werkt op basis van een redactiestatuut.

Columns en opiniestukken geven niet noodzakelijkerwijs de mening weer van de redactie. Het KNMP-nieuwskatern valt onder de directe verantwoordelijkheid van de KNMP, de rubriek Herexamen onder de verantwoordelijkheid van de auteur. Foto's bij column en redactioneel: Studio Oostrum.



8 Beveiligd chatten over recepten en patiënten

Tussen apotheek en huisartsenpraktijk is veel telefonisch contact, maar een antwoord op een vraag duurt soms lang. Uit ervaringen in Egmond en Hoorn blijkt dat apothekers- en doktersassistenten elkaar via beveiligd chatten snel kunnen bereiken met vragen over baxtermutaties, de kaliumspiegel van een patiënt of aanpassing van medicatie.

10 Arnold Vulto neemt afscheid van het Erasmus MC



De opleider, de onderwijzer, de European, mr. Biosimilar; professor Arnold Vulto (66) kreeg in zijn lange carrière vele bijnamen. Meest trots is hij op zijn unieke onderwijssysteem waarin apothekers geneeskundestudenten kennis over geneesmiddelen bijbrengen. Begin april nam Vulto na 22 jaar afscheid van het Erasmus MC.

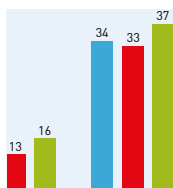
Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek

17 Combinatie maagzuurremmer en abirateronacetaat

Op alle klinische eindpunten, waaronder PSA-progressie en progressievrije overleving, is er geen verschil gevonden tussen patiënten die abirateronacetaat gebruiken met of zonder maagzuurremmer. Mogelijk wordt het effect van een maagzuurremmer overschaduwd door een groter effect op de absorptie van abirateronacetaat door bijvoorbeeld voedsel.

23 Acute, toxicologische screening GHB en ketamine

Uitgebreide toxicologische screening was, in aanvulling op de routine DOA-POCT in urine, in 7% van de patiënten klinisch relevant voor het stellen van een juiste diagnose. GHB en ketamine waren het meest relevant voor het stellen van de juiste diagnose.



Coverfoto: iStock



door **Frans van den Houdt**
hoofdredacteur

Column

Nieuws

Een neusspray met fluticason is volgens het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) voortaan eerste keuze bij een zwangere vrouw met allergische rinitis. Dat staat in de nieuwste versie van de NHG-Standaard *Allergische en niet-allergische rinitis*.

Herexamen

Cartoon

SFK

Van de bijna 50.000 patiënten die in de eerste helft 2017 startten met een antidepressivum van het SSRI-type, stopte de helft al binnen een halfjaar, terwijl het advies is om antidepressiva minimaal zes maanden te gebruiken. Ook gebruikten vorig jaar bijna een half miljoen patiënten langdurig een SSRI, van wie een derde langer dan twee jaar.

Hypofosfatemie

Vooralsuiker gebonden intraveneuze ijzerpreparaten kunnen een stijging van FGF23-spiegels veroorzaken, met hypofosfatemie als gevolg. Om hypofosfatemie te voorkomen kan het nuttig zijn eerst de vitamine D-status te bepalen en een eventueel tekort aan te vullen. Bij klachten van hypofosfatemie is het zinvol de fosfaatconcentratie te bepalen.

Apotheker

Patiënten met ernstige zweetklachten kunnen sinds kort terecht in een speciaal daarvoor opgericht expertisecentrum in het Meander MC. Oscar Breukels is als 'derma-apotheker' het aanspreekpunt voor medicatievragen.

KNMP

- De strijd tegen regeldruk in de farmacie lijkt eerder op een marathon dan een sprint. Diverse initiatieven zijn en worden genomen, maar steeds weer doemen nieuwe hindernissen op. De KNMP is een betrokken partij.
- Het aantal opvragingen van medicatiegegevens uit het LSP is tussen 2015 en 2017 met 78% toegenomen tot ruim 35 miljoen. Dit blijkt uit het rapport *Effecten en baten gebruik zorginfrastructuur*.

4

4

5

6

7

14

16

31

Mr. Biosimilar

Het is uiterst aangenaam hoogleraar Arnold Vulto te horen vertellen over verleden, heden en toekomst van de farmacie, over medicatieveiligheid, opleidingen en gentherapie. En natuurlijk over biosimilars. Als dé autoriteit, zowel nationaal als internationaal, is zijn bijnaam mr. Biosimilar daarom zondermeer op z'n plaats.

Bestond aanvankelijk ook bij hem enige scepsis over de kwaliteit van deze generieke producten, hij kwam er al snel achter dat ze op geen enkele manier onderdoen voor de duurdere biologicals.

Inmiddels zijn bijna veertig biosimilars geregistreerd, voor alle belangrijke geneesmiddelgroepen en Vulto schat dat dat er in 2020 zo'n zeventig zullen zijn. Dat betekent enorme besparingen die kunnen oplopen tot zo'n € 350 miljoen per jaar, afgaande op cijfers van de zorgautoriteit over aflopende patenten. "Dat is € 1 miljoen per dag", zegt Vulto, "een bedrag dat zomaar op straat ligt. De vraag is: rapen we het op of niet?"

Het ministerie van VWS is altijd enthousiast als het om besparingen gaat en financiert daarom via Biosimilars Nederland een driejarig project, BOM genaamd (biosimilars op maat), om in ziekenhuizen voorlichting te geven en te helpen barrières te overwinnen.

Een soortgelijk project is volgens Vulto nodig voor de eerste lijn. Geen eenvoudige exercitie want gaat het bij ziekenhuizen om zestig tot tachtig instellingen, in de eerste lijn gaat het om veel grotere aantallen in een heel gedecentraliseerd veld. Dat maakt het veel moeilijker om iedereen te bereiken, wat het noodzakelijk maakt goed na te denken over een communicatiestrategie, benadrukt Vulto.

Na 22 jaar heeft hij begin april afscheid genomen als hoogleraar Ziekenhuisfarmacie en Praktische Farmacotherapie van het Erasmus MC, maar hij blijft zich nog op veler fronten inzetten voor de farmacie. Met één onderzoeker blijft hij meedenken over een oncolytische virustherapie voor pancreaskanker en samen met een groepje andere wetenschappers gaat hij proberen het heel oude kankermiddel floxuridine weer te reanimeren, een geneesmiddel dat door zijn unieke eigenschappen volgens Vulto heel effectief is bij leverkanker. En ongeveer één dag in de week blijft hij aan BOM besteden.

Fluticasonneusspray voorkeur bij zwangere

Knutjes

Een gewone dinsdagmiddag, tegen vieren. “Ik kom zo bij u”, zegt mijn collega tegen de meneer die net binnenkomt. Hij zucht een beetje en loopt moeilijk; “Oh ja, dat is prima, ik ga wel even zitten en alvast dit uitdoen.”

De assistent kijkt mij aan, ik zie haar twifelen of ze het wel goed verstond. Maar jawel: toen ze bij hem kwam, zat hij in de wachtruimte en had hij zijn schoenen en sokken uitgetrokken. We konden hem vast wel helpen; hij wilde van ons een diagnose voor de lelijke plekken op zijn enkel. Hij was gestoken door een daas, vertelde hij. Maar dat was al wel drie dagen geleden en de jeuk ging maar niet weg. Hadden we daar iets voor?

De assistent durfde niet heel dichtbij te komen, maar ook vanaf een afstandje kon ze wel zien dat het er niet uitzag als een gewone allergische reactie. Ze keek nog even hulpeloos naar mij, niet wetende wat ze hiermee aan moest (en erg fris vond ze het uiteraard ook niet), maar doorverwijzen leek ons de beste optie.

Meneer voegde de daad bij het woord en dwong min of meer direct een consult af bij een huisarts die toevallig langsliep. Hij verdween in de spreekkamer en kwam er even later weer uit met de diagnose erysipelas en een recept voor flucloxacilline.

Toen ik later zijn eigen huisarts in het gezondheidscentrum tegenkwam, spraken we even over het bijzondere moment met deze patiënt. Ik hoorde toen dat niet een daas de boosdoener was geweest, maar dat hij was gestoken door knutjes, wat vaker schijnt voor te komen in onze regio.

Dat heb ik toch even moeten gogelen.

Esther Kuipers,
apotheker en onderzoeker

Auteur **Cindy Reinders**

Een neusspray met fluticason is volgens het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) voortaan eerste keuze bij een zwangere vrouw met allergische rinitis. Dat staat in de nieuwste versie van de NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rinitis.

Veilige andere opties tijdens de zwangerschap zijn de orale antihistaminica cetirizine en loratadine; met antihistaminicaneussprays is onvoldoende ervaring opgedaan.

De werkgroep die de standaard heeft herzien, geeft de voorkeur aan fluticason omdat de systemische absorptie na intranasale toediening geringer is dan die van beclometason en budesonide. Deze middelen waren in de vorige standaard eerste keuze tijdens de zwangerschap.

“En zijn ook nog steeds veilig te

DE VOORKEUR GAAT UIT NAAR FLUTICASON OMDAT DE SYSTEMISCHE ABSORPTIE NA INTRANASALE TOEDIENING GERINGER IS DAN DIE VAN BECLOMETASON EN BUDESONIDE.

gebruiken door vrouwen die zwanger zijn en borstvoeding geven”, vult apotheker Kenny van Deventer aan, die de standaard op farmacotherapie heeft beoordeeld. Hij verwijst daarbij naar de documentatie die te vinden is op de website van het Lareb. Dat fluticason veilig is voor het ongeboren kind, is gebaseerd op het goed gedocumenteerde gebruik van dit corticosteroïde bij astma.

Een andere wijziging in de standaard betreft de behandeling van patiënten met idiopathische rinitis. Bij de meest voorkomende vorm van niet-allergische rinitis verdient een neusspray met azelastine nu de voorkeur. Van Deventer wijst hierbij op de maximale behandelduur van acht weken. Bij patiënten met persistente of (matig) ernstige klachten die onvoldoende baat hebben van een corticosteroïde alleen, kan een oraal of nasaal antihistaminicum worden toegevoegd. De werkgroep noemt als optie het combinatiepreparaat van azelastine + fluticason vanwege het gebruiksgemak. ■



Patiënten vinden zorg niet veiliger

Vier van de tien patiënten zegt in de afgelopen twee jaar te hebben meegemaakt dat er iets mis ging in de zorg en volgens twee op de tien ging het bijna mis. Dat blijkt uit onderzoek van Patiëntenfederatie Nederland onder ruim zesduizend patiënten; het onderzoek werd ook in 2015 uitgevoerd. Ook daalde het vertrouwen van patiënten in hun zorgverleners in de afgelopen drie jaar.

De verschillen zijn niet groot, maar geven volgens de patiëntenfederatie wel te denken omdat de afgelopen jaren grote inspanningen zijn gedaan om de zorg veiliger te maken. Uit het nog lopende onderzoek blijkt verder dat zorgverleners wel vaker erkennen dat een fout is gemaakt. Ook bieden ze vaker hun verontschuldiging aan en nemen ze sneller contact op met de patiënt over de fout. (EB)

EMA en Nederland eens over onafhankelijkheid

Om het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) goed en onafhankelijk te kunnen laten functioneren, hebben de organisatie en Nederland een Zetelverdrag opgesteld. In het verdrag staat beschreven hoe het EMA, zijn organen en zijn medewerkers door de Nederlandse regering zullen worden behandeld zodra zij in Nederland beginnen te werken.

Volgens het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport is dit een belangrijke stap in de verhuizing van het EMA van Londen naar Amsterdam. Het Zetelverdrag treedt in werking zodra het is ondertekend door zowel het EMA als Nederland. De ondertekening zal plaatsvinden wanneer het wetgevingsproces over de verhuizing van het EMA door de Europese Raad, het Europese Parlement en de Europese Commissie is afgerond. (EB)



Herexamen

	Voor veel producten gelden specifieke bewaarcondities, zo ook voor Instanyl-neusspray. Waarom moet Instanyl-neusspray rechtstreeks worden bewaard?
a.	Om verstopping van de spraykop te voorkomen.
b.	Om adsorptie van fentanyl aan het verpakkingsmateriaal te voorkomen.
c.	Om te voorkomen dat de verpakking gaat lekken.
d.	Om te voorkomen dat de suspensie niet langer opschudbaar is.

Zie voor het goede antwoord, pagina 6

Brandbrief patiëntenorganisaties om subsidie

Patiëntenorganisaties vinden dat ze hun werk niet meer goed kunnen doen omdat ze over onvoldoende financiële middelen beschikken. In een brandbrief aan de Tweede Kamer vragen ruim honderd patiëntenorganisaties om maatregelen.

De financiering van de patiëntenorganisaties dateert uit de tijd dat ze alleen opkwamen voor betere zorg, maar inmiddels schuiven deze organisaties aan bij steeds meer taken. Ook in de samenleving moeten patiëntenorganisaties volwaardig meepraten, ervaringskennis leveren en een tegengeluid bieden aan aan-

bieders, professionals, gemeenten en verzekeraars. In hun brief aan de Tweede Kamer stellen de drie koepelorganisaties Patiëntenfederatie Nederland, Leder(in) en MIND en ruim honderd patiëntenorganisaties, dat de subsidies onvoldoende meegroeien met deze ontwikkeling. Sommige organisaties voelen zich door de financiële krapte ernstig belemmerd in hun werkzaamheden om zorg en ondersteuning in Nederland beter te maken. Naast financiële middelen vragen de patiëntenorganisaties ook om meer ruimte voor vernieuwing, groei en professionalisering. (EB)

€ 4,5 miljoen voor beslissen met patiënt

Patiënten op basis van zorguitkomsten beter laten meebeslissen over zowel de juiste behandelaar als de juiste behandeling. Met dat doel starten de zeven Santeon-ziekenhuizen en ZonMw een project, waarvoor minister Bruno Bruins van Medische Zorg € 4,5 miljoen beschikbaar stelt. Binnen het project gaat het zowel om klinische uitkomsten – welke behandeling is het meest effectief voor de ziekte of aandoening – als uitkomsten van de behandeling zoals die

door de patiënten wordt ervaren; wat is de kwaliteit van leven erna: emotioneel, op het werk en in de relatie. Voor een deel van de ziektes en aandoeningen is deze informatie al beschikbaar. De minister wil weten hoe de patiënt hierover goed kan worden geïnformeerd, zodat het mogelijk is samen te beslissen over de behandeling. Uitgangspunt daarbij is dat bij de keuze voor behandelaar en behandeling de voor de patiënt beste keuze centraal staat. (EB)

Geneesmiddelen nieuws

• **Ribociclib** als startbehandeling van borstkanker wordt vanaf 1 mei vergoed uit het basispakket. Minister Bruno Bruins (Medische Zorg) heeft met succes onderhandeld over de prijs van ribociclib (Kisqali). Het Zorginstituut Nederland (ZIN) had deze onderhandelingen aanbevolen vanwege de hoge kosten, die het ZIN raamde op € 66 miljoen per jaar. Ribociclib was vanwege de hoge kosten in de 'sluis' geplaatst.

De afspraak met de leverancier betreft een vertrouwelijke korting die oploopt naarmate de uitgaven toenemen. De afspraken gelden tot en met 2020. In de afspraken is ook rekening gehouden met de toepassing van ribociclib als vervolgbehandeling, die naar verwachting volgend jaar beschikbaar komt.

Ribociclib is het tweede middel in de klasse van CDK4/6-remmers, waarvan palbociclib de eerste vertegenwoordiger was. In december 2017 oordeelde het ZIN dat de werkzaamheid van ribociclib gelijk is aan die van palbociclib.

Palbociclib is per 1 augustus 2017 toegelaten tot het basispakket, eveneens na prijsonderhandelingen.

• De Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) gaat zich verdiepen in doseringsfouten bij **methotrexaat**. In verschillende EU-lidstaten zijn al maatregelen genomen om verwar- ring van wekelijks dosering (bij ontstekingsziekten) en dagelijkse dosering (bij kanker) tegen te gaan. Toch gaat het nog wel eens fout, met soms ernstige gevolgen. Het Spaanse geneesmiddelenagentschap (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) heeft verzocht om onderzoek naar de oorzaken van doseringsfouten en naar mogelijkheden om zulke fouten te voorkomen.



• Bijwerkingencentrum Lareb heeft tien meldingen ontvangen van diarree bij **fluvastatine** (Lescol). In de helft van de gevallen was bekend dat de diarree eindigde na het stoppen van het middel. Twee patiënten kregen bij hergebruik van dit middel weer klachten. Diarree is een bekende bijwerking van statines en wordt genoemd in de bijsluiters van simvastatine, pravastatine, atorvastatine en rosuvastatine. In de bijsluiter van de statine fluvastatine staat deze bijwerking echter nog niet.

• De Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) adviseert positief over een nieuwe handelsvergunning en over uitbreiding van een handelsvergunning. **Oxaalzuurdihydraat** (Dany's BienenWohl) is een nieuw product voor de behandeling van varroose bij honingbijen. Van **lotilaner** (Credelio) ter bestrijding van vlooiën en teken worden tabletten van 12 en 48 mg toegelaten en de toepassing wordt uitgebreid tot katten. ■



Goede antwoord: b.

De Instanyl-oplossing moet rechtop worden bewaard om adsorptie aan het membraan bovenin de verpakking te voorkomen. Dit membraan zorgt voor afsluiting van micro-organismen waardoor de oplossing niet geconserveerd hoeft te worden. Het membraan is gemaakt van materiaal waaraan fentanyl adsorbeert.

Fentanyl is een lipofiele stof en een zwakke base. Van stoffen met deze eigenschappen is bekend dat de kans op adsorptie aan kunststof

bestaat. Als gevolg van de adsorptie loopt de concentratie fentanyl terug.

De verpakking kan overigens tot maximaal zeven dagen liggend worden bewaard, voordat dit effect relevant wordt.

Bronnen:

- Takeda Nederland, persoonlijk contact d.d. 14-04-2017
- Dawson PJ, Bjorksten AR, Duncan IP, Barnes RK, Beemer GH. Stability of fentanyl, bupivacaine and adrenaline solutions for extradural infusion. Br J Anaesth 1992;68:414-7.

Auteur: Madeleine Sirks, Laboratorium der Nederlandse Apothekers

Een derde antidepressivagebruikers gaat langer dan twee jaar door

Helft starters antidepressiva stopt binnen een halfjaar

Van de bijna 50.000 patiënten die in de eerste helft 2017 startten met een antidepressivum van het SSRI-type, stopte de helft al binnen een halfjaar, terwijl het advies is om antidepressiva minimaal zes maanden te gebruiken. Ook gebruikten vorig jaar bijna een half miljoen patiënten langdurig een SSRI, van wie een derde langer dan twee jaar.

In 2017 verstrekten openbare apotheken aan 1,1 miljoen mensen een antidepressivum, waarvan aan ongeveer de helft een SSRI (selectieve serotonineheropnameremmer). Bij de medicamenteuze behandeling van depressieve klachten is er een lichte voorkeur voor deze groep middelen ten opzichte van de TCA's (tricyclische antidepressiva). Mensen die met antidepressiva beginnen wordt geadviseerd om deze middelen minimaal vier tot zes weken te gebruiken alvorens het resultaat te beoordelen. Als de SSRI is aangeslagen en de patiënt herstelt van zijn depressieve klachten, is het advies van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) om de behandeling zes maanden voort te zetten. Daarna kan de patiënt het gebruik van het antidepressivum afbouwen. Als na vier tot zes weken de patiënt niet voldoende reageert op het gebruik van een SSRI is het advies om over te stappen op een andere SSRI of een antidepressivum van het TCA-type.

Vroegtijdig gestopt

De SFK onderzocht in welke mate de mensen die met een antidepressivum van het SSRI-type begonnen dit mi-

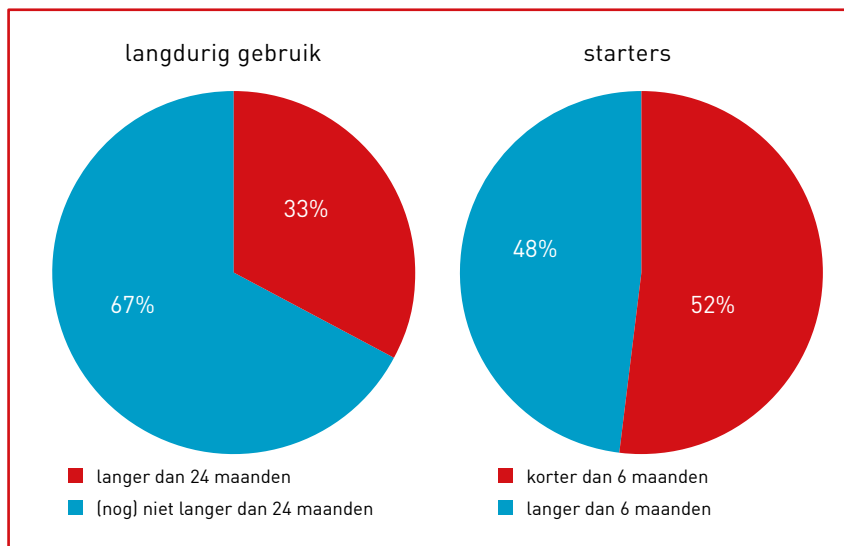
nimaal een halfjaar hebben gebruikt. Ruim 48.000 mensen startten in de eerste helft van 2017 met een SSRI. Van deze groep bleken 23.000 patiënten (48%) een SSRI minstens een halfjaar te gebruiken. Hiertoe behoren ook de mensen die tussentijds zijn overgestapt op een andere SSRI, of een TCA. Dat betekent dat de helft van de patiënten die waren gestart met een SSRI deze niet minimaal zes maanden hebben gebruikt. De SFK heeft geen zicht op de oorzaken die hieraan ten grondslag liggen. Dit kan te maken hebben met (ernstige) bijwerkingen van deze middelen of te weinig effectiviteit.

Te lang gebruik

Als een patiënt verbetering van zijn depressieve klachten ervaart en het antidepressivum in ieder geval een halfjaar is gebruikt, kan het gebruik in overleg met de arts geleidelijk

worden gestopt. Acut stoppen met een antidepressivum wordt afgeraden vanwege het risico op onthoudingsverschijnselen, zoals slaapproblemen, agitatie en angst. Om te voorkomen dat antidepressiva onnodig lang worden gebruikt, wordt geadviseerd na twee jaar onafgebroken gebruik na te gaan of het gebruik nog nodig is of dat het kan worden afgebouwd. Uit cijfers van de SFK blijkt dat 160.000 van de 480.000 patiënten die in 2017 langdurig een SSRI gebruikten, deze middelen langer dan twee jaar gebruikten. Twee derde van de patiënten gebruikte de middelen dus nog geen twee jaar. ■

In de rapportage KISS-matrix kunnen aan de SFK deelnemende apotheken direct zien welke uitkomsten zij hebben bij de hierboven besproken aandachtspunten bij depressie, en hoe deze zich verhouden tot landelijke kengetallen.



LANGDURIGE (LINKS) EN STARTENDE (RECHTS) GEBRUIKERS VAN ANTIDEPRESSIVA.

Beveiligd chatten over recepten en patiënten

Tussen apotheek en huisartsenpraktijk is veel telefonisch contact, maar een antwoord op een vraag duurt soms lang. Uit ervaringen in Egmond en Hoorn blijkt dat apothekers- en doktersassistenten elkaar via beveiligd chatten snel kunnen bereiken met vragen over baxtermutaties, de kaliumspiegel van een patiënt of aanpassing van medicatie.

Auteur **Joris Arts** en **Sipke Smits**

ASSISTENTEN GAAN OOK CHATTEN MET PRAKTIJK- ONDER- STEUNERS

Tussen huisartsenpraktijken en apotheken wordt veel heen en weer gebeld. Apothekers- en doktersassistenten stellen elkaar inhoudelijke vragen over recepten, of geneesmiddelen bij een patiënt thuisbezorgd kunnen worden en of van een patiënt een nierfunctie bekend is. Probleem bij telefonisch contact is dat beide kanten beschikbaar én bereid moeten zijn om de telefoon op te nemen. Maar dat is zeker geen vanzelfsprekendheid in een werkomgeving waar continu patiënten aan de balie staan. Het komt regelmatig voor dat lijnen bezet zijn of dat er niet opgenomen kan worden, wat vervolgens leidt tot veel tijdverlies en irritaties aan beide kanten. Zou dat niet anders kunnen? Medewerkers van apotheken en huisartsenpraktijken kunnen namelijk veel vragen prima asynchroon beantwoorden – dat zou goed kunnen via het sturen van een chatbericht.

Apotheek de Egmond en huisartsenpraktijk De Karmel in Egmond werkten al met software die het mogelijk maakt om beveiligd te chatten. We hebben geïnventariseerd hoeveel en wat voor soort vragen er in een maand tijd werden gesteld via deze werkwijze. Ook hebben we de werkwijze bij de apotheek en huisartsenpraktijken in Gezondheidscentrum Kersenboogerd in Hoorn geïmplementeerd en ook daar een maand lang de vragen geïnventariseerd. Vervolgens hebben we een maand na de implementatie besloten ook de gebruikers in het gezondheidscentrum te interviewen over de werkwijze.

Beveiligd appen

Medewerkers van de huisartsenpraktijk en de apotheek communiceren via Zicht op Zorg, een product van de Stichting Zorging Noord-Holland Noord. Met deze software is het mogelijk beveiligd te chatten met zorgverleners en praktijken die ook een abonnement hebben.

Voordeel van Zicht op Zorg is dat het ook te gebruiken is op desktopcomputers, een telefoon is niet noodzakelijk. Ook kunnen meerdere personen deelnemen in dezelfde chatgroep. Zo kan iedereen de vragen en antwoorden zien die langskomen en is de vraagsteller – bijvoorbeeld iemand aan de balie – niet noodzakelijk degene die het antwoord verder verwerkt, bijvoorbeeld de aanschrijver. Naast beveiligd appen biedt Zicht op Zorg ook de mogelijkheid tot beveiligd videobel-

Apps zijn veilig door versleuteling

Alle communicatie verloopt voor Zicht op Zorg-software via servers die in Nederland gestationeerd zijn in NEN7510-gecertificeerde datacentra. Berichten worden met persoonlijke sleutels beveiligd en met *double ratchet encryption* verzonden.

De *double ratchet encryption* zorgt ervoor dat afgetapte informatie waardeloos is ook al zouden kwaadwillenden later wachtwoorden van de betrokken gebruikers bemachtigen. De versleuteling zorgt ervoor dat alleen de betrokken personen in een gesprek berichten kunnen lezen en ontsleutelen.

len. Deze functionaliteit is tijdens dit onderzoek niet gebruikt.

Meest gestelde vragen

Huisartsenpraktijk De Karmel in Egmond heeft 5200 patiënten. In de periode van 1 september tot en met 30 september 2017 zijn 84 vragen over en weer gesteld tussen deze huisartsenpraktijk en Apotheek de Egmond. De meest gestelde vragen waren: de vraag om een recept te sturen (33), de vraag om iets te bezorgen (12) en vragen over baxtermutaties (9).

Gezondheidscentrum Kersenboogerd in Hoorn heeft vier huisartsenpraktijken met in totaal 9500 patiënten. Op 7 februari 2018 is begonnen met het gebruik van Zicht op Zorg. In de periode van 7 februari tot en met 6 maart zijn 78 vragen over en weer gesteld tussen de apotheek in het gezondheidscentrum en de vier huisartsenpraktijken.

De meest gestelde vragen waren of de receptenbuffer was doorgestuurd (18), de vraag om een recept te sturen (16) en vragen over onduidelijkheden op een recept (10).

Alle apothekers- en doktersassistenten die hebben deelgenomen aan het onderzoek werd vier weken nadat de app Zicht op Zorg in gebruik werd genomen gevraagd naar hun ervaringen. Alle betrokkenen waren positief over de nieuwe werkwijze.

Verantwoordelijkheid

In Egmond werd al langere tijd gebruikge maakt van Zicht op Zorg. Daar werden per werkdag gemiddeld vier vragen gesteld. In het Gezondheidscentrum Kersenboogerd zijn tijdens een periode van vier weken gemiddeld 3,9 vragen per werkdag gesteld. De typen vragen kwamen deels overeen, maar verschilden ook deels. Dit leek vooral te maken te hebben met de organisatie van de praktijken. De apotheek in Hoorn heeft bijvoorbeeld de mogelijkheid MDRD en kaliumspiegel zelf op te zoeken en hoeft daarover niet te appen.

Het gemak waarmee de nieuwe werkwijze geadopteerd werd, bevestigde dat in een behoefte voorzien werd. Verder is van belang dat de betrokken medewerkers goed op de hoogte zijn van de werkwijze en aan het begin van de dag inloggen bij de software. Bovendien moet men de verantwoordelijkheid



Foto: iStock

nemen regelmatig de vragen te bekijken en indien mogelijk te beantwoorden.

Gezondheidscentrum Kersenboogerd heeft op basis van de positieve resultaten besloten de werkwijze ook voor andere huisartsenpraktijken te implementeren. Daarnaast is ook besloten met de praktijkondersteuners op deze manier te gaan communiceren.

Onze verwachting is dat het gebruik van beveiligd chatten om asynchroon vragen tussen huisartsenpraktijk en apotheek te kunnen stellen ook voor andere praktijken en apotheken een goede oplossing is om telefoontjes te voorkomen. ■

Ziekenhuisapotheker Joris Arts is bestuurder in Gezondheidscentrum Kersenboogerd in Hoorn. Sipke Smits is huisarts in huisartsenpraktijk De Karmel in Egmond.

DOKTERS- EN APOTHEKERS-ASSISTENTEN MOETEN ER WEL AAN DENKEN REGELMATIG DE VRAGEN TE BEKIJKEN EN INDIEN MOGELIJK TE BEANTWOORDEN.

**PER WERKDAG
WERDEN
GEMIDDELD
VIER VRAGEN
GESTELD**

Top 10 van vragen via de beveiligde chat

soort vraag	aantal
vraag om een recept	49
vraag om iets te leveren aan praktijk/patiënt	18
vraag of de buffers binnen het HIS zijn doorgestuurd	18
vraag over onduidelijk recept	13
vragen rondom Baxtermutaties	12
vraag over MDRD of kaliumspiegel	7
vraag om aanpassen medicatielijst	6
vraag of het recept eerder mag worden afgeleverd	6
check of aanpassen/stoppen medicatie klopt	5
vraag over machtiging antistolling	4

De meest gestelde vragen via Zicht op Zorg tussen Apotheek de Egmond en huisartsenpraktijk De Karmel in Egmond en binnen Gezondheidscentrum Kersenboogerd in Hoorn.

**BIOSIMILARS ZIJN GEMAAKT MET
21STE-EEUW-TECHNOLOGIE, DE
INNOVATORS ZIJN UIT DE VORIGE EEUW**

‘Optimaal medicijngebruik ligt voor de hand, toch gaat veel mis’

De opleider, de onderwijzer, de European, mr. Biosimilar; professor Arnold Vulto (66) kreeg in zijn lange carrière vele bijnamen. Meest trots is hij op zijn unieke onderwijssysteem waarin apothekers geneeskunde-studenten kennis over geneesmiddelen bijbrengen. Begin april nam Vulto na 22 jaar afscheid van het Erasmus MC.

Auteur **Frans van den Houdt**

“ Kennis moet niet in een ivoren toren blijven. Die moet beschikbaar komen voor mensen voor wie deze is bedoeld: patiënten. Die gedachte loopt als een rode draad door mijn carrière, met als doel het optimaliseren van geneesmiddelgebruik. Ervoor zorgen dat patiënten toegang hebben tot werkzame, veilige en betaalbare geneesmiddelen. Het lijkt zo voor de hand te liggen, maar helaas gaat nog heel veel mis.

Tijdens mijn studie raakte ik verzeild in de werkgroep Wetenschap en Samenleving met onder anderen Henk Buurma en Dries de Kaste van de Groningse faculteit Farmacie. Wij waren allemaal met dat optimalisatieproces bezig en schreven columns voor publicatiebladen als *Mensen van Nu* over zelfmedicatie en goed geneesmiddelgebruik.

Er was veel discussie over zelfmedicatie. Fenacetine was een populair bestanddeel van pijnstillers, het zat bijvoorbeeld in Chefarine 4. Het is een nefrotoxische stof en de werking ervan was onduidelijk. Wij wisten dat er een heel gevecht aan de gang was tussen industrie en beleidsmakers – CBG en de toenmalige Geneesmiddelencommissie van het ministerie van VWS – die vonden dat we van fenacetine af moesten. Het maakte dat mensen verslaafd raakten aan pijnstillers. En bij degenen die veel pijnstillers met fenacetine slikten gingen de nieren kapot.

Onze columns trokken de aandacht van de Consumentenbond. Ze wilden een serie artikelen maken over de zin en onzin van zelfzorgmiddelen en vroegen ons de wetenschappelijke beoordeling te doen. Vanuit dezelfde gedachte dat er ook geneesmiddelen op de markt waren die je maar beter niet kunt gebruiken, ontstond het idee om vervolgens receptmiddelen te gaan beoordelen. We waren welhaast pathologisch ambitieus en er in onze jeugdige onschuld van

overtuigd dat we dat varkentje wel konden wassen. Achteraf heb ik vaak gedacht: hoe hebben we het voor elkaar gekregen? Maar uiteindelijk kwam een mooi boek tot stand.

We begonnen met makkelijke geneesmiddelengroepen. Er was een hoop humbug rond vaatverwijders, die zouden de hersenfunctie verbeteren door de bloedvaten te verwijderen. Er gebeurde van alles als je die middelen slikte, maar invloed op de hersenen bleef achterwege. We schreven een proefhoofdstuk, vormden een redactieraad en zijn onder leiding van Lucas Reijnders van de Universiteit Groningen aan de slag gegaan. Dat resulteerde eind 1980 in het boek *Geneesmiddelen in Nederland*. Het werd een groot succes, het boek haalde zeventien drukken.

Maar we ondervonden behoorlijk wat tegenwind. Door sommigen werden we verguisd. Polemieken in de kranten. We waren niet deskundig genoeg, gingen op de stoel van

Leerstoel in teken biosimilars

Arnold G. Vulto (1952) was de afgelopen 22 jaar verbonden aan het Erasmus MC als hoogleraar ziekenhuisfarmacie en praktische farmacotherapie. Hij behaalde zijn farmaciediploma aan de Universiteit Groningen, specialiseerde zich in ziekenhuisfarmacie in het universiteitsziekenhuis Maastricht en promoveerde in Utrecht. Hij is medeoprichter van GaBI (Generics & Biosimilars Initiative) en Biosimilars Nederland en geeft over de hele wereld lezingen over biosimilars. In april 2018 kreeg hij de onderscheiding Officier in de Orde van Oranje-Nassau.

de dokter zitten en schaadden de vertrouwensband tussen arts en patiënt. Bij een kwart van de middelen hadden we aangegeven dat ze beter verboden konden worden. Soms werd daarom bedreigd met een rechtszaak. Toen we werden gedagvaard voor de bewering dat een bepaald middel mogelijk oncogeen was, zijn we gaan graven in de annalen van de fabrikant, Schering in Berlijn. We ontdekten dat prof. Nelemans, een zeer erudiete hoogleraar Farmacotherapie in Utrecht, die ook in het CBG en de Geneesmiddelencommissie zat en als getuige-deskundige werd opgevoerd door de Duitse firma, ook adviseur was van datzelfde bedrijf. We schreven een briefje dat hier sprake was van een ongelijke strijd, aangezien zij een deskundige hadden die A: op hun payroll stond, en B: inzage had in alle documenten van het CBG. Daarna bleef het doodstil.

Ik heb gigantisch veel geleerd in die periode. Ook om diplomatiek te opereren. In mijn studententijd – 1974 – zat ik in de congrescommissie van studentenvereniging ANPSV (tegenwoordig KNPSV) en werden we op het matje geroepen door de KNMP. Leuke jongens als we waren hadden we als motto voor ons congres ‘De farmaceut als therapeut’ bedacht. Daar ligt nu niemand van wakker, integendeel. Maar toen was het een brug te ver. Het zou gedonder geven met de dokters. Bovendien zou de discussie over het motto afleiden van onze boodschap. We veranderden de congresstitel daarom in ‘De apotheker als adviseur’.

Mr. Biosimilar

Na bij het Erasmus MC terecht te zijn gekomen, raakte ik ook verzeild in The European Association of Hospital Pharmacists en het tijdschrift van de vereniging, *The European Journal of Hospital Pharmacy*, waardoor ik al snel tegen biosimilars aanliep. Ik ben me daar in 2004 in gaan verdiepen. Aanvankelijk uit bezorgdheid over de kwaliteit, maar die bleek ongegrond; de generieke fabrikanten bleken prima producten te leveren. Het gebrek aan goed toegankelijke, onafhankelijke informatie leidde in 2008 tot de oprichting van GaBI, het Generics and Biosimilars Initiative, in 2013 gevolgd door Biosimilars Nederland.

Ook hier geldt het principe: hoe krijg je de beste, betaalbare geneesmiddelen bij de patiënt. Het kaf van het koren scheiden. Een gevleugelde uitspraak van collega’s luidde: ‘bij Arnold gaat het om de vraag: moet het in het drinkwater of moet het middel het raam uit?’. Is het goed voor ons allemaal, of moeten we het vooral niet gebruiken? Met finaal uit de pan rijzende geneesmiddelenkosten wer-

DE DOKTER MOET BLIND KUNNEN VERTROUWEN OP DE APOTHEKER

Biosimilars op maat (BOM)

Het ministerie van WVS financiert via Biosimilars Nederland en in samenwerking met het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) een groot, driejarig project, genaamd BOM (biosimilars op maat) om in ziekenhuizen voorlichting te geven en te helpen barrières te overwinnen.

Een soortgelijk project is nodig in de eerste lijn, zegt Arnold Vulto. “De eerste lijn is moeilijker, want veel diffuser.”

den biosimilars steeds interessanter voor ziekenhuizen, ook voor het Erasmus MC, al was en is er terughoudendheid bij dokters. Mijn ziekenhuis vond dat ik mijn kennis en ervaring op dit gebied moest terugploegen in de organisatie en gaf me een soort ambassadeursfunctie. Zo is de titel mr. Biosimilar ontstaan.

Bij een aantal specialisten heerst nog steeds scepsis. Maar ook bij patiënten. Zij gebruiken een middel waarbij ze zich goed voelen en moeten dan ineens overstappen op iets dat onbekend is en van een onbekende fabrikant komt. Die weerstand begrijp ik heel goed. Merkfabrikanten zorgen ondertussen voor grote klantenloyaliteit, ook bij dokters. Maar twijfels over de kwaliteit van biosimilars zijn volkomen onterecht. Ze zijn gemaakt met 21ste-eeuw-technologie, terwijl de innovators uit de vorige eeuw zijn. Dat zie je. Biosimilars zijn in een aantal gevallen gewoon beter, zuiverder, stabiel.

Een overstap naar een biosimilar leidt in 99% van de gevallen niet tot problemen. Waar dat wel het geval is hebben we te maken met het nocebo-effect. Dat de patiënt voorin genomen is, en we weten dat *patients’ beliefs* sterk bepalend zijn voor de uitkomst van de therapie. Daarbij speelt ook de houding van de voorschrijvende dokter een rol van betekenis. Als die tegen de patiënt zegt: ‘uw huidige middel werkt prima bij u, maar ik moet van het ziekenhuis iets anders voorschrijven omdat dat goedkoper is’, bevordert dat het patiëntvertrouwen niet.

Vuiltje

Er zit overigens nog wel een vuiltje in de lucht. Een succesvolle biosimilarstrategie is gebaseerd op vier principes: alle betrokkenen bij elkaar brengen, de neuzen dezelfde kant op krijgen en de patiënt erbij betrekken. Hem ervan overtuigen dat de biosimilar net zo goed is, maar hoge besparingen oplevert. Daarvoor gaan we gezondheidswerkers trainen in *shared decision making*. Zodat de patiënt achteraf niet zegt: ‘ik ben belazerd, of heb het gevoel dat ik belazerd ben’. Punt vier, en daar zit het vuiltje, betreft de vraag: waar gaat het bespaarde geld heen?

Dat moet echt opgelost worden, anders denk ik dat het enthousiasme om biosimilars te gaan gebruiken zal afnemen. Als aan het eind van het jaar de verzekeraar tegen het ziekenhuis zegt: ‘u heeft een mooie besparing bereikt, die steek ik in m’n zak’, roept iedereen natuurlijk: ‘maar daar hebben we het niet voor gedaan’. Dat is zorgelijk, het bedreigt het hele biosimilarproces. In een land als Engeland is het standaard dat de helft van de besparing naar de National Health Service gaat en de andere helft wordt teruggeploegd in de betreffende afdeling van het ziekenhuis om de zorg te verbeteren. Dat is voor iedereen een win-winsituatie.

Extremen in onderzoek

Het onderzoek in de apotheek van het Erasmus MC betrof de extremen van het geneesmiddelspectrum. Enerzijds de optimalisering van het gebruik van bestaande geneesmiddelen en anderzijds grensverleggende *advanced therapies*, zoals gentherapie en celtherapie. In Rotterdam zijn we aan de slag gegaan met transplantatiegeneeskunde, kinderfarmacie en biotechnologie. Dat laatste deed toen nog niemand in Nederland. Heel vreemd, want wij vonden als ziekenhuisapothekers dat dat de toekomst was. Ongeveer een derde van de nieuwe geneesmiddelen die geregistreerd worden zijn inmiddels biotechnologische geneesmiddelen. Maar kijk je naar het curriculum van de apothekersopleiding en doktersopleiding dan zit er nog relatief weinig in over biotechnologie.

Ons gentherapeutisch onderzoek in het Erasmus MC heeft mooie dingen opgeleverd. Grensverleggend is het *proof of principle* dat gentherapie bij de ziekte van Pompe mogelijk moet zijn, als alternatief voor het peperdure Myozyme. Een fascinerende trip was voor mij het onderzoek van Anna de Goede naar de ontwikkeling van een hiv-vaccin op basis van het griepvaccin. Het verleggen van grenzen moet, vind ik, ook de *core business* zijn van een academisch ziekenhuis en daar moet de apotheek zijn rol in spelen.

In 2010 heb ik een sabbatical genomen, omdat ik vond dat ik te weinig kennis had over moleculaire biologie. Ik was jaloers op promovendi als Anna de Goede die na vier maanden zei: ‘ik heb m’n eerste eigen virus gemaakt’. Sodeju, dacht ik, dat kan ik nou niet. Dat bleef smeulen. In het Duitse Paul Ehrlich Instituut heb ik het toen ook geleerd. Kennis die ik nodig had om gentherapieprogramma’s van onze onderzoekers goed te kunnen ondersteunen.

Medicatieveiligheid

Patricia van den Bemt doet voortreffelijk werk op het gebied van medicatieveiligheid, maar dit is natuurlijk een heel treurig probleem. We schatten dat jaarlijks tussen de vijfhonderd en duizend doden vallen in ziekenhuizen door ontspoord geneesmiddelgebruik. Omdat iemand even niet

FARMACOTHERAPIE DOOR ZIEKENHUISAPOTHEKERS BETEKENT DAT IETS NIET GOED IS GEGAAN

heeft opgelet. Een maatschappelijke schande. Ziekenhuisfarmacie is voor mij altijd voorwaardenscheppend geweest; de apotheek moet voorwaarden scheppen voor een optimale therapie in het ziekenhuis. Therapie die wordt ingesteld door de dokter en wordt uitgevoerd door verpleegkundigen. We moeten constateren dat dat niet goed gelukt is. Misschien is het geneesmiddelengebruik in ziekenhuizen wel te complex geworden. Daarom sturen we nu apothekers en assistenten zelf naar de verpleegafdeling. We hebben van alles gedaan: dokters en verpleegkundigen getraind en hulpsystemen ingezet. Maar het eind van het liedje is dat het onvoldoende resultaat heeft opgeleverd. Daarom gaan we nu het behandelarschap van de apotheker verder ontwikkelen.

De apotheker moet zich meer direct met de farmacotherapie gaan bezighouden. Op zich prachtig, een mooie uitdaging, maar het had niet nodig hoeven zijn. Er is een leemte ontstaan die we als ziekenhuisapothekers gaan opvullen om de risico’s van geneesmiddelengebruik beheersbaar te maken.

De roepstoeter

Waar ik apentrots op ben is dat ik van het Erasmus de unieke kans kreeg een onderwijssysteem te bouwen waarin apothekers de eerstverantwoordelijken zijn om geneeskundestudenten te leren hoe ze verantwoord moeten omgaan met geneesmiddelen. Ik fungeerde als roepstoeter. Het was een soort zendingsdrang van mij, direct gekoppeld aan die rode draad in mijn carrière. Een goede behandeling begint bij dokters die weten hoe ze moeten voorschrijven, werkzaam, veilig en kostenbewust. Vanaf studiejaar één doceert de apotheker over geneesmiddelen en aan het eind van de rit moeten ze examen doen bij een apotheker om hun voorschrijfbevoegdheid te halen.

Ik heb altijd ingezet op een optimale samenwerking tussen artsen en apothekers. Dat is effectiever dan alleen vanaf de bühne blijven roepen hoe belangrijk het is. Door de Rotterdamse aanpak appreciëren dokters al vroeg de rol van de apotheker; dat ze weten dat hij dé deskundige is op het gebied van geneesmiddelen. Dat als hij iets voorstelt, hij daarover eerst drie keer goed heeft nagedacht. De apotheker moet het rotsvaste baken zijn in de behandeling van patiënten met geneesmiddelen, waarop de dokter blind moet kunnen vertrouwen. In Rotterdam is dat goed gelukt. Daarop kijk ik na 22 jaar met voldoening terug. ■ ”

Hypofosfatemie is risico bij intraveneus ijzerpreparaat

Vooraf suikergebonden intraveneuze ijzerpreparaten kunnen een stijging van FGF23-spiegels veroorzaken, met hypofosfatemie als gevolg. Om hypofosfatemie te voorkomen kan het nuttig zijn eerst de vitamine D-status te bepalen en een eventueel tekort aan te vullen. Bij klachten van hypofosfatemie is het zinvol de fosfaatconcentratie te bepalen.

Auteurs **Koos Brouwers, Ewout Hoorn** en **Peter Siersema**

In de jaren zestig kwamen de eerste parenterale ijzerpreparaten in Nederland beschikbaar. Deze hoogmoleculaire ijzerdextranverbindingen (Fe-dex) gaven ernstige overgevoeligheidsreacties en worden niet meer gebruikt. De huidige preparaten zijn op basis van suikergebonden ijzer: isomaltoside (Fe-im), saccharose (Fe-sac) en carboxymaltose (Fe-cm) en kenmerken zich door het nagenoeg ontbreken van ernstige allergische reacties. In de dagbehandeling kunnen hoeveelheden van 500-2000 mg elementair ijzer in (zeer) korte tijd toegediend worden [1].

Bij suikergebonden intraveneuze ijzerpreparaten doet zich nu echter een ander probleem voor: het risico op hypofosfatemie. Hypofosfatemie wordt gedefinieerd als een serumfosfaatconcentratie $< 0,80$ mmol/l. Ernstige hypofosfatemie (vaak gedefinieerd als serumfosfaatconcentratie $< 0,30$ mmol/l) of chronische hypofosfatemie kan symptomen als spierzwakte, vermoeidheid, rhabdomyolyse, paresthesiën, insulden, botpijnen, osteomalacie, fracturen en ritmestoornissen veroorzaken [2].

In de WHO-database (Uppsala-status juli-2017) zijn 66 (spontane) meldingen te vinden over ernstige hypofosfatemie door intraveneus ijzer. Volgens een rapportage van Bijwerkingencentrum Lareb zijn elf van deze meldingen uit Nederland afkomstig, waarvan een aantal ook is gepubliceerd [3,4].

De vraag is of alle suikergebonden ijzerpreparaten in dezelfde mate kans geven op hypofosfatemie en welke rol fibroblastgroeifactor 23 (FGF23; een hormoon dat wordt

uitgescheiden door osteocyten; zie kader) in de pathogenese van de hypofosfatemie speelt.

IJzer en FGF23

Vooraf suikergebonden intraveneuze ijzerpreparaten kunnen een stijging van FGF23-spiegels veroorzaken met als gevolg hypofosfatemie. In een onderzoek bij 55 vrouwen met ijzergebrek werd na infusie met respectievelijk Fe-cm of Fe-dex gekeken naar de FGF23-spiegels voor en na infusie van ijzer. Het ijzergebrek bij deze groep vrouwen was geassocieerd met verhoogde spiegels C-terminaal FGF23 (cFGF23) maar normale spiegels intact FGF23 (iFGF23). Binnen 24 uur na ijzertoediening daalden de cFGF23-spiegels in beide groepen met circa 80%. Echter de iFGF23-spiegels namen alleen toe in de Fe-cm-groep met als gevolg een voorbijgaande daling in de serumfosfaatspiegels [8]. Deze studie ondersteunt de gegevens uit observationeel onderzoek dat ijzerpreparaten verschillen in hun vermogen om FGF23 te verhogen en daarmee hypofosfatemie te veroorzaken. Hoge FGF23-spiegels kunnen ook gerelateerd zijn aan nierfunctieverlies.

Een drietal meta-analyses van gecontroleerde klinische studies geeft een goed overzicht van de effectiviteit en veiligheid van de meest gebruikte intraveneuze ijzerpreparaten: Fe-cm, Fe-im en Fe-sac [9,10,11]. De veiligheid van de drie preparaten is vergelijkbaar. De bijwerking hypofosfatemie wordt echter in deze meta-analyses niet gemeld. Hierbij is belangrijk te noemen dat de meta-analyses zijn geschreven door auteurs die werden gesponsord door de producenten van intraveneus ijzer. Andere publicaties over specifiek hypofosfatemie als bijwerking van intraveneus ijzer wijzen juist op de noodzaak om hypofosfatemie na intraveneuze toediening van ijzer te herkennen en waar nodig te behandelen [12,13,14].

ERNSTIGE HYPOFOSFATEMIE KAN ZORGEN VOOR RABDOMYOLYSE, OSTEOMALACIE EN INSULTEN

FGF23 verhoogt fosfaatexcretie

FGF23 is een hormoon dat wordt uitgescheiden door osteocyten. Verschillende stimuli verhogen de afgifte van FGF23 door osteocyten waaronder fosfaat (uit voedsel) en ijzertekort bij een normale nierfunctie. FGF23 heeft als belangrijkste aangrijpingspunt de nier, waar het de fosfaatexcretie verhoogt en wordt daarom ook wel een fosfatonine (fosfaturisch hormoon) genoemd [5].

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en bij dialysepatiënten is de normale fosfaatsuitscheiding verstoord. Hierdoor ontstaan hoge FGF23-spiegels met als gevolg een vicieuze cirkel en het ontstaan van secundaire hyperparathyreoïdie. Omdat FGF23 de omzetting naar 1,25-dihydroxyvitamine D remt, ontstaat een neiging tot hypocalciëmie en toename van PTH-afgifte.

In de tabel staat de frequentie van de bijwerking hypofosfatemie na toediening van een bepaalde soort intraveneus ijzer. Veelal treedt de hypofosfatemie na 10-14 dagen op en kan soms maanden blijven bestaan. Als bron voor de tabel zijn data gebruikt uit een review die specifiek over hypofosfatemie na toediening van intraveneus ijzer rapporteert [12], aangevuld met data van onderzoek die niet in deze review zijn meegenomen.

Een analyse van de incidentie van hypofosfatemie na toediening van verschillende intraveneuze ijzerpreparaten laat zien dat de kans hierop de volgende rangorde oplevert: Fe-sac < Fe-im < Fe-cm. Echter, met de kanttekening dat deze data zijn gebaseerd op prospectief onderzoek van *head to head trials*, maar niet op gecontroleerd klinisch onderzoek met hypofosfatemie als primair eindpunt.

Ernstige hypofosfatemie

Op basis van prospectieve onderzoeksgegevens lijkt Fe-cm beduidend vaker ernstige hypofosfatemie (serumfosfaat-serumconcentratie < 0,30 mmol/L) te veroorzaken dan

11 VAN DE 66 MELDINGEN VAN HYPOFOSFATEMIE IN DE WHO-DATABASE KOMEN UIT NEDERLAND

Fe-im. Fe-sac wordt vaak in lagere dosis en met een langere infusieduur toegediend en geeft mogelijk om die reden geen of slechts een geringere kans op hypofosfatemie. De symptomen van hypofosfatemie lijken deels op die van anemie en worden om die reden niet altijd opgemerkt. Bij dialysepatiënten speelt de gewijzigde fosfaathuishouding en toediening van fosfaatbinders een rol en komt hypofosfatemie door intraveneus ijzer niet of nauwelijks voor. Na niertransplantatie is er wel een verhoogd risico op hypofosfatemie [4].

De kans op ernstige hypofosfatemie wordt mede bepaald door de hoogte van de iFGF23-spiegels en de vitamine D-status en calcitriolspiegels. Voor de toediening van ijzerpreparaten is derhalve het vaststellen van de vitamine D-status en indien nodig vitamine D-suppletie een manier om hypofosfatemie te voorkomen. Verder is het bij het optreden van klachten belangrijk de serumfosfaatconcentratie te bepalen en zo nodig een behandeling in te stellen met oraal of intraveneus fosfaat [15].

Prospectief vergelijkend onderzoek is nodig om de incidentie en ernst van hypofosfatemie bij verschillende intraveneuze ijzerformuleringen beter vast te stellen. Initiatieven hiertoe zijn inmiddels opgestart [16]. ■

Koos Brouwers is ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Rijksuniversiteit Groningen, afdeling Farmacotherapie-Epidemiologie en -Economie en Expertise Centrum Pharmacotherapie bij ouderen. Ewout J. Hoorn is internist-nefroloog bij het Erasmus MC, afdeling interne geneeskunde, sector nefrologie en transplantatie. Peter D. Siersema is maag-darm-leverarts in het Radboud Universitair Medisch Centrum, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten.

Zie voor literatuurreferenties: pw.nl

middel	referenties	gerapporteerde hypofosfatemie, aantal patiënten
ijzercarboxymaltose [eGFR normaal]	8, 13, 14, 17, 18, 19	23,8% (n=260 van 1091)
ijzercarboxymaltose [eGFR < 50 ml/min/1,73m ²]	20, 21, 22	14,8% (n=229 van 1154)
ijzersaccharose	13, 18, 19, 23, 24*	2,7% (n=21 van 785)
ijzerisomaltoside [eGFR normaal]	14, 23, 25, 26, 27, 28	7,2% (n=29 van 407)
ijzerisomaltoside [eGFR < 50 ml/min/1,73m ²]	24*, 29	1,8% (n=4 van 454)

* Referentie 24 betreft hemodialysepatiënten.

Ziekenhuisapotheker in multidisciplinair team expertisecentrum

Vraagbaak overmatig zweten

Patiënten met ernstige zweetklachten kunnen sinds kort terecht in een speciaal daarvoor opgericht expertisecentrum in het Meander MC. Oscar Breukels is als ‘derma-apotheker’ het aanspreekpunt voor medicatievragen.

Auteur **Cindy Reinders**

De impact van drijfnatte handen op het dagelijks leven van een patiënt, die begin februari haar verhaal vertelde op het openingssymposium van het Hyperhidrosis Expertisecentrum van het Meander MC in Amersfoort, maakte veel indruk op ziekenhuisapotheker Oscar Breukels. “Tientallen jaren vocht zij – 24 uur per dag, 7 dagen per week – tegen het zweet dat werkelijk van haar handen gutste. Na een operatie was het ineens voorbij!”

De mensen die het expertisecentrum bezoeken hebben dus niet een beetje last van zweten, benadrukt hij. “Het zijn serieuze klachten die behoorlijk invaliderend kunnen zijn.” De dermatologie behoort tot een van zijn aandachtsgebieden. De dermatologen kennen Breukels daarom goed en vroegen

OSCAR BREUKELS KENT DE DERMATOLOGEN GOED: “DE LIJNEN ZIJN KORT EN DAT WERKT ERG PRETTIG.”

hem deel te nemen aan het multidisciplinaire team dat is opgericht voor het expertisecentrum. “De lijnen zijn kort en dat werkt erg prettig.”

Hij dient ad hoc als vraagbaak als het gaat om medicatie. In de eerste twee maanden hebben zij hem een keer of vijf geraadpleegd. “Toen de glycopyrroniumtabletten niet leverbaar waren, bijvoorbeeld. Maar ook over bijwerkingen en interacties – ‘want daar hebben apothekers handige bronnen voor’.”

“De dermatologen schrijven hier namelijk niet alleen lokale middelen voor, zoals de aluminiumchloride-oplossing 42% die we hier in de ziekenhuisapotheek voor hen bereiden, maar ook Botox en systemische middelen met een anticholinerge werking. Dat zijn: clonidine, oxybutinine, glycopyrronium en tricyclische antidepressiva. Wanneer een patiënt met orgaanfalen zo’n middel moet gebruiken, overleggen we ook over het middel van keuze en eventuele dosisaanpassingen.”

Behouden

Verder heeft Breukels de radiofarmacie onder zijn hoede en de bereidingen, van oudsher de link naar de dermatologie als aandachtsgebied. “De afgelopen jaren hebben we hard gewerkt om aan alle eisen, zoals de GMP, te kunnen voldoen. En ons doel is om al die benodigde diploma’s te behouden. Steeds meer apothekers stoppen met bereiden, waardoor de vraag bij ons juist toeneemt.”

Zijn volgende uitdaging, vertelt hij, ligt op de afdelingen. “De parenteralia die we niet in bulk bereiden, wil ik door assistenten in de satellietapotheken laten klaarmaken.

In verschillende ziekenhuizen gebeurt dat al. Dat wil ik ook.” ■

**DEZE
KLACHTEN
KUNNEN
BEHOORLIJK
INVALIDEREND
ZIJN**



Foto Jeroen Jumelet

Het effect van maagzuurremmende geneesmiddelen op de behandeluitkomst met abirateronacetaat in patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker

C. Bethlehem^{ab*}, G.E. Benoist^b, A. Colbers^b, D.M. Burger^b en N.P. van Erp^b

^a Afdeling klinische farmacie, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem.

^b Afdeling apotheek, Radboudumc, Nijmegen.

* Correspondentie: cbethlehem@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van C. Bethlehem.

Citeer als: Bethlehem C, Benoist GE, Colbers A, Burger DM, van Erp NP. Het effect van maagzuurremmende geneesmiddelen op de behandeluitkomst met abirateronacetaat in patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2018;3:a1673.

Kernpunten

- Op alle klinische eindpunten, waaronder PSA-progressie en progressievrije overleving, is er geen verschil gevonden tussen patiënten die abirateronacetaat gebruiken met of zonder maagzuurremmer.
- Er is op dit moment geen onderbouwing om patiënten die abirateronacetaat gebruiken de behandeling met maagzuurremmers te onthouden.
- Mogelijk wordt het effect van een maagzuurremmer overschaduwed door een groter effect op de absorptie van abirateronacetaat door bijvoorbeeld voedsel.

Inleiding

Abirateronacetaat (Zytiga) is een anti-androgeen dat gebruikt wordt voor de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC). Het is, in combinatie met predniso(lo)n, geregistreerd voor chemotherapie-naïeve patiënten (pre-chemotherapie) alsook in patiënten die progressie hebben vertoond na behandeling met docetaxel (post-chemotherapie) [1, 2]. Abirateronacetaat wordt gehydrolyseerd tot abirateron. Abirateron remt de vorming van dihydrotestosteron, het substraat van de androgeenreceptor, door specifieke remming van 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17), waardoor de tumorgroei wordt geremd [3]. De biologische

ABSTRACT

The effect of acid reducing agents on treatment outcome with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

BACKGROUND

Abiraterone acetate is registered for pre- and postchemotherapy treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Abiraterone acetate shows poor bioavailability and the solubility rapidly declines at pH > 1. Acid reducing agents (ARA's), e.g. proton pump inhibitors, H₂ antagonists, or antacids, may affect abiraterone uptake due to the poor solubility of abiraterone acetate at pH exceeding 1. The exposure to abiraterone is critical since a relation between abiraterone exposure, PSA decrease and overall survival was shown in patients treated with this drug.

OBJECTIVE

To investigate whether acid reducing agents have an effect on the efficacy of abiraterone acetate in patients with mCRPC.

DESIGN AND METHODS

In this retrospective database study, mCRPC-patients who started treatment with abiraterone acetate in the Radboudumc, Nijmegen from September 2011 till May 2016 were identified. Data e.g. use of abiraterone, co-medication, use of acid reducing agents, and PSA were collected. PSA progression, progression-free survival, time to nadir PSA, PSA in week 12, and reaching 50 percent decrease in PSA are compared in patients pre- and postchemotherapy with or without acid reducing agents during therapy with abiraterone acetate.

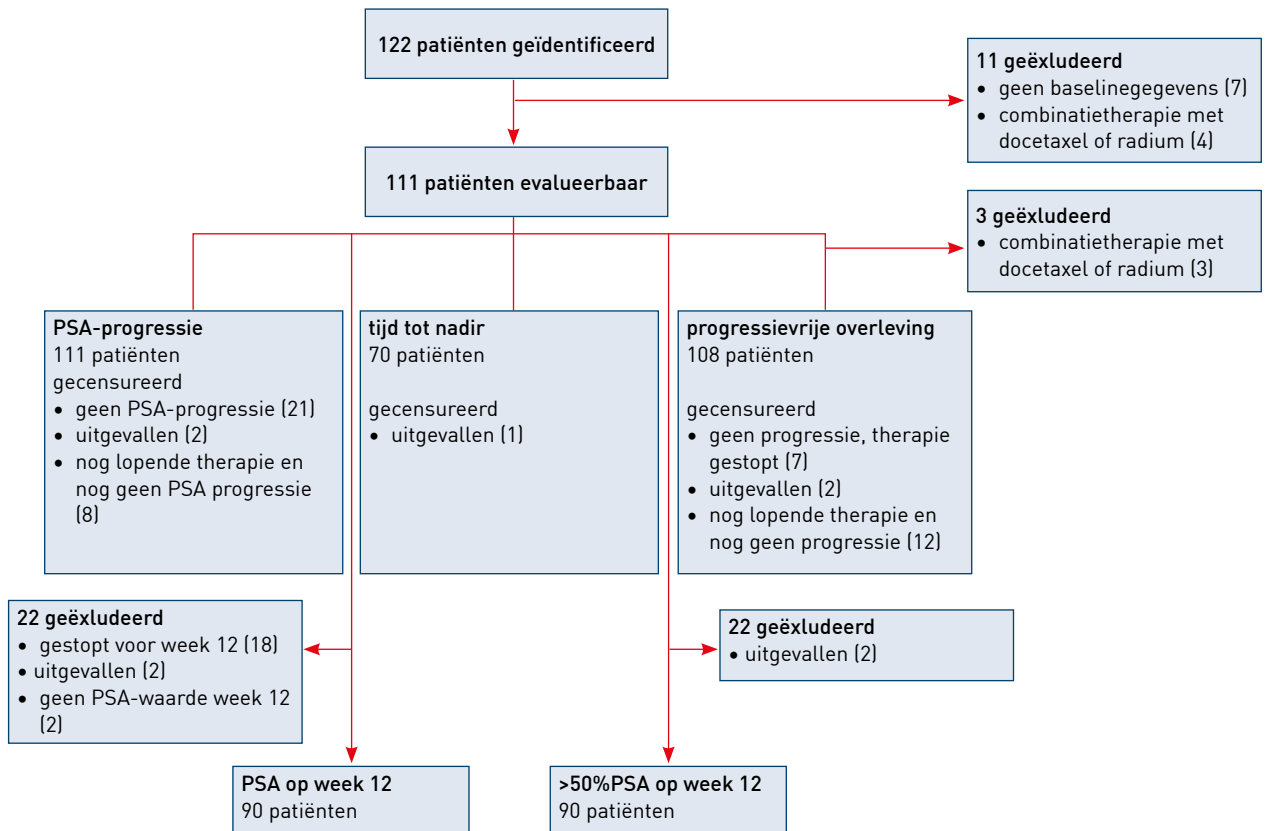
RESULTS

No difference in outcome is shown for PSA progression in patients in time with or without ARA's prechemotherapy (9.0 versus 8.5 months; *hazard ratio* [HR] 0.9, 95% confidence interval [95%-CI] 0.6-1.6) and postchemotherapy (8.2 versus 8.0; HR 1.3, 95%-CI 0.5-3.3). Progression-free survival, time to nadir PSA, PSA in week 12, and reaching 50 percent decrease in PSA did not show statistically significant differences.

CONCLUSION

The use of acid reducing agents is not associated with a decreased effect of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.

Figuur 1 Stroomdiagram studieverloop



PSA: prostaatspecifiek antigeen.

beschikbaarheid van abirateronacetaat wordt geschat op maximaal 50% [4]. Dit wordt mogelijk verklaard door een lage permeabiliteit en een slechte oplosbaarheid bij een $\text{pH} > 1$ [5]. Maagzuurremmende geneesmiddelen verhogen de pH van de maag en kunnen derhalve leiden tot verminderde opname van abirateronacetaat waardoor een lagere systemische blootstelling wordt bereikt en daardoor mogelijk minder effectiviteit.

In dit onderzoek wordt gekeken of het gelijktijdig gebruiken van maagzuurremmers invloed heeft op de effectiviteit van de behandeling met abirateronacetaat in mCRPC-patiënten.

Methoden

Voor dit retrospectieve cohortonderzoek zijn alle patiënten die met abirateronacetaat zijn gestart in het Radboudumc te Nijmegen geïdentificeerd (september 2011 – mei 2016). Patiënten zijn geselecteerd middels de aflevergegevens uit het apotheekinformatiesysteem van de Radboud Apotheek (MIRA). In MIRA zijn, na toestemming van de patiënt, ook medicatiegegevens opgenomen via het Landelijk Schakelpunt (LSP) en/of mondeling verstrekt door de patiënt zelf. MIRA is gebruikt voor de verzameling van alle medi-

catiegegevens inclusief het gebruik van maagzuurremmers. Aanvullend is het ziekenhuisinformatiesysteem (Epic) gebruikt voor de verzameling van patiëntkarakteristieken, laboratoriumuitslagen (prostaatspecifiek antigeen [PSA], lactaatdehydrogenase [LDH], alkalische fosfatase [AF]), informatie over het ziekteverloop en aanvullende gegevens zoals bijwerkingen, stopdatum abirateronacetaat en reden van staken therapie. De data zijn overgenomen in een gevalideerde database (Castor EDC).

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is het verschil in tijd tot het optreden van PSA-progressie bij abirateron-gebruikers met en zonder maagzuurremmers. De secundaire eindpunten zijn de verschillen in:

- progressievrije overleving (PFS);
- de tijd tot het bereiken van de laagste PSA-waarde (nadir) vanaf de start met abirateronacetaattherapie;
- gemiddelde PSA-waarde 12 weken na start behandeling;
- het wel of niet bereiken van 50% afname in PSA na start met abirateronacetaattherapie.

Voor alle eindpunten werden patiënten vergeleken die wel of geen maagzuurremmers gebruikten ten tijde van abirateronacetaatgebruik. Een patiënt werd geclassificeerd als gebruiker van maagzuurremmers als geneesmiddelen

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

Patiëntkarakteristieken	N	Geen maagzuurremmers mediaan (spreiding)	Maagzuurremmers mediaan (spreiding)
Aantal patiënten totaal	111		
• geen maagzuurremmers	49		
• maagzuurremmers	62		
Aantal patiënten pre-chemotherapie	77		
• geen maagzuurremmers	40		
• maagzuurremmers	37		
Aantal patiënten post-chemotherapie	34		
• geen maagzuurremmers	9		
• maagzuurremmers	25		
Leeftijd*			
• pre-chemotherapie	77	68 (53-79)	75 (49-92)
• post-chemotherapie	34	69 (52-78)	72 (50-80)
Prostaatspecifiek antigeen (mg/L)*			
• pre-chemotherapie	77	96,2 (6,6-687)	71 (0,9-1400)
• post-chemotherapie	34	127 (1,6-260)	148 (11-2297)
<i>Gleason Score</i> *			
• pre-chemotherapie	57	7,5 (5-10)	9 (5-10)
• post-chemotherapie	21	8,5 (7-9)	9 (6-9)
• geen gegevens	33		
Lactaatdehydrogenase (U/L)*			
• pre-chemotherapie	66	212 (161-948)	191 (148-389)
• post-chemotherapie	32	210 (169-446)	221 (156-571)
• geen gegevens	13		
Alkalische fosfatase (U/L)*			
• pre-chemotherapie	67	109,5 (57-621)	105 (30-658)
• post-chemotherapie	32	88 (54-295)	127 (43-574)
• geen gegevens	12		

* Bij start van de behandeling met abirateronacetaat.

De *Gleason Score* is een maat voor de ernst van de weefselveranderingen van de prostaattumor.

uit ATC-klasse A02 ten minste twee weken gelijktijdig met abirateronacetaat werden gebruikt.

PSA-progressie werd in dit onderzoek gedefinieerd conform de definitie van de Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2): een toename van de PSA-waarde met ten minste 25% en absoluut gezien een toename van ten minste 2 mg/L, ten opzichte van nadir. Deze PSA-toename moest worden bevestigd door een tweede meting, ten minste drie weken na de eerste [6]. Progressievrije overleving werd gedefinieerd als tijd tot radiologisch vastgestelde ziekteprogressie of klinische progressie vastgesteld door de behandelaar.

De statistische analyses gebruikt voor de vergelijking van PSA-progressie, tijd tot bereiken van de PSA-nadir en PFS tussen de groep die wel of geen maagzuurremmers gebruikten, bestond uit een Kaplan-Meieranalyse, logrank-toets en Cox-regressieanalyse. Verschil in PSA-waarde op 12 weken werd onderzocht met een Mann-Whitneytoets. Verschil in het wel of niet bereiken van 50% afname van PSA tussen beide groepen werd geanalyseerd met een chi-kwadraattoets. Bij alle analyses werd er onderscheid gemaakt tussen patiënten die abirateronacetaat in de pre- of post-chemotherapeutische setting ontvingen in verband met het verschil in winst in progressievrije overleving [1, 2].

Tabel 2 Resultaten analyse

	Geen maagzuurremmers	Maagzuurremmers	HR (95%-BI)	P
Mediane tijd tot PSA-progressie (maanden)				
• pre-chemotherapie	8,5	9,0	0,946 [0,559-1,599]	0,835
• post-chemotherapie	8,0	8,2	1,293 [0,507-3,299]	0,589
Mediane PFS (maanden)				
• pre-chemotherapie	11,1	8,7	1,077 [0,651-1,782]	0,773
• post-chemotherapie	9,3	8,7	1,257 [0,501-3,155]	0,626
Mediane tijd tot nadir (maanden)				
• pre-chemotherapie	5,0	5,2	1,098 [0,608-1,982]	0,755
• post-chemotherapie	4,6	3,2	1,735 [0,669-4,497]	0,248
PSA-waarde week 12 (percentage ten opzichte van baseline)				
• pre-chemotherapie	116,6	72,7		0,380
• post-chemotherapie	73,3	95,5		0,553
> 50% afname PSA				
• pre-chemotherapie				0,955
• post-chemotherapie				0,176

HR: *hazard ratio*, 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval, PSA: prostaatspecifiek antigeen, PFS: progressievrije overleving.

Statistische testen werden uitgevoerd met SPSS, versie 22.0. Dit onderzoek is voor de start voorgelegd aan de Commissie Mensgebonden Onderzoek van het Radboud-umc. Zij hebben een verklaring van geen bezwaar afgegeven.

Resultaten

In totaal zijn er 122 patiënten geïdentificeerd die behandeld werden met abirateronacetaat. Uiteindelijk konden 111 patiënten meegenomen worden in de analyse (figuur 1). 62 Patiënten (56%) gebruikten maagzuurremmers; 77 patiënten (69%) werden behandeld in de pre-chemotherapeutische setting. Patiëntkarakteristieken zijn opgenomen in tabel 1.

Voor dit primaire eindpunt bleek dat 80 (72%) van de 111 evalueerbare patiënten PSA-progressie ontwikkelden, 56 in de groep pre-chemotherapie en 24 in de groep post-chemotherapie. De overige 31 patiënten werden gecensureerd meegenomen in de analyse (figuur 1). Uit de analyse komt naar voren dat er geen verschil in tijd tot PSA-progressie kon worden vastgesteld tussen patiënten met en zonder maagzuurremmers. De tijd tot PSA-progressie pre-chemotherapie was respectievelijk 9,0 versus 8,5 maanden (hazard ratio [HR] 0,9, 95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] 0,6-1,6; tabel 2) en post-chemotherapie 8,2 versus 8,0 maanden (HR 1,3, 95%-BI 0,5-3,3; tabel 2). De bijbehorende Kaplan-Meiercurves zijn opgenomen in figuur 2 en 3.

In totaal ontwikkelden 87 patiënten (78%) progressieve ziekte, 61 in de groep pre-chemotherapie en 26 in de groep post-chemotherapie. Er werden 3 patiënten geëxcludeerd en 21 patiënten gecensureerd opgenomen in de analyse (figuur 1). Er werd geen verschil vastgesteld in progressievrije overleving tussen patiënten die wel of geen maagzuurremmers gebruikten (tabel 2).

Van de 111 patiënten bereikten 69 patiënten (63%) een PSA-nadir, 47 pre-chemotherapie en 22 post-chemotherapie, 1 patiënt was uitgevallen (figuur 1). Er werd geen verschil aangetoond in de tijd tot het bereiken van het PSA-nadir tussen de patiënten die naast abirateronacetaat wel of geen maagzuurremmer gebruikten (tabel 2).

Van de 111 patiënten werden in totaal 90 patiënten > 12 weken behandeld met abirateronacetaat (figuur 1). Er is geen verschil aangetoond tussen de PSA-waarden van patiënten die wel of geen maagzuurremmer gebruikten (tabel 2).

Een afname in PSA van ten minste 50% ten opzichte van de aanvang werd door 52 van de 111 patiënten bereikt, 2 patiënten waren uitgevallen (figuur 1). Er werd geen verschil tussen beide groepen aangetoond in aantal patiënten die 50% PSA-afname lieten zien (tabel 2).

Beschouwing en conclusie

In het huidige onderzoek werd geen verschil waargenomen in behandeluitkomsten tussen de patiënten die naast

abirateronacetaat wel of geen maagzuurremmers gebruiken. Dit is het eerste retrospectieve cohortonderzoek waarin is onderzocht of het gebruik van maagzuurremmers tijdens een behandeling met abirateronacetaat van invloed is op de behandeluitkomsten bij patiënten met mCRPC.

Een verklaring voor het niet aantonen van een effect van maagzuurremmers zou kunnen zijn dat andere factoren meer van invloed zijn op de opname dan de pH van de maag. Van voedsel is bijvoorbeeld bekend dat het de absorptie van abirateronacetaat vergroot en mogelijk overschaduwde dit het effect van maagzuurremmers [3]. In ons onderzoek hadden wij geen spiegelmeting van abirateron opgenomen. Een prospectieve farmacokinetische studie kan worden overwogen om de uitkomsten van dit onderzoek te bevestigen.

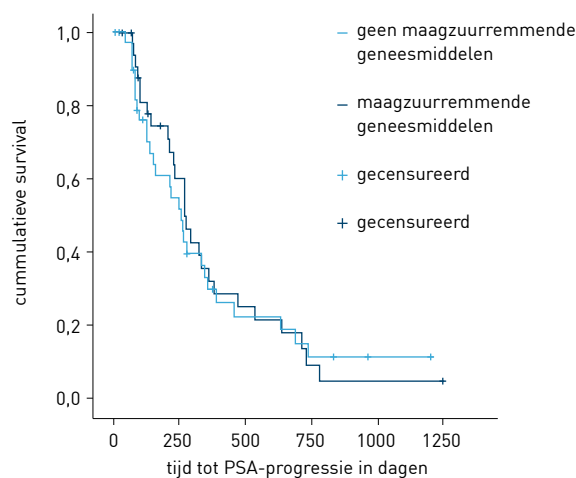
Inherent aan retrospectief onderzoek is dat niet alle data beschikbaar waren. Het gebruik van maagzuurremmers is bijvoorbeeld moeilijk volledig in kaart te brengen. Enerzijds kan er sprake zijn van onderrapportage, maagzuurremmers zijn ook zonder recept verkrijgbaar, waardoor het gebruik hiervan niet bij een arts of apotheker geregistreerd hoeft te zijn. Daarnaast is informatie over het gebruik van maagzuurremmers mede uit het medicatiedossier verkregen dat enkel na toestemming van de patiënt via het LSP ook gegevens uit de thuisapotheek kan weergeven. Tot slot is er gekeken naar aflevergegevens en zullen er dus mogelijk patiënten zijn die wel maagzuurremmers afgeleverd hebben gekregen terwijl zij deze geneesmiddelen niet hebben ingenomen. Een onvolledige database kan tot gevolg hebben dat er een effect is van maagzuurremmers dat nu niet is waargenomen.

Het vaststellen van progressie vanuit het dossier van de patiënt is een mogelijke andere bron van onzekerheid. Het primaire eindpunt PSA-progressie is gedefinieerd conform de PCWG2 die na een eerste verhoging een bevestiging vereist na minimaal drie weken. Bij klinische progressie wordt echter veelal de therapie gestaakt bij een eerste verhoogde PSA-waarde. Daarnaast zijn er, ook in geval van vastgestelde PSA-progressie, patiënten die nog worden doorbehandeld met abirateronacetaat omdat er klinisch nog geen verslechtering optreedt. Inmiddels is er een nieuwe versie aanbevelingen van de werkgroep beschikbaar (PCWG3) waarin een nieuwe definitie is opgenomen, *time to no longer clinically benefitting*, waardoor je ook deze patiënten zou kunnen scoren [6]. Deze nieuwe versie was echter nog niet beschikbaar ten tijde van de data-inclusie van dit onderzoek. Het primaire eindpunt PSA-progressie en het secundaire eindpunt progressievrije overleving lijken in veel opzichten op elkaar maar kunnen in de praktijk dus verschillend zijn.

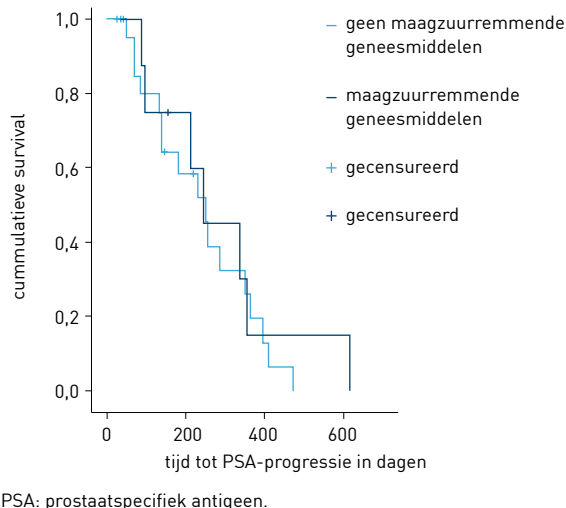
Voor de analyse moest het totale cohort geselecteerde patiënten opgedeeld worden in groepen die voor en na de chemotherapie werden behandeld waardoor de groepen relatief klein zijn en de studie moet worden beschouwd als hypothesegenererend.

De uitkomsten van dit retrospectieve onderzoek tonen geen effect van maagzuurremmers op de behandeluitkomsten met abirateronacetaat aan. Voor de klinische praktijk betekent dit dat er nu geen aanwijzingen zijn om patiënten met een indicatie voor een maagzuurremmend geneesmiddel het gebruik hiervan te ontraden tijdens hun behandeling met abirateronacetaat. ■

Figuur 2 Kaplan-Meiercurve PSA-progressie pre-chemotherapie



Figuur 3 Kaplan-Meiercurve PSA-progressie post-chemotherapie



Literatuur

1. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152-60.
2. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):983-92.
3. European public assessment report Zytiga (abiraterone acetate) [internet]. European Medicines Agency; 29 januari 2016. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf [geraadpleegd: februari 2016].
4. Benoist GE, Hendriks RJ, Mulders PF, et al. Pharmacokinetic aspects of the two novel oral drugs used for metastatic castration-resistant prostate cancer: abiraterone acetate and enzalutamide. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Nov;55(11):1369-1380.
5. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s): Zytiga (abiraterone acetate). US Food and Drug Administration; 20 december 2010. Beschikbaar op: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202379Orig1s000ClinPharmR.pdf [geraadpleegd: februari 2016].
6. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 20;34(12):1402-18.
7. Carton E, Noe G, Huillard O, et al. Relation between plasma trough concentration of abiraterone and prostate-specific antigen response in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Cancer.* 2017 Feb;72:54-61.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2018;3:E1660

Switchen van Remicade naar biosimilar bij inflammatoire darmziekten

Bob Wilffert

Hoewel er een aantal studies zijn gedaan naar het switchen van Remicade naar biosimilars bij patiënten met reumatoïde artritis en de ziekte van Bechterew, zijn er weinig data over switchen bij inflammatoire darmziekten (IBD). Hierbij worden echter wel andere doseringen (5 mg/kg in plaats van 3 mg/kg) en andere immuun-suppressieve medicatie toegepast. Ook zou het werkingsmechanisme van de TNF-alfaremmers kunnen verschillen bij de beide ziektebeelden.

In dit artikel van Schmitz et al. werd het switchen onderzocht bij een cohort van 133 IBD-patiënten. Tweederde van de patiënten had de ziekte van Crohn, eenderde leed aan colitis ulcerosa. De helft van de patiënten kreeg immuun-suppressieve comediatie, meestal thiopurines. Er werden geen verschillen in bloedspiegels, ziekteactiviteit en ontstekingswaarden gevonden na het switchen. Er werd bij 6% van het cohort (8 patiënten) antilichamen tegen infliximab gevonden. Deze patiënten hadden een relatief risico van 3,2 op stoppen van de biosimilar. Er kan worden gespeculeerd dat deze patiënten ook zouden stoppen met Remicade, aangezien de antilichamen voor innovator en biosimilar zeer vergelijkbaar zijn. De objectieerbare

effecten wezen dus op veiligheid en effectiviteit van de biosimilar en lijken te wijzen op haalbaarheid van switchen en mogelijkheid tot een aanzienlijke bezuiniging in de geneesmiddelkosten. Toch stopte 26% van de biosimilar-gebruikers met de therapie binnen een jaar. 3,8% van deze patiënten stopte met als reden remissie en voldoen aan de stopcriteria. Voor de overigen wordt als reden aangegeven een mogelijk nocebo-effect (negatief effect op ziekte-ervaring en meer bijwerkingen door negatieve verwachtingen), omdat het een niet-geblindeerde studie was. Er werd bovendien een lage drempel toegepast voor het teruggaan naar Remicade. ■

- Schmitz EMH, Boekema PJ, Straathof JWA, van Renswouw DC, Brunsveld L, Scharnhorst V, van de Poll MEC, Broeren MAC, Derijks LJJ. Switching from infliximab innovator to biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month multicentre observational prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Feb;47(3):356-363.

Citeer als: Wilffert B. Switchen van Remicade naar biosimilar bij inflammatoire darmziekten. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2018;3:e1660.

Acute toxicologische screening wordt relevanter door uitbreiding van het standaardpanel van de *drugs of abuse point-of-care test* met hydroxyboterzuur en ketamine

J.A.J. van der Schaar ^{a*}, M.E. Attema-de Jonge ^b,
F.M.J. Gresnigt ^c en E.J.F. Franssen ^b

^a Ziekenhuisapotheker in opleiding, Klinische Farmacie, OLVG, Amsterdam.

^b Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Klinische Farmacie, OLVG, Amsterdam.

^c Spoedeisende hulp-arts, Spoedeisende Hulp, OLVG, Amsterdam.

* Correspondentie: janinevschaar@gmail.com.

De auteurs willen de volgende personen bedanken voor hun bijdrage aan dit onderzoek: de leden van het expertpanel: prof. dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, UMCG, Groningen; dr. C. Kramers, internist/klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen; dr. M.H. Sandel, spoedeisende hulp-arts, OLVG, Amsterdam; en alle analisten van het laboratorium van de ziekenhuisapotheek, OLVG, Amsterdam.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van J.A.J. van der Schaar.

Citeer als: Van der Schaar JAJ, Attema-de Jonge ME, Gresnigt FMJ, Franssen EJJ. Acute toxicologische screening wordt relevanter door uitbreiding van standaardpanel van de *drugs of abuse point-of-care test* met hydroxyboterzuur en ketamine. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2018;3:a1671.

Kernpunten

- Met uitgebreide toxicologische screening van 100 patiënten werden bij 91 patiënten 234 geneesmiddelen of drugs gevonden die niet waren aangetoond met een *drugs of abuse point-of-care test* (DOA-POCT).
- Uitgebreide toxicologische screening was, in aanvulling op de routine DOA-POCT in urine, in 7% van de patiënten klinisch relevant voor het stellen van een juiste diagnose.
- Hydroxyboterzuur (GHB) en ketamine waren het meest relevant voor het stellen van de juiste diagnose.

Inleiding

Voor het stellen van een juiste diagnose en het starten van een juiste behandeling op de spoedeisende hulp (SEH) kan het relevant zijn om te weten of de

ABSTRACT

Acute toxicological screening becomes more relevant by addition of GHB and ketamine to the standard test panel of the drugs of abuse point-of-care test

BACKGROUND

For diagnosis and treatment in the acute setting, it is crucial to know whether the patient's clinical status might be explained by the effects of drugs.

OBJECTIVE

To determine how many drugs were detected by comprehensive toxicological screening, that could not be detected with a drugs of abuse point-of-care test (DOA-POCT). Furthermore, we determined in how many patients comprehensive toxicological screening did provide additional clinically relevant information on diagnosis and patient care, and which drugs were responsible for this.

DESIGN

In this prospective study, patients were included for whom a DOA-POCT was performed and residual urine and serum samples were available.

METHODS

DOA-POCTs were performed using the Triage TOX Drug Screen. Comprehensive toxicological screenings were performed using the Toxtyper LC-MS^N method and two GC-FID methods for alcohols and gamma-hydroxybutyric acid (GHB), respectively. The clinical relevance of the comprehensive toxicological screening results on diagnosis and patient care decisions were quantified.

RESULTS

100 patients were included. Comprehensive toxicological screening identified 234 drugs in 91 patients that were not identified by DOA-POCT. On the other hand, DOA-POCT identified 34 DOA that were not identified by comprehensive toxicological screening. 7% of comprehensive toxicological screening results were found to be clinically relevant for the diagnosis, with GHB and ketamine being the drugs involved. Another 38% strengthened confidence in diagnosis and patient care decisions.

CONCLUSION

GHB and ketamine should be added to the panel of drugs we screen with the DOA-POCT in our acute, hospital setting.

Tabel 1 **Vragenlijst ten behoeve van het kwantificeren van de klinische relevantie op diagnose, opname en monitoring, en behandeling****diagnose**

- D1 UTS verschaft verkeerde informatie en leidde tot extra (onnodig) onderzoek
 D2 UTS verschaft geen relevante diagnostische informatie
 D3 UTS bevestigde mijn vermoeden
 D4 UTS droeg bij aan het stellen van de diagnose, maar andere factoren hadden meer invloed
 D5 UTS was de belangrijkste factor bij het stellen van de diagnose

opname en monitoring

- M1 UTS beïnvloedde het beleid verkeerd, waardoor de patiënt de verkeerde opname en monitoring kreeg
 M2 UTS had geen invloed op de opname en monitoring
 M3 UTS veranderde de opname en monitoring niet, maar heeft het vertrouwen in mijn keuze wel versterkt
 M4 UTS beïnvloedde de opname en monitoring, maar andere factoren hadden meer invloed
 M5 UTS was de belangrijkste factor voor mijn keuze voor opname en monitoring

behandeling

- B1 UTS beïnvloedde het beleid verkeerd, waardoor de patiënt de verkeerde behandeling kreeg
 B2 UTS had geen invloed op de behandeling
 B3 UTS veranderde de behandeling niet, maar heeft het vertrouwen in mijn keuze wel versterkt
 B4 UTS beïnvloedde de behandeling, maar andere factoren hadden meer invloed
 B5 UTS was de belangrijkste factor voor mijn keuze van de behandeling

UTS: uitgebreide toxicologische screening.

klinische symptomen van een patiënt zijn te verklaren door het gebruik van *drugs of abuse* (DOA) en/of geneesmiddelen. Om hier snel uitsluitel over te kunnen geven maakt het OLVG gebruik van de Triage TOX Drug Screen, een *point-of-care test* (POCT) die binnen 10 minuten een aantal drugs kan aantonen in urine [1-4]. In eerder onderzoek op onze SEH is aangetoond dat de klinische waarde van deze DOA-POCT in onze setting beperkt is, ondanks het snel beschikbaar zijn van de resultaten [3]. Wij vroegen ons af of dit komt door het beperkte aantal drugs dat kan worden aangetoond met het standaardpanel op de DOA-POCT, en de beperkte sensitiviteit van de DOA-POCT voor nieuwe *designer drugs* [1,2,5].

Dit onderzoek beoogde vast te stellen hoeveel middelen die niet met de DOA-POCT aan te tonen waren wel met een uitgebreide toxicologische screening worden aangetoond. Daarnaast hebben we onderzocht bij hoeveel patiënten een uitgebreide toxicologische screening aanvullende klinisch relevante informatie verschaft en welke middelen hiervoor verantwoordelijk waren.

Methoden

Setting en procedure

Het onderzoek werd uitgevoerd in het OLVG te Amsterdam. De SEH van het OLVG ontvangt op locatie Oost en West gezamenlijk zo'n 90.000 bezoekers per jaar. Hiermee is het een van de grootste SEH's van Nederland waar relatief veel DOA-problematiek voorkomt.

Het onderzoek was prospectief van opzet: alle patiënten bij wie een arts een DOA-POCT liet uitvoeren in de periode juni 2016 tot september 2016 en bij wie voldoende spijt urine en spijtserum beschikbaar was, werden geïncludeerd. Inclusie liep totdat er 100 patiënten waren geïncludeerd waarbij uitgebreide toxicologische screening kon plaatsvinden.

Tot aan uitgebreide toxicologische analyse werden spijt urine en spijtserum bewaard bij -80°C . Serummonsters zijn maximaal gedurende twee weken opgeslagen geweest voor analyse. Urinemonsters zijn maximaal gedurende twee weken opgeslagen geweest voor analyse met gaschromatograaf-*vlamionisatiedetector* (GC-FID) en maximaal een jaar opgeslagen geweest voor analyse met de *Toxyper* (TT).

Dit onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van het OLVG en als niet-WMO-plichtig aangemerkt.

DOA-POCT

DOA-POCT in urine werd binnen een paar uur na afname uitgevoerd door het Hematologisch en Klinisch Chemisch Laboratorium met de *Alere Triage TOX Drug Screen* (Triage). Dit is een competitiebinding-immunoassay die elf verschillende drugs kan aantonen in urine (amfetamine, methamfetamine, opiaten, methadon, cocaïne, cannabis, barbituraten, benzodiazepines, tricyclische antidepressiva, fencyclidine en paracetamol). In het OLVG staat paracetamol uit op de test, waardoor er tien drugs in het panel worden gemeten [6].

Tabel 2 Patiëntgegevens beschikbaar voor expertpanel

algemene informatie	geslacht, leeftijd, nationaliteit, datum en tijd van de opname, datum en tijd van intoxicatie, datum en tijd van afname urine- en serummonsters
anamnese	
thuismedicatie	
medische voorgeschiedenis	
medicatie toegediend in de ambulance	
informatie gerapporteerd door de SEH-arts	ABCD-methode, labwaarden, overig onderzoek (bijvoorbeeld CT, ECG)
resultaten DOA-POCT	
diagnose gerapporteerd door de SEH-arts	
opname, monitoring en behandeling gerapporteerd door de SEH-arts	afdeling van opname, hoofdprobleem, interventies (bijvoorbeeld zuurstof, ondersteunende medicatie, vocht, antidotum, dialyse), verwachte complicaties (bijvoorbeeld convulsies, QT-verlenging, rbdomyolyse)
resultaten uitgebreide toxicologische screening	

SEH: spoedeisende hulp, DOA-POCT: *drugs of abuse point-of-care test*.

Uitgebreide toxicologische screening

Uitgebreide toxicologische screening in spijturine en spijtserum werd uitgevoerd door het laboratorium van de ziekenhuisapotheek en omvatte:

- kwalitatieve toxicologische drugscreening met gevalideerde TT-methoden;
- kwantitatieve screening op hydroxyboterzuur (GHB) en alcoholen (ethanol, methanol, aceton, acetonitril en isopropylalcohol) met gevalideerde GC-FID methoden.

De TT is een LC-ESI-MS^N: een *ultra high performance* vloeistofchromatograaf (UHPLC) gekoppeld aan een tandem-massaspectrometer (MS^N) met ionenval. Als ionisatie-techniek gebruikt de TT elektropray-ionisatie (ESI) [7-9]. De in dit onderzoek gebruikte bibliotheek was de Toxtyper 1.1-bibliotheek, waarin zo'n 900 DOA en geneesmiddelen zijn opgenomen. Daarnaast kunnen handmatig middelen worden toegevoegd, waaronder in ons geval 4-fluoramfetamine [10].

Als monstervoorbewerkingstechniek is eiwitprecipitatie toegepast [11]. Hierop zijn de TT-methoden in urine en serum gevalideerd in ons eigen laboratorium.

Gegevensanalyse

Primaire onderzoeksvraag was hoeveel middelen die niet met de DOA-POCT aan te tonen zijn wel met een uitgebreide toxicologische screening worden aangetoond. Om antwoord te geven op deze vraag zijn alle positieve resultaten van uitgebreide toxicologische screenings vergeleken met alle positieve resultaten van DOA-POCT's. Het aantal extra gevonden middelen werd uitgedrukt in absolute getallen.

Secundaire onderzoeksvraag was bij hoeveel patiënten een uitgebreide toxicologische screening aanvullende (i.e. meer dan alleen DOA-POCT) klinisch relevante informatie verschafte en welke middelen hiervoor verantwoordelijk waren. Om antwoord te geven op deze vraag is de klinische

waarde van uitgebreide toxicologische screening op diagnose en behandeling beoordeeld door een onafhankelijk expertpanel. Het expertpanel bestond uit een internist, een spoedeisende hulp arts en een ziekenhuisapotheeker. Zij scoorden individueel, retrospectief de uitgebreide toxicologische screeningsresultaten op drie onderdelen, middels vijfpuntsschalen (tabel 1):

- diagnose;
- opname en monitoring;
- behandeling.

Deze schalen zijn afgeleid van schalen die zijn gebruikt in een onderzoek naar de klinische waarde van DOA-POCT op diagnose en behandeling [3]. Het expertpanel had de beschikking over informatie uit het elektronisch patiëntendossier (tabel 2).

De scores van de drie leden van het expertpanel zijn gemiddeld. Scores van 4 of 5 op een van de drie onderdelen (diagnose, opname en monitoring, of behandeling) werden beschouwd als klinisch relevant. Het aantal patiënten waarbij aanvullende klinische relevantie werd aangetoond werd uitgedrukt in een percentage. De verantwoordelijke middelen werden genoemd bij naam.

Analyse van de resultaten gebeurde met Excel 2010 en SPSS versie 22.0. Omdat EMV-waarden niet normaal verdeeld waren, werd gebruik gemaakt van de niet-parametrische Mann-Whitneytoets om significantie te toetsen.

Resultaten

In totaal zijn er 236 DOA-POCT-analyses uitgevoerd bij 235 patiënten. Bij 132 patiënten was geen of onvoldoende spijturine en/of spijtserum beschikbaar voor uitgebreide toxicologische screening, bij drie patiënten waren geen DOA-POCT-resultaten bekend en bij een patiënt waren twee DOA-POCT's afgenomen binnen een ziekenhuisopname, hiervan hebben we er maar één meegenomen. De

Tabel 3 Patiëntkarakteristieken

	patiënten geëxcludeerd (n = 136)	patiënten geïncludeerd (n = 136)	patiënten waarbij klinische meerwaarde is aangetoond (n = 7) (scores D4-5, M4-5/of B4-5)	patiënten waarbij klinische meerwaarde is aangetoond (n = 93) (scores D1-3, M1-3/of B1-3)
leeftijd, mediaan	33 (IQR 26-44)	34 (IQR 27-43)	38 (IQR 33-52)	33 (IQR 25-43)
man, aantal (%)	101 (74%)	62 (62%)	6 (85,7%)	56 (60,2%)
nederlands (aantal (%))	102 (75%)	64 (64%)	6 (85,7%)	58 (62,4%)
buitenlands, aantal (%)	34 (25%)	36 (36%)	1 (14%)	35 (37,6%)
EMV, mediaan	15 (IQR 12-15)	14 (IQR 8-15)	8 (IQR 7-14)	14 (IQR 8-15)

IQR: interkwartielafstand.

Zie tabel 1 voor toelichting codering D1-5, M1-5 en B1-5.

Tabel 4 Aangetoonde middelen uit het panel van de *drugs of abuse point-of-care test* in 100 patiënten

DOA	aangetoond door DOA-POCT		aangetoond door TT in urine		aangetoond door TT in serum		aangetoond door TT in urine en/of serum	
		totaal		totaal		totaal		totaal
amfetamine	14	14† / 2*	16	9† / 1*	10	14† / 3*	17	
metamfetamine	20	20† / 5*	25	20† / 3*	23	20† / 5*	25	
barbituraten	0	0	0	0	0	0	0	
benzodiazepines	47	28† / 2*	30	41† / 4*	45	42† / 5*	47	
cocaïne	29	29† / 7*	36	25† / 5*	30	29† / 9*	38	
methadon	3	3† / 3*	6	3† / 1*	4	3† / 3*	6	
opiaten	1	1† / 1*	2	0 / 1*	1	1† / 1*	2	
fencyclidine	0	0	0	0	0	0	0	
THC	45	17† / 0*	17	14† / 0*	14	22† / 0*	22	
TCA's	0	0	0	0	0	0	0	
totaal	160	112† / 20*	132	112† / 15*	127	131† / 26*	157	

† het aantal DOA die zijn aangetoond door zowel de DOA-POCT als TT.

* het aantal DOA die alleen door de TT zijn aangetoond.

DOA: *drugs of abuse*, POCT: *point-of-care test*, TT: Toxytyper, THC: tetrahydrocannabinol, TCA's: tricyclische antidepressiva.

resultaten van 100 patiënten konden worden gebruikt voor analyse. In tabel 3 staan de patiëntkarakteristieken vermeld.

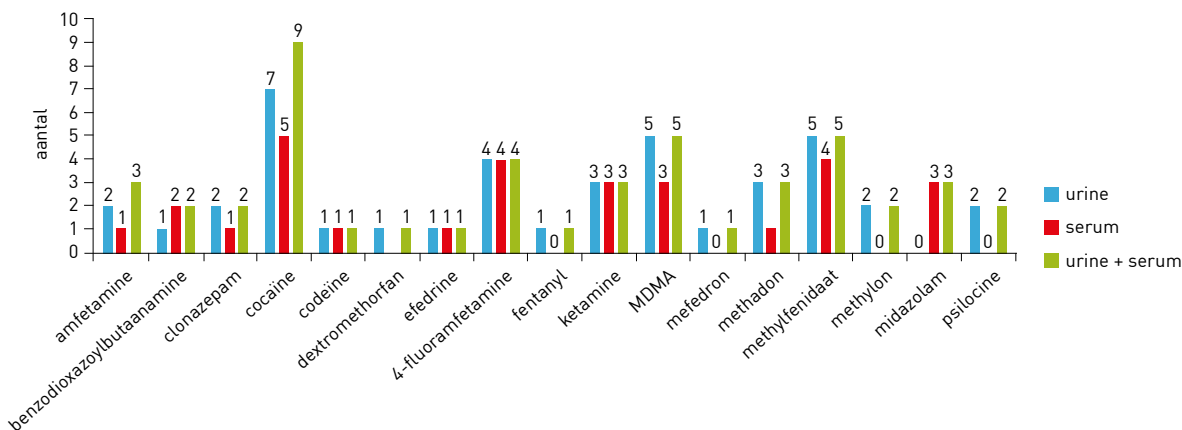
78 DOA-POCT waren positief voor ten minste één drug. In totaal werden 160 DOA aangetoond door DOA-POCT (tabel 4, oranje kolom).

94 uitgebreide toxicologische screenings waren positief voor ten minste één middel in urine en/of serum. In totaal werden 360 DOA en geneesmiddelen aangetoond (169 DOA, 127 geneesmiddelen, 64 vluchtige stoffen). Van deze 360 aangetoonde DOA en geneesmiddelen waren er 234 (in 91 patiënten) niet aangetoond met DOA-POCT.

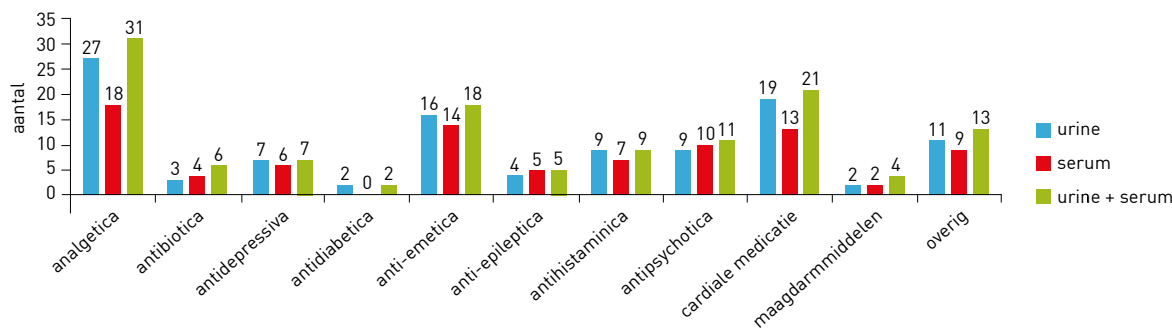
Wanneer alleen in urine was gekeken, dan waren 206 middelen gevonden (in 90 patiënten) die niet waren aangetoond met DOA-POCT. Wanneer alleen in serum was gekeken dan waren 161 middelen gevonden (in 80 patiënten) die niet waren aangetoond met DOA-POCT (figuren 1-3). Screenen in urine levert dus meer resultaat op dan screenen in serum, alhoewel de benzodiazepinen in urine vaker worden gemist.

De TT heeft 9 *designer drugs* (in 8 patiënten) aangetoond in urine en/of serum, allen amfetamine-achtigen, te weten 4-fluoramfetamine (4-FA: n = 4), benzodioxazoylbutaanamine (BDB: n = 2), mefedron (n = 1) en methylon

Figuur 1 Extra aangetoonde drugs of abuse door de Toxytyper ten opzichte van de aangetoonde middelen met de drugs of abuse point-of-care test



Figuur 2 Extra aangetoonde geneesmiddelen door de Toxytyper ten opzichte van de aangetoonde middelen met de drugs of abuse point-of-care test



(n = 2). De DOA-POCT testte bij 4-FA en mefedron positief op amfetamine en negatief op methamfetamine. De DOA-POCT testte bij BDB en methylon negatief op zowel amfetamine als methamfetamine.

De TT vond 43 DOA in urine en/of serum die DOA-POCT niet vond (figuur 1). Het betrof 26 DOA die wel, en 17 DOA die niet in het panel van de DOA-POCT zitten (tabel 4, groene kolom, getallen met een * erachter). In figuur 1 staan 4-FA en mefedron ook weergegeven.

Andersom vond DOA-POCT 29 DOA die niet zijn teruggevonden met de TT (tabel 4, groene kolom, getallen met een † erachter). Het betrof in 23 van de 29 gevallen dronabinol (THC, de metaboliet van cannabis).

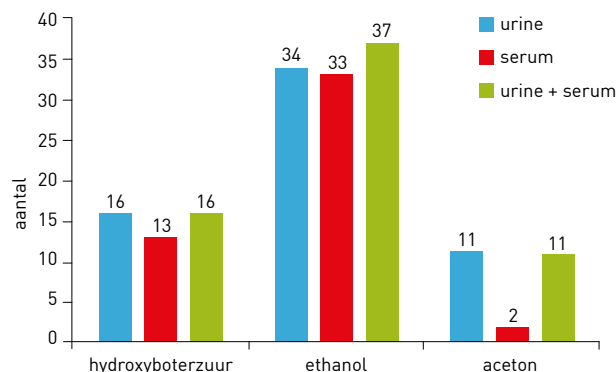
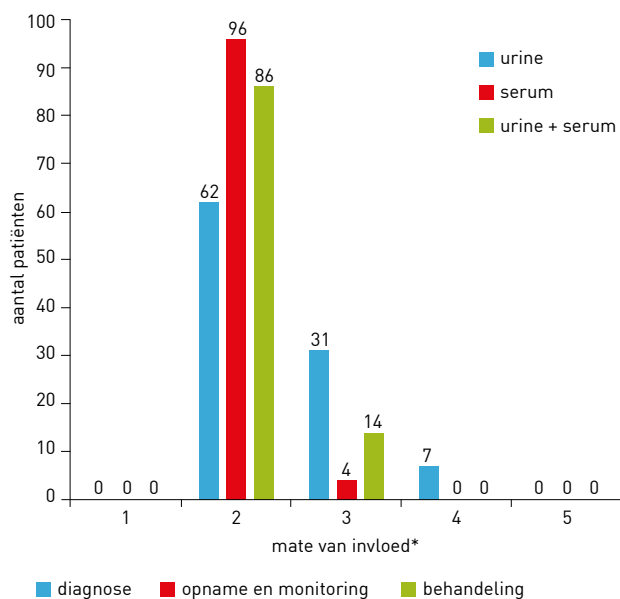
Bij zeven patiënten (7%) waarbij een uitgebreide toxicologische screening was uitgevoerd was het expertpanel van mening dat de resultaten significant zouden hebben bijgedragen aan het stellen van de juiste diagnose (figuur 4: D4 + D5, n = 7). 5 van deze 7 patiënten hadden GHB gebruikt, waaronder een gecombineerd met cocaïne. Twee patiënten hadden ketamine gebruikt, waaronder een samen met methadon en een in combinatie met amfetamine en

ethanol (tabel 5). In alle gevallen was GHB of ketamine de doorslaggevende factor voor het klinische beeld en de behandeling, waaruit kan worden geconcludeerd dat het aantonen of uitsluiten van deze drugs als klinisch relevant beschouwd mag worden.

In geen van de patiënten (0%) droegen de resultaten van de uitgebreide toxicologische screening significant bij aan het beleid rondom opname en monitoring, en de behandeling (figuur 4).

Ondanks dat de mediane EMV van de zeven patiënten waarbij uitgebreide toxicologische screening een klinische meerwaarde heeft opgeleverd flink lager was dan die van de overige patiënten, was dit verschil niet significant (Mann-Whitneytoets: P = 0,168; tabel 3).

Bij 38 patiënten (38%) versterkten de resultaten van uitgebreide toxicologische screening het vertrouwen in de diagnose (D3: n = 31), en/of opname en monitoring (M3: n = 4), en/of behandeling (B3: n = 14; figuur 4). Welke middelen hiervoor verantwoordelijk waren is te zien in tabel 5.

Figuur 3 Extra aangetoonde vluchtige stoffen door de GC-FID**Figuur 4** Invloed van uitgebreide toxicologische screening op diagnose, opname en monitoring, en behandeling volgens het expertpanel

* Zie tabel 1 voor de gehanteerde scores.

Beschouwing

In drie maanden tijd is bij 235 patiënten een DOA-POCT uitgevoerd. Dit grote aantal was meer dan bleek uit eerder eigen onderzoek [3,4]. Dit is te verklaren doordat:

- met de start van dit onderzoek de DOA-POCT weer extra onder de aandacht is gebracht bij de SEH-artsen;
- de inclusie plaatsvond gedurende de zomermaanden wanneer er veel feesten worden georganiseerd in Amsterdam waar veel DOA worden gebruikt [12];
- het OLVG inmiddels uit twee locaties bestaat en dit onderzoek op de SEH van beide locaties is uitgevoerd.

Dit betrof een heel heterogene groep patiënten aangezien iedere patiënt met een intoxicatie in de differentiaal-diagnose kon worden geïncludeerd. Van dit grote aantal konden slechts 100 patiënten worden meegenomen, omdat in veel gevallen spijtmateriaal niet voorhanden was. De hectiek van de werkomgeving is hiervoor vermoedelijk de voornaamste reden. We hebben echter niet de indruk dat hierdoor onze resultaten beïnvloed zijn, omdat de patiënt-karakteristieken vergelijkbaar zijn.

Uitgebreide toxicologische screening in urine en/of serum leverde veel meer DOA en geneesmiddelen (234 extra) op dan DOA-POCT. Dit hadden wij ook verwacht aangezien de gebruikte TT-bibliotheek zo'n 900 middelen bevat, er tevens op GHB en alcoholen is gescreend en screening is uitgevoerd in zowel urine als serum. Van alle gevonden middelen in de uitgebreide toxicologische screening vond het expertpanel de resultaten alleen relevant voor het stellen van een juiste diagnose bij patiënten die amfetamine, cocaïne, ethanol, GHB, ketamine en methadon hadden gebruikt. Aangezien GHB of ketamine in alle gevallen de doorslaggevende factor was, zou uitbreiding van de drugsscreening met GHB en ketamine belangrijke extra informatie kunnen geven.

In totaal heeft de TT 47 amfetamine-achtigen aangetoond, waarvan 9 nieuwe *designer drugs* (19%). Hiervan werden er 4 gemist met de DOA-POCT. Bij 4-FA en mefedron testte DOA-POCT positief op amfetamine. In de Nederlandse drugscene is zo'n 16% van de amfetaminen een nieuwe *designer drug*, wat door ons onderzoek wordt bevestigd [12,13].

De TT vond 26 keer een DOA in urine en/of serum die tot het panel van de DOA-POCT behoorde, maar niet werd aangetoond met DOA-POCT. 6 van deze 26 DOA werden door de TT enkel in serum gevonden en konden op de DOA-POCT dus ook niet in urine worden aangetoond. Bij de overige 20 kunnen er meerdere oorzaken ten grondslag liggen aan deze discrepantie. Allereerst zijn de detectiegrenzen van de TT en de DOA-POCT niet gelijk, waardoor een middel op de DOA-POCT niet, maar op de TT wel meetbaar is [14]. Daarnaast kan het bij de DOA-POCT voorkomen dat er een fout-negatief resultaat wordt geproduceerd wat inherent is aan de analysetechniek [1,2]. Tot slot blijkt de TT soms fout-positieve resultaten voor cocaïne in urine te geven door overdracht [14]. Dit kan het geval zijn geweest in 7 patiënten waarbij de DOA-POCT geen cocaïne aantroef en de TT wel.

Andersom vond de DOA-POCT 29 keer een DOA die niet werd aangetoond door de TT in urine en/of serum. Dit was een onverwacht resultaat. Aangezien de specificiteit van de Triage voor de meeste componenten >99% is [1,2], kan dit niet verklaard worden door mogelijke fout-positieve resultaten van de DOA-POCT. De specificiteit en sensitiviteit van de TT bleek uit recent onderzoek $\geq 97,7\%$ voor amfetamine, methamfetamine, benzodiazepines, cocaïne, methadon en opiaten [14]. De sensitiviteit voor THC bleek

Tabel 5 *Drugs of abuse* en vluchtige stoffen waarvan het expertpanel aangaf dat kennis van de aanwezigheid relevant was

diagnose D3	diagnose D4	opname en monitoring M3	opname en monitoring M4	behandeling B3	behandeling B4
4-fluoramfetamine (3x)	amfetamine (1x)	cocaïne (1x)	geen	amfetamine (1x)	geen
benzodiazepines (1x)	cocaïne (1x)	ethanol (1x)		cocaïne (7x)	
clozapine (1x)	ethanol (1x)	fentanyl (1x)		ethanol (2x)	
codeïne (7x)	GHB (5x)	GHB (2x)		fentanyl (1x)	
efedrine (1x)	ketamine (2x)	methadon (1x)		GHB (6x)	
ethanol (5x)	methadon (1x)	methylfenidaat (1x)		ketamine (1x)	
fentanyl (1x)		paracetamol (2x)		MDMA (1x)	
GHB (9x)				methadon (1x)	
ketamine (1x)				methylfenidaat (1x)	
MDMA (3x)				paracetamol (2x)	
methadon (2x)					
methylfenidaat (1x)					
mirtazepine (1x)					
paracetamol (4x)					
sertraline (1x)					
venlafaxine (1x)					

Zie tabel 1 voor toelichting codering D3-4, M3-4 en B3-4.

daarin echter onvoldoende. Wanneer de 29 discrepanties nader bekeken worden, dan blijkt het in de meeste gevallen ook te gaan om THC die zowel in urine als in serum door de TT gemist zijn. Maar ook benzodiazepines werden regelmatig gemist door de TT, met name in urine. Bij de urinemonsters kan stabiliteit ook een rol hebben gespeeld, aangezien deze maximaal een jaar zijn bewaard voordat analyse met de TT heeft plaatsgevonden. THC-metabolieten vertonen een verval van ongeveer 30% en benzodiazepines lijken stabiel na een jaar bewaren bij -20°C [15,16]. Een andere mogelijkheid is dat ionsuppressie is opgetreden bij LC-ESI-MS van cannabinoïden. Voor cannabinoïden wordt bij voorkeur vastefase-extractie toegepast als monstervoorbewerkingstechniek, maar in dit onderzoek is eiwitprecipitatie toegepast [17,18]. Daarnaast zijn benzodiazepines in urine voornamelijk in geconjugeerde vorm aanwezig, welke wel reageren op de DOA-POCT maar niet tot de gebruikte TT-bibliotheek behoren [9,10,19].

Uitgebreide toxicologische screening in enkel urine vond meer DOA en geneesmiddelen ($n = 206$) dan uitgebreide toxicologische screening in enkel serum ($n = 161$). Psilocine (werkzame bestanddeel in hallucinerende paddenstoelen), methylon (amfetamine-achtige), amfetamine, cocaïne, analgetica (met name paracetamol) en cardiale middelen werden opvallend vaker aangetoond in urine dan in serum. Andersom werden benzodiazepines opvallend vaker aangetoond in serum dan in urine. Een verklaring

hiervoor is dat de fase II-metabolieten (glucuronides) van benzodiazepines niet in de gebruikte TT-bibliotheek zaten [10,19]. Deze resultaten bevestigen dat screenen in urine de voorkeur geniet boven screenen in serum.

Uitgebreide toxicologische screening, in aanvulling op de routine DOA-POCT in urine, was in slechts 7% van de patiënten klinisch relevant voor het stellen van een juiste diagnose en in geen van de patiënten klinisch relevant bij het starten van een juiste behandeling. Wij hadden hier hogere percentages verwacht, aangezien de combinatie TT en GC-FID vrijwel alle DOA en geneesmiddelen vangt. Wel versterkten de resultaten in een behoorlijk aantal patiënten het vertrouwen van de arts in diagnose, opname en monitoring, en behandeling.

Een oorzaak voor de beperkte klinische waarde kan zijn dat uitgebreide toxicologische screening waarschijnlijk de meeste meerwaarde heeft bij onbegrepen intoxicaties terwijl in ons onderzoek een heel heterogene patiëntengroep is geïnccludeerd. De DOA-POCT bleek uit eerder onderzoek het meest relevant bij patiënten met een onbegrepen daling van het bewustzijn en patiënten met psychiatrische en neurologische symptomen [3]. In ons onderzoek was de mediane EMV van de patiënten waarbij klinische meerwaarde is aangetoond ook 6 punten lager dan die van de overige patiënten. Hoewel dit verschil niet significant was, lijkt de klinische meerwaarde groter bij patiënten met een lagere EMV. Daarnaast meet de TT alleen kwalitatief.

Aangezien behandeling bij overdosering met DOA gebeurt op basis van kliniek is het met name van belang te weten om welk type intoxicatie het gaat. Wel komt binnenkort een semi-kwantitatieve TT-bibliotheek beschikbaar.

Conclusie

Resultaten uit uitgebreide toxicologische screening met de combinatie TT en GC-FID (GHB en alcoholen) dragen bij SEH patiënten met een intoxicatie in de differentiaal-diagnose, in aanvulling op de routine DOA-POCT in urine, in geringe mate bij aan het stellen van een juiste diagnose. Aantonen van GHB en ketamine bleek met name relevant gevonden te worden voor dit doeleinde. Screenen op de aanwezigheid van GHB en ketamine in onze acute setting zou daarom een goede aanvulling kunnen zijn op onze huidige DOA-POCT. De betrouwbaarheid en de meerwaarde van een commercieel verkrijgbare GHB-sneltest op de SEH wordt daarom momenteel in het OLVG onderzocht. ■

Literatuur

- Attema-de Jonge ME, Peeters SYG, Franssen EJF. Performance of three point-of-care urinalysis test devices for drugs of abuse and therapeutic drugs applied in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine*. 2012;42(6):682-691.
- Attema-de Jonge ME, Peeters SYG, Franssen EJF. Betrouwbaarheid van drie sneltests voor drugs of abuse op de spoedeisende hulp. *Pharmaceutisch Weekblad: Wetenschappelijk Platform*. 2008;2(7):146-149.
- Lager PS, Attema-de Jonge ME, Gorzeman MP, Kerkvliet LE, Franssen EJF. Toxicologische screeningstests voor drugs of abuse beïnvloeden de diagnose maar hebben beperkte invloed op de behandeling. *Pharmaceutisch Weekblad: Wetenschappelijk Platform*. 2013;7:2-5.
- Choo WP, Gorzeman MP, Attema-de Jonge ME. Sneltest voor drugs of abuse op de spoedeisende hulp: twee jaar ervaring. *Pharmaceutisch Weekblad: Wetenschappelijk Platform*. 2011;5:86-90.
- Attema-de Jonge ME en Malingré MM. Sneltest op SEH: handig, maar ook beperkt. *Pharmaceutisch Weekblad*. 2009;26:20-23.
- Alere Triage. TOX Drug Screen Product Insert. 2016.
- Toxtyper™ – a comprehensive LC-MSN application for clinical research and forensic toxicology [internet]. Bruker: application note # LCMS-91. Beschikbaar op: [https://www.bruker.com/fileadmin/user_upload/8-PDF-Docs/Separations_MassSpectrometry/Literature/literature/](https://www.bruker.com/fileadmin/user_upload/8-PDF-Docs/Separations_MassSpectrometry/Literature/literature/ApplicationNotes/1828629_AppNote_LCMS-91_Toxytyper_2014_ebook.pdf)ApplicationNotes/1828629_AppNote_LCMS-91_Toxytyper_2014_ebook.pdf [geraadpleegd juli 2017].
- Comprehensive detection and identification of synthetic cannabinoids using the Toxytyper platform [internet]. Bruker: application note # LCMS-99. Beschikbaar op: https://www.bruker.com/fileadmin/user_upload/8-PDF-Docs/Separations_MassSpectrometry/Literature/ApplicationNotes/LCMS-99_Toxytyper_SynthCannabinoids_01-2015_eBook.pdf [geraadpleegd juli 2017].
- Interlaboratory tests demonstrate the robustness and transferability of the Toxytyper™ workflow [internet]. Bruker: application note # LCMS-92. Beschikbaar op: [https://www.bruker.com/fileadmin/user_upload/8-PDF-Docs/Separations_MassSpectrometry/Literature/literature/](https://www.bruker.com/fileadmin/user_upload/8-PDF-Docs/Separations_MassSpectrometry/Literature/literature/ApplicationNotes/1828632_AppNote_LCMS-92_Toxytyper_InterlaboratoryTests_2014_ebook.pdf)ApplicationNotes/1828632_AppNote_LCMS-92_Toxytyper_InterlaboratoryTests_2014_ebook.pdf [geraadpleegd juli 2017].
- Bruker. Toxytyper 1.1 Libraries Reference Manual. Revision 2 (May 2014).
- Bruker. Toxytyper 1.1. User tutorials for the Toxytyper automated analysis solutions. Revision 2 (June 2014).
- Trimbos Instituut. Nationale Drug Monitor. Jaarbericht 2016.
- Trimbos Instituut. Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS). Jaarbericht 2016.
- Ott M, Berbalk K, Plecko T, Wieland E, Shipkova M. Detection of drugs of abuse in urine using the Bruker Toxytyper™: experiences in a routine clinical laboratory setting. *Clinical Mass Spectrometry*. 2017;4-5:11-18.
- Mata DC. Stability of 26 sedative hypnotics in six toxicological matrices at different storage conditions. *Journal of Analytical Toxicology*. 2016;40:663-668.
- Desrosiers NA, Lee D, Scheidweiler KB, Concheiro-Guisan M, Gorelick DA, Huestis MA. In vitro stability of free and glucuronidated cannabinoids in urine following controlled smoked cannabis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2014;406(3):785-792.
- Dams R, Huestis MA, Lambert WE, Murphy CM. Matrix effect in bio-analysis of illicit drugs with LC-MS/MS: influence of ionization type, sample preparation and biofluid. *Journal of The American Society for Mass Spectrometry*. 2003;14:1290-1294.
- Sørensen LK en Hasselstrøm JB. Sensitive determination of cannabinoids in whole blood by LC-MS-MS after rapid removal of phospholipids by filtration. *Journal of Analytical Toxicology*. 2017;41:382-391.
- Wissenbach DK, Meyer M, Remane D, Philipp AA, Weber AA, Maurer HH. Drugs of abuse screening in urine as part of a metabolite-based LC-MSN screening concept. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2011;400:3481-3489.

Bijna 80% meer opvragingen uit het LSP

Het aantal opvragingen van medicatiegegevens uit het Landelijk Schakelpunt (LSP) is tussen 2015 en 2017 met 78% toegenomen tot ruim 35 miljoen. Dit blijkt uit het rapport *Effecten en baten gebruik zorginfrastructuur* dat VZVZ opstelde met koepelorganisaties van zorgaanbieders en met Zorgverzekeraars Nederland.

De belangrijkste conclusie uit het rapport is dat de elektronische uitwisseling van medische gegevens nadrukkelijk in een behoefte voorziet. Ruim twaalf miljoen burgers hebben daar toestemming voor gegeven. Wekelijks worden ruim een miljoen berichten met medische gegevens en in totaal ongeveer zes miljoen berichten uitgewisseld. Daarmee is het Landelijk Schakelpunt een belangrijk hulpmiddel geworden in de Nederlandse gezondheidszorg.

Uit het rapport blijkt dat apothekers soms nog problemen ondervinden met het autoriseren en authenticeren van de zorgverleners met de UZI-middelen. Verder ervaren openbaar apothekers nog niet altijd de toegevoegde waarde van het systeem omdat zij vooral gegevens leveren en zelf nog weinig aanvullende gegevens kunnen opvragen zoals laboratoriumwaarden en voorschriften uit de tweede lijn. Naast het gebruik van UZI-passen zien apothekers het vragen van toestemming als een tijdrovende activiteit. Ook geven ondervraagden aan dat de verkregen medicatieoverzichten

niet altijd compleet zijn en dat heeft volgens hen schijnveiligheid tot gevolg. Uit het rapport blijkt dat apothekers tijdswinst boeken met het LSP door het afnemen van handmatige administratieve handelingen en minder faxen en bellen. Als vervolg op het succesvolle LSP Verbeterplan uit 2017 voert de KNMP samen met andere betrokken partijen nu gesprekken over een vervolg.

Volg je zorg

Het onderzoek toont aan dat er nog veel winst valt te behalen op het gebied van communicatie naar burgers over het gebruik van het LSP. Ook kan er meer bekendheid worden gegeven aan het feit dat burgers via een website kunnen volgen aan wie zij toestemming hebben gegeven om gegevens beschikbaar te stellen voor opvraging, en welke zorgverleners gegevens hebben opgevraagd. Daarom lanceert VZVZ in het najaar van 2018 de website volgjezorg.nl met een bijbehorende publiekscampagne. Lees het rapport op knmp.nl/skge ■

Ruim 600 klachten voor zorg openbare apotheken

Tegen openbare apotheken zijn in 2017 5 geschillen en 609 klachten ingediend door patiënten. Voor de huisartsen waren dit er respectievelijk 76 en 639. Dit blijkt uit rapportages van de Stichting Klanten en Geschillen Eerstelijnszorg (SKGE) en Quasir.

Drie van de geschillen tussen patiënten en openbare apotheken zijn in 2017 afgehandeld. Bij twee geschillen werd een verzoek tot schadevergoeding ingediend, maar niet toegewezen. Twee van de vijf ingediende geschillen waren eind 2017 nog in behandeling. Ook heeft de SKGE voor het eerst een claim van een patiënt aan een apotheker deels toegekend. De claim bedroeg ruim € 16.000, waarvan de apotheker € 1.850 moet uitbetalen. De binnengekomen klachten hadden vooral betrekking op substitutie, het preferentiebeleid en medische noodzaak (11%). Ook werd veel geklaagd over onbevredigende reacties van apothekers op klachten (10%) en het niet leveren van medicijnen (8,5%).

SKGE-directeur Jiske Prinsen is tevreden over de resultaten van het eerste jaar. “We zijn blij dat de meeste openbare apotheken en huisartsen zich bij ons hebben aangesloten en dat de procedures voor klachten en geschillen als gesmeerd lopen. Ons doel is om lessen te trekken uit de klachten en geschillen, zodat apothekers en huisartsen de zorg kunnen verbeteren.”

Het jaar 2017 was het eerste jaar waarop de verplichtingen vanuit de Wet kwaliteit, klachten en geschillen (Wkkgz) volledig van kracht waren. De KNMP biedt openbare apotheken die zakelijke contributie betalen de mogelijkheid hieraan te voldoen door aan te sluiten bij Quasir en SKGE. Wanneer een patiënt een klacht heeft tegen een openbare apotheek, dan komt deze in eerste instantie terecht bij de KNMP of bij klachtenbemiddelaar Quasir. Mocht de bemiddeling niet slagen en wil de patiënt een schadeclaim indienen, dan wordt de klacht een geschil en kan de patiënt daarvoor terecht bij de SKGE. ■

‘Samenwerking en vooruitkijken is van groot belang’

Strijd tegen regeldruk farmacie eerder marathon dan sprint

De strijd tegen regeldruk in de farmacie lijkt eerder op een marathon dan een sprint. Diverse initiatieven zijn en worden genomen, maar steeds weer doemen nieuwe hindernissen op. De KNMP is een betrokken partij.

Auteur **Dennis Mulkens**

De lopende actie ‘(Ont)Regel de zorg’ heeft veel enthousiasme losgemaakt bij zorgverleners. Op uitnodiging van de VvAA en het ministerie van VWS zijn diverse beroepsgroepen in de eerste drie maanden van 2018 tijdens schrapsessies bijeengekomen. Inmiddels hebben zorgverleners onder het nodige trompetgeschal minister Bruno Bruins een reeks schrappunten aangeboden om de ervaren regeldruk in te dammen. Ook de apothekers doen mee. “Daarmee zijn we er nog lang niet”, weet beleidsmedewerker Claudia van Waardhuizen van de KNMP. “De minister gaat zich over de schrappunten buigen en daarna moet er een vervolg vanuit VWS komen. We weten dat

er veel optimisme is. Maar dit betreft geen initiatief om even punt voor punt nog dit jaar af te ronden.”

Praktijkapothekers en bestuurders van de KNMP zijn eind vorig jaar voor een eerste sessie uitgenodigd om een wensenlijst neer te leggen in de strijd tegen de regeldruk in de farmacie. In steeds wisselende samenstellingen is daarover doorgepraat, met Zorgverzekeraars Nederland en individuele zorgverzekeraars, VWS, IGJ, de Nederlandse Zorgautoriteit en het Zorginstituut Nederland aan tafel. Betrokken partijen hebben voor de farmacie op voorhand een overstijgend punt benoemd: het schrappen van het preferentiebeleid van zorgverzekeraars in de huidige vorm. “De KNMP pleit al geruime tijd voor een versoepeling”, zegt voorzitter Gerben Klein Nulent van de KNMP. “We denken dan aan een preferentiebeleid waarin zorgverzekeraars na twee jaar niet langer één, maar vier of vijf middelen aanwijzen als preferent.” In een latere fase is nog een ander sectoroverstijgend punt benoemd: het schrappen van administratie als gevolg van het beslissen over medische noodzaak door de voorschrijver.

De lijst van schrapsuggesties die eind maart vanuit de farmacie is aangeboden aan de minister ziet er als volgt uit:

- Schrappen ongelijke kwaliteitsmetingen voor inkoop.
- Schrappen materiële controles meer dan één jaar na declaratiedatum.



BELEIDSMEDEWERKER CLAUDIA VAN WAARDHUIZEN VAN DE KNMP: “SAMENWERKING EN AFSTEMMING MET ANDERE PARTIJEN IS CRUCIAAL OM TOT ADMINISTRATIEVELASTENVERMINDERING TE KOMEN.”

- Stoppen met controle van alle Bijlage 2-voorwaarden.
- Stoppen met controleren machtigingsformulieren bij het verstrekken van hulpmiddelen.
- Stoppen met uitgebreide beantwoording van vergoedingsvragen in de apotheek.
- Schrappen extra controle en administratie rond het verstrekken van opiaten.
- Schrappen van de HKZ-kwaliteitscontrole in de huidige vorm.

Van Waardhuizen: “Stuk voor stuk zijn dit mooie en ambitieuze voornemens. De onderwerpen dienen echter nog nader uitgewerkt te worden en daarbij moeten we realistisch zijn over haalbaarheid en het tijdsplan, zeker als het gaat over tussentijdse besluitvorming. Dit om teleurstelling in de uitvoering en te behalen resultaten te voorkomen.”

“Samenwerking en afstemming met andere partijen is daarbij cruciaal om tot daadwerkelijke administratieve lastenvermindering in de farmacie te kunnen komen. Mede gezien de huidige actualiteit met betrekking tot preferentiebeleid en medische noodzaak zijn dit nadrukkelijk onderwerpen die in

Wat is geweest

In het traject ‘Minder regels, meer zorg’ zijn bij 25 onderwerpen ruim 60 oplossingsrichtingen benoemd. Als reactie op de huisartsenactie ‘Het Roer Gaat Om’ heeft de werkgroep Administratieve Lasten Farmacie (ALF) getracht ongewenste effecten en verschuivingen in te dammen. Merkbaarheidschecks in 2017 en 2018 zijn uitgevoerd om de stand van zaken te meten. Op knmp.nl staat in het dossier Regeldruk farmacie een tabel Voortgang aanpak regeldruk met de huidige stand van zaken.

het vervolgproces meegenomen moeten worden.”

“Verder geldt voor de aanpak van regeldruk in de farmacie dat dit niet alleen een kwestie is van terugkijken en kijken naar de huidige situatie, maar ook een blik op de toekomst is nodig voor situaties die voorzien zijn en waarvan we op voorhand weten dat dit (extra) administratieve lasten met zich mee gaat brengen. Aandacht voor op dit moment onvoorziene wet- en regelgeving en hoe daar mee om te gaan in relatie tot administratieve lastendruk zal op z’n minst ook onderwerp van gesprek moeten zijn de komende tijd.” ■

Wat er komt

Met de toekomstige invoering van de AVG en de FMD nemen de administratieve lasten voor apothekers toe. Het betreft Europese wetgeving, waarop de Nederlandse overheid niet kan worden aangesproken. De AVG treedt per 25 mei 2018 in werking en vraagt van apothekers om extra inspanning op het terrein van privacy. Hiertoe moeten apothekers onder meer een functionaris voor de gegevensbescherming aanstellen. Lees hierover het dossier op knmp.nl

De FMD gaat over vervalste geneesmiddelen. Deze wetgeving is op 9 februari 2019 aan de orde. Ook hierover staat op knmp.nl meer informatie.

Ook komen er aan: de Wet medezeggenschap cliënten in de zorg en de Wet toelating zorginstellingen.

De KNMP nodigt leden uit om signalen, tips en voorbeelden van regeldruk te melden via regeldruk@knmp.nl

PERSONALIA



AANGEMELD ALS LID:

A. Daskapan, Midden; S. Barzandji, West; J.M.J.L. Brouwer, Noord; L. Claes, Zuidwest II; K. Dabrowska, Midden; H. Djalabi, West; S.M.J. Kamps, Zuidoost II; F.I. Mermi, West; M. Pool, Noord; F.J. Zwartbol, Noordwest II;

www.knmp.nl/huishoudelijkreglement

KNMP in Nieuwsuur over geneesmiddeltekorten

De KNMP heeft in Nieuwsuur gereageerd op de toename van geneesmiddeltekorten. Actuele aanleiding is een brandbrief van de Vereniging van Verslavingsgeneeskunde aan het ministerie van VWS over het niet beschikbaar zijn van cruciale medicatie.

Zo is een geneesmiddel om terugval bij alcoholverslaving te helpen voorkomen, helemaal niet meer leverbaar. Artsen waarschuwen dat sommige verslaafden zich dood

kunnen drinken. Voorzitter Gerben Klein Nulent van de KNMP bevestigt de problematiek, die al langere tijd breed speelt. “Het gaat om heel veel geneesmiddelen: slaapmiddelen, antibiotica, middelen tegen depressie. Ook de verslavingszorg is hiervan de dupe. Voor apothekers is dit verschrikkelijk”, zegt Klein Nulent. “Het kost veel tijd en moeite om een patiënt van een alternatief te voorzien. En er komt ook een grote administratieve rompslomp bij kijken.” ■

Doseringsadviezen 235 geneesmiddelen bij dialyse

De doseringsadviezen van alle 235 geneesmiddelen bij dialyse zijn beschikbaar. Voorschrijvers en apothekers kunnen de adviezen raadplegen via de medicatiebewaking in de arts- en apotheekinformatiesystemen, KNMP Kennisbank en het IM.

Het Geneesmiddelen Informatie Centrum (GIC) van de KNMP stelde per geneesmiddel twee adviezen op: voor hemodialyse en peritoneale dialyse. Een multidisciplinaire werkgroep, met daarin onder anderen nefrologen, een

klinisch geriater, een openbaar apotheker en ziekenhuis-apothekers, heeft de adviezen beoordeeld. De Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie (ZonMw) subsidieerde het project, waardoor de doseringsadviezen nu publiek toegankelijk zijn.

Apothekers kunnen met de doseringsadviezen de medicatieveiligheid voor dialysepatiënten vergroten. Om de adviezen op het scherm te krijgen, moeten zorgverleners de contra-indicatie hemodialyse of peritoneale dialyse koppelen aan de betreffende patiënt. ■

HET LAATSTE NIEUWS OVER DE AVG?

Lees en volg het dossier over de Algemene Verordening Gegevensbescherming

KIJK OOK OP KNMP.NL NAAR ANDERE DOSSIERS:

- Medicatieveiligheid
- Medicijnafval
- Falsified Medicines Directive





Functionaris
voor de
gegevensbescherming

- Onafhankelijk
- Ervaring met alle apotheekprocessen

ApotheekVrij kan u direct helpen te voldoen aan de nieuwe *Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)*. Wij zijn beschikbaar als uw Functionaris voor de Gegevensbescherming (FG) in de openbare apotheek.

Neem contact met ons op via:

contact@apotheekvrij.nl
of
www.apotheekvrij.nl/FG

DISTRICTSLEDEN- BIJeenKOMSTEN

GOEDE ZORG BEGINT...

MET EEN
GOED GESPREK

AANMELDEN VIA KNMP.NL/DLB



Aankondiging inkoopprocedure preferente geneesmiddelen 2018-2020 Uitbreiding 2e kwartaal 2018

Zilveren Kruis breidt per 1 juli 2018 haar preferentiebeleid uit voor de periode t/m 2020.

Geïnteresseerde leveranciers kunnen door middel van een openbare inkoopprocedure gecontracteerd worden. Het preferentiebeleid zal gelden voor alle verzekerden die geneesmiddelen afnemen bij apotheekhoudenden die met Zilveren Kruis geen IDEA-contract hebben gesloten.

Details over de inkoopprocedure kunt u vinden op www.zilverenkruis.nl/zorgverleners
Inschrijvingen zijn welkom tot 28-05-2018 11.00 uur.



**HET DOORSPOELEN VAN MEDICIJNRESTEN
GEEFT BIJWERKINGEN OP DE NATUUR**

Spoel ze daarom niet door, maar breng ze terug naar de apotheek of een inzamelpunt van de gemeente.
Hou ons water gezond, spoel geen medicijnen door.

Kijk voor meer informatie op onswater.nl

PRISMA symposium 2018

Pharmacy Practice Research

Deprescribing: meer gezondheid met minder medicatie

Dinsdag 15 mei 2018

De Eenhoorn, Amersfoort

Meld
u aan via
knmp.nl/prisma

De ochtend start plenair met twee sprekers over de mogelijkheden van medicatieafbouw in het algemeen en ervaringen hiermee bij individuele patiënten. De aansluitende parallelle sessies geven onderzoekers de gelegenheid om hun bevindingen over de farmaceutische praktijk te delen.

PRISMA

Praktijk Research In Samenwerking Met Apothekers (PRISMA) is een onafhankelijke stichting die zich inzet om farmaceutisch praktijkonderzoek te coördineren, stimuleren en faciliteren. Dit doet zij door onderzoekers in de openbare, poliklinische en ziekenhuisfarmacie bijeen te brengen met apothekers uit de praktijk.

PRISMA organiseert jaarlijks een symposium voor apothekers uit Nederland en België.

Dit symposium wordt mede mogelijk gemaakt door de KNMP en ZonMw

Het PRISMA symposium is geaccrediteerd voor openbaar apothekers met 5 uur en voor ziekenhuis-apothekers met 6 uur

