

Pharmaceutisch WEEKBLAD 1/2

Organisatie en Infrastructuur

Nieuwe bekostiging in regio biedt
kansen voor apothekers

Verder in dit nummer:

Stotteren als bijwerking bij gebruik
van methylfenidaat

Casus: omzetting naar ander
spécialité zorgt voor ontregeling
patiënt

Verhoogd risico op methotrexaat-
intoxicatie bij ouderen



Vakblad voor apothekers 10 januari 2020, jaargang 155

Nederlands Platform voor
Farmaceutisch Onderzoek



AUROBINDO

Committed to healthier life!

ACQUISITION
OF THE YEAR
2019

COMPANY
OF THE YEAR
2019

Aurobindo wenst u een gezond en succesvol 2020!

Trots zijn wij op de behaalde prijzen:
Company of the Year & Acquisition of the Year 2019
bij de Global Generics & Biosimilars Awards*.

Met deze toewijding en prestatie blijven wij ons samen met u inzetten
om de farmaceutische zorg betaalbaar en beschikbaar te houden.

Wij wensen u een succesvol 2020 en vertrouwen erop
onze fijne samenwerking te continueren.

* Global Generics & Biosimilars Awards 2019,
te Frankfurt uitgereikt door Generics Bulletin.



Praktijkgerichte nascholing over farmacotherapie in de eerste lijn

In jaargang 2020
speciale aandacht voor:
hoofdpijn
farmacotherapie bij verslaving
voedingssupplementen
kinderziekten

Wat is PiL?

- Praktijkgericht vakblad voor apothekers, huisartsen en ziekenhuisapothekers, gericht op de samenwerking in de eerste lijn
- Verschijnt 4x per jaar met 3 geaccrediteerde e-learnings per nummer
- In ieder nummer extra aandacht voor een speciaal onderwerp



Beluister op www.pil-nascholing.nl de maandelijkse Podcast *Pil in de praktijk*

Huisarts Daan van der Stap en apotheker Nancy Overmars-Zonneveld bespreken maandelijks aan de hand van een artikel uit PiL hoe huisarts en apotheker efficiënter kunnen samenwerken.

Ga naar www.pil-nascholing.nl en neem een abonnement op de jaargang 2020 van PiL voor € 211,- (€ 193,58 excl. BTW) en ontvang:

- 4x per jaar het informatieve nascholingstijdschrift PiL
- 12 interactieve e-learningmodules per jaar, goed voor 12 nascholingspunten
- Toegang tot alle artikelen vanaf 1997 in het besloten archief op de website
- Het volledige tijdschrift op tablet of smartphone
- Onbeperkt toegang tot Klinische Diagnostiek (t.w.v. € 69,50 per jaar)



Pharmaceutisch WEEKBLAD

PW IS EEN UITGAVE VAN DE KNMP

Abonnementen + wijzigingen

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

Kosten abonnementen niet-KNMP-leden:
voor Nederland en België (excl. btw)
€ 251 per jaar, daarbuiten € 572.
Opzeggingen vóór 1 november.
Losse nummers € 11 (excl. btw).

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

Hoofredacteur

Frans van den Houdt

Eindredacteur

Annemiek Veelenturf

Redactie

Edwin Bos, Cindy Reinders,
Maarke Roelofs

Medewerkers

Linda de Graaf, Annemieke Horikx (GIC),
Nancy Valentin-Ong

Ontwerp en opmaak

Ton Sampiemom

Cartoon

Djanko

Druk

Quantes Grafimedia

Redactieadres

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

ISSN 0031-6911

PHWEAW 155(1/2) 1-36 (2020)

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
bij redactioneel: Studio Oostrum.



10

Financiering farma-zorg verschuift naar de regio

Omdat de zorgvraag in de eerste lijn snel groeit, moeten zorgverleners meer multidisciplinair samenwerken en zich in regio's en wijken beter organiseren. Zorgverzekeraars stimuleren die samenwerking en stellen geld beschikbaar voor 'organisatie en infrastructuur' (O&I), maar apothekers maken daarvan nauwelijks gebruik. "Apothekers zien nog niet het belang in van deze nieuwe bekostiging."

14

Stotteren bijwerking bij gebruik methylenidaat

Methylenidaat wordt in verband gebracht met het ontstaan of verergeren van motorische en verbale tics. Het ontstaan of verergeren van stotteren wordt echter niet specifiek beschreven. Bijwerkingencentrum Lareb ontving tot dusver drie meldingen over stotteren en in de databank van de Wereldgezondheidsorganisatie zijn 46 meldingen te vinden, wat statistisch gezien 'disproportioneel' is.



Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek

21

Verhoogd risico op MTX-intoxicatie bij ouderen

Een oudere met atypische klachtenpresentatie die een lage dosering methotrexaat (MTX) gebruikt, dient een alarmbel te zijn voor een mogelijke intoxicatie. Bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie bestaat een verhoogd risico. Controle van de methotrexaatspiegel bij bekende nierfunctiestoornis dient dan ook overwogen te worden.



29

Medicatieverificatietool tegen discrepanties

Medicatieverificatie door de apothekersassistent kan bij de psychiatrische populatie een effectieve manier zijn om onbedoelde medicatiediscrepanties te voorkomen. Vooral bij klinisch relevante, onbedoelde medicatiediscrepanties van niet-psychiatrische middelen.

Illustratie cover: iStock

door **Frans van den Houdt**
hoofredacteur



Column

Nieuws

De zorgsector groeit dit jaar naar verwachting met 2,5%, door onder meer extra investeringen in het verbeteren van de kwaliteit en het verkorten van wachtlijsten. De grootste groei is te zien in de ouderenzorg. Dat schrijft het ING Economisch Bureau in het *Vooruitzicht Gezondheidszorg*.

Herexamen

Cartoon

SFK

Na de oprichting van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) in 1990 nam het aantal deelnemende apotheken snel toe. Binnen vijftien jaar bedroeg de deelnamegraad meer dan 90%, en vorig jaar werd met de aansluiting van een keten van apotheken de 99%-grens gepasseerd. Poliklinische apotheken en dienstapotheken nemen in vergelijkbare mate deel.

Casus: geneesmiddelssubstitutie

Een patiënt met ernstige recidiverende depressies werd, na bijna alle antidepressiva te hebben geprobeerd, in 2013 met succes ingesteld op tranylcypromine (Parnate) 60 mg per dag. Vanaf september 2016 was Parnate niet meer beschikbaar en kreeg deze patiënt Tracydal, waarna zij geleidelijk achteruitging. Pas nadat Parnate werd geïmporteerd kon de therapie succesvol worden voortgezet.

Apotheker

Er zijn nog veel hobbels te nemen, maar als het aan poliklinisch apotheker Jan-Dietert Brugma ligt, zal de medische drone straks een belangrijke rol spelen bij de bezorging van spoedmedicatie. "In Antwerpen, Zwitserland en Parijs vliegen ze al, zij het voor kortere afstanden."

KNMP

- StiPCO 2020: maximaal 14 punten met subsidie.
- Veld denkt mee over toekomstvisie Wet BIG.
- KNMP biedt ondersteuning bij zorg morbide obese en bariatrische patiënten.

Storm

Gaat het stormen dit jaar? Brexit, tekorten, vervuilingen, nog hogere prijzen; allemaal potentiële stormen en stormpjes die farmacieland kunnen aandoen en vernietigend kunnen uithalen. Laat maar komen, dacht de werkgever, en gaf al zijn medewerkers een stormparaplu cadeau. Om goed bewapend alle op ons afkomende gevaren te kunnen pareren.

En vervolgens actief en enthousiast met alle uitdagingen en ontwikkelingen aan de slag te gaan. Met de zogeheten O&I-gelden bijvoorbeeld, want op dat gebied hebben apothekers nog een flinke inhaalslag te maken. Dit geld is bestemd voor organisatie en infrastructuur in de eerste lijn. Omdat de zorgvraag snel groeit, moeten eerstelijnszorgverleners meer multidisciplinair samenwerken en zich beter organiseren in regio's en wijken. Om dat te stimuleren stellen zorgverzekeraars geld beschikbaar, maar er wordt helaas nog maar mondjesmaat gebruik van gemaakt.

Dat is niet goed, stellen Erik Gerritsen en Aty Palsenbarg. Farmacie is de duurste voorziening in de eerste lijn, dus is het volgens hen van groot belang die ook intensief te betrekken bij O&I. KNMP-District Midden luidde vorig jaar de noodklok en kreeg voor elkaar dat er een speciale beleidsmedewerker werd aangesteld en vanuit de KNMP regionale apothekersgroepen worden ondersteund bij de O&I-financiering. Voor de positie en kwaliteit van farmaceutische zorg is het van cruciaal belang dat apothekers volwaardig participeren in O&I, vindt de districtsafdeling.

Ook bij VWS storen ze zich aan het feit dat nog niet bij iedereen de urgentie van deze nieuwe ontwikkeling is doorgedrongen en roepen ze alle eerstelijns-partijen op nu echt in beweging te komen. Minister Bruins heeft in zijn begroting voor dit jaar nogmaals benadrukt dat deze partijen samen in de regio moeten vaststellen wat de zorgbehoefte is en vervolgens samen tot actie moeten overgaan. Kortom: zorgverleners moeten niet langer individueel blijven opereren. Zo kunnen apothekers zich verenigen in coöperaties, waardoor ze een collectief mandaat creëren en makkelijker afspraken kunnen maken met andere partijen. Met z'n allen onder één paraplu. En als dat dan ook nog een stormparaplu is, kun je het jaar én de hele wereld aan.

Döner

Laatst realiseerde ik mij dat ik in mijn laatste columns best heb geklaagd. Maar ik ben nog te jong om een oude zeur te zijn, dus dit keer een luchtiger stukje. Er wordt namelijk ook echt nog wel gelachen in de apotheek!

Zo kwam een man medicijnen halen voor zijn vrouw, bij wie recent Kopt was vastgesteld. De assistent riep mij erbij, want meneer had wat vragen en zij kende de aandoening niet. Omdat ook ik nog nooit van Kopt had gehoord, besloot ik Google te raadplegen.

Toen zelfs Google het niet kende, vroeg ik aan de heer: "U weet zeker dat uw vrouw Kopt heeft, K-O-P-T"? Waarop hij antwoordde dat dat inderdaad het geval was maar het gespeld wordt als C-O-P-D. Geinig toch, hoe woorden op een andere manier uitgesproken of geschreven iets heel anders kunnen betekenen?

Afijn, terugkomend op de titel van deze column: Döner, een culinair hoogstandje dat het beste smaakt om een uurtje of vier 's nachts, met veel knoflooksaus. Toen wij laatst een columnistlunch hadden, wapperde er vluchtig een PW langs met een eerdere column van mij met als titel Toner.

Lieke Mitrov-Winkelmolen reageerde met: "Haha! Heb jij een column over Döner geschreven?" Nee, dat was niet het geval, maar dat zou ik best eens kunnen doen. Wij, apothekers, lossen namelijk alles op. Ook als het probleem elders wordt veroorzaakt. Geen hulpmiddelencontract maar wel een recept ontvangen? Wij sturen het naar de juiste partij door. Ons probleemoplossend vermogen kent geen grenzen, wat dat betreft zijn wij echte "Do-ners". *Et voilà.*

Nancy Valentin-Ong,
apotheker in De Lier

2,5% groei verwacht in zorgsector in 2020

Auteur **Frans van den Houdt**

De zorgsector groeit dit jaar naar verwachting met 2,5%, door onder meer extra investeringen in het verbeteren van de kwaliteit en het verkorten van wachttijsten. De grootste groei is te zien in de ouderenzorg. Dat schrijft het ING Economisch Bureau in het Vooruitzicht Gezondheidszorg.

"Naast een toenemende zorgvraag door een groeiende bevolking, vergrijzing en de keuze voor meer en betere zorg, kosten ook innovaties als nieuwe geneesmiddelen en betere medische apparaten geld", aldus ING-econoom Edse Dantuma. Met 2,5% groeit de zorgsector voor het tweede achtereenvolgende jaar sneller dan de gehele economie (prognose 1,4%). Hierdoor stijgen ook de zorguitgaven als percentage van het bruto binnenlands product weer tot de 10,6%, zoals in het re-

cordjaar 2014. De totale zorguitgaven bedroegen volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek in 2018 € 100 miljard; hiervan ging € 5,4 miljard naar geneesmiddelenleveranciers. De verwachting van de ING is dat in 2020 meer dan anderhalf miljoen mensen werkzaam zullen zijn in de zorg, een verdubbeling in dertig jaar. Dit betekent een banengroei van minimaal 2%, waarmee het arbeidsaanbod in de zorg voor het eerst in zeven jaar iets sneller toeneemt dan de totale werkgelegenheid. Van alle werkzame personen in Nederland zal zo'n 15,5% werkzaam zijn in de zorg; dertig jaar geleden was dit nog 12%. Naast de ouderenzorg, waar dit jaar € 500 miljoen extra naartoe gaat voor verpleeghuizen, groeit ook de jeugdzorg flink door een extra injectie van € 300 miljoen voor de reductie van wachttijsten. Daarnaast is een forse uitgavenstijging te verwachten bij huisartsen en wijkverpleging, terwijl ziekenhuiszorg juist trager groeit vanwege landelijke afspraken om zorg zoveel mogelijk buiten het ziekenhuis aan te bieden. ■

MEER DAN ANDERHALF MILJOEN MENSEN ZIJN IN 2020 WERKZAAM IN DE ZORG, EEN VERDUBBELING IN DERTIG JAAR.



Foto iStock

Inspectie machteloos bij illegale medicijnhandel

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) krijgt jaarlijks tientallen meldingen van mogelijk illegale handel in geneesmiddelen, zoals de opioïden oxycodon en fentanyl, maar is vrijwel nooit in staat de verkopers aan te pakken, schrijft dagblad *Trouw*.

Meldingen over zware pijnstillers of andere medicijnen worden altijd onderzocht door de IGJ, maar de exploitanten van websites waarop de illegale middelen worden aangeboden zijn meestal niet te achterhalen of in het buitenland gevestigd. De inspectie zegt dan niets te kunnen doen met een melding.

Is de website wel Nederlands, dan vraagt de IGJ de webhost of het bedrijf dat de website registreert in te grijpen. Maar het incidentele succes is meestal slechts van korte duur; de handel wordt gewoon op een nieuwe website voortgezet. [FvdH]

BENU-apothekers richten een eigen vakbond op

De belangen behartigen van alle bij BENU werkzame apothekers en afspraken maken over hun arbeidsvoorwaarden. Met dat doel hebben Theo Hans van der Iest, Abdelmajid Ghalit en Ton van der Heijden de Vakbond van BENU apothekers (VVBA) opgericht.

Volgens de oprichters en tevens bestuursleden van de nieuwe vakbond leveren de verschillende overlegkanalen die zich met de werknemersbelangen hebben beziggehouden onvoldoende resultaat op. "De cao-onderhandelingen voor zowel medewerkers als apothekers verliepen de afgelopen jaren stroef en moeizaam."

BENU-apotheken is met 336 eigendomsapotheken het grootste apotheekbedrijf van Nederland. [FvdH]



Herexamen

	Wat is de streefwaarde voor LDL-cholesterol bij de behandeling van niet-kwetsbare ouderen met een (zeer) hoog risico op overlijden door hart- en vaatziekten?
a.	<1,8 mmol/l
b.	<2,6 mmol/l
c.	<2,8 mmol/l
d.	Bij ouderen zijn alleen leefstijladviezen aangewezen.

Zie voor het goede antwoord, pagina 8

Advies: meningokokken B-vaccin in GVS

Het meningokokken B (4CMenB)-vaccin (Bexsero) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Dat adviseert Zorginstituut Nederland (ZIN) aan minister Bruno Bruins van Medische Zorg.

Zodra een (extramuraal) middel is opgenomen in het GVS komt het in aanmerking voor vergoeding uit het basispakket. Bexsero is geïndiceerd voor actieve immunisatie tegen invasieve meningokokken-

ziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B bij volwassenen en kinderen vanaf 2 maanden oud.

Volgens het ZIN heeft vaccineren een duidelijke meerwaarde. Toetsing heeft aangetoond dat het vaccin niet vervangbaar is door een geneesmiddel dat al is opgenomen in het GVS. Unieke geneesmiddelen komen terecht op bijlage 1B van het GVS; voor deze middelen geldt geen vergoedingslimiet. [FvdH]

Osimertinib bij longkanker in basispakket

Het geneesmiddel osimertinib wordt per 1 januari tijdelijk als startbehandeling vergoed uit het basispakket voor een bepaald type lokaalgevoerd of gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker (NSCLC). De vervolgbehandeling werd al vergoed. Minister Bruno Bruins van Medische Zorg besloot het middel toe te laten tot het basispakket na prijsonderhandelingen met de leverancier. De prijsafspraken gelden voor een jaar.

Zorginstituut Nederland (ZIN) advi-

seerde de minister eerst te onderhandelen met de fabrikant vanwege de hoge prijs en onzekerheid over de kosten en baten van de behandeling. Inmiddels zijn Zorginstituut Nederland en de producent in gesprek over nieuwe studieresultaten over de overlevingswinst door de inzet van osimertinib als startbehandeling. Volgens VWS vinden na een vervoladvies van ZIN mogelijk nieuwe prijs- onderhandelingen plaats voor vergoeding van het geneesmiddel voor een langere periode. [FvdH]

Geneesmiddelennieuws

• De Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) van het EMA raadt goedkeuring aan voor vijf nieuwe geneesmiddelen. Brolicizumab (Beovu) voor de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsafhankelijke maculadegeneratie. Brolicizumab is een remmer van vasculaire endotheliale groeifactor A. De combinatie imipenem/cilastine/relebactam (Recarbrio) als poeder voor infusie is bestemd voor de behandeling van infecties met aerobe gramnegatieve organismen bij volwassenen met beperkte behandelingsopties. Relebactam is een nieuwe betalactamaseremmer. Het biosimilar adalimumab (Amsparity) is bestemd voor de behandeling van bepaalde inflammatoire en auto-immuunziekten. De CHMP adviseert positief over de handelsvergunning voor twee generieke geneesmiddelen: azacitidine Accord en dexmedetomidine Accord.

• Bijwerkingencentrum Lareb ontving een melding van osteomalacie bij gebruik van het ijzerpreparaat Ferinject. Ferinject kan leiden tot een daling van het fosfaatgehalte in het bloed. Een laag fosfaatgehalte kan een rol spelen bij het ontstaan van osteomalacie. Ook wetenschappelijke artikelen beschrijven osteomalacie bij verschillende ijzerpreparaten. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen deelt deze bevindingen in zijn netwerk, zodat eventueel vervolgstappen kunnen worden ondernomen.

• Bijwerkingencentrum Lareb ontving 65 meldingen van bijwerkingen nadat patiënten waren omgezet van merkloos dexamfetamine naar Amfexa. De patiënten bemerkten na de omzetting ontregeling van hun klachten van ADHD. De oorzaak van de klachten is onduidelijk. Lareb heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de inspectie geïnformeerd over de bevindingen.



• De Europese Commissie heeft de uitbreiding van de indicatie van ivacaftor (Kalydeco) goedgekeurd. Ook kinderen met cystische fibrose (CF) van 6 tot 12 maanden en van vijf kilogram of meer kunnen nu behandeld worden met ivacaftor als zij tenminste een van negen bepaalde genmutaties hebben. Ivacaftor was al goedgekeurd voor de behandeling van kinderen ouder dan 12 maanden met CF en een van deze negen genmutaties en bij volwassenen met CF met de R117H-mutatie.

• De sterkte van Onivyde – **liposomaal irinotecan** voor de behandeling van alvleesklierkanker – wordt voortaan uitgedrukt als irinotecan watervrije base en niet langer als irinotecanhydrochloridetrihydraat. Voor het berekenen van de startdosis geldt nu 70 mg vrije base per m² lichaamsoppervlak. De fabrikant heeft betrokken zorgverleners per brief geïnformeerd en waarschuwt voor medicatiefouten. De nieuwe verpakking bevat een blauwe kleur. ■



Goede antwoord: b.

Voor niet-kwetsbare patiënten ouder dan 70 jaar met een (zeer) hoog risico geldt bij behandeling een streefwaarde van <2,6 mmol/L. Voor niet-kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten (HVZ) is cholesterolverlagende behandeling meestal aangewezen. Voor patiënten zonder HVZ valt dat te overwegen bij voldoende levensverwachting. Voor de patiënten tot en met 70 jaar geldt bij een zeer hoog risico

door HVZ een streefwaarde van <1,8 mmol/L. Voor andere patiënten met een (zeer) hoog risico is dat een streefwaarde van <2,6 mmol/L.

Bron: praktische handleiding bij de NHG-Standaard CVRM (2019) en FTO-module CVRM bij ouderen (IVM)

Auteur: Marinka van Dalen, apotheker
Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM)

De SFK start het nieuwe jaar met hoogste deelnamegraad ooit

99% van Nederlandse openbare apotheken neemt deel aan SFK

Na de oprichting van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) in 1990 nam het aantal deelnemende apotheken snel toe. Binnen vijftien jaar bedroeg de deelnamegraad meer dan 90%, en vorig jaar werd met de aansluiting van een keten van apotheken de 99%-grens gepasseerd. Poliklinische apotheken en dienst-apotheken nemen in vergelijkbare mate deel.

Deelname aan de SFK is vrijwillig en apotheken ontvangen geen vergoeding. Het aanleveren van gegevens verloopt via automatische procedures. De niet-deelnemers zijn vooral apotheken die minder dan een jaar geopend zijn en apotheken die slechts één of enkele geneesmiddelen, met de bijbehorende farmaceutische zorg, op landelijk niveau direct aan patiënten leveren.

Ondersteuning

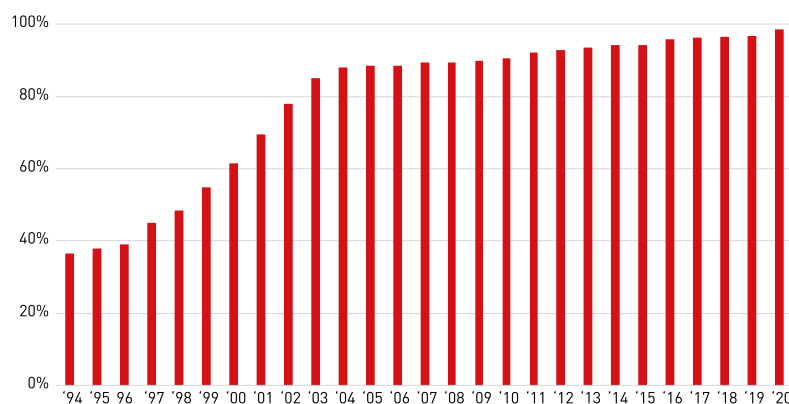
De SFK ondersteunt de deelnemers door kosteloos basisrapportages aan te bieden die het algemeen belang dienen. Daartoe behoren onder meer de ondersteunende berekeningen ten behoeve van de jaarlijkse uitvraag van de kwaliteitsindicatoren, die in 2019 door 95% van de deelnemers is geraadpleegd. Maar ook de overzichten bij terugroepacties van geneesmiddelen, die op last van fabrikant of inspectie bij patiënten moeten worden teruggehaald. Bij de *recall* van ranitidine in 2019 maakte hiervan ongeveer twee derde van de apotheken gebruik.

Apothekers kunnen zich tegen een beperkte vergoeding abonneren op producten waarmee de SFK ze (vak)inhoudelijk ondersteunt. Ongeveer 85% van de deelnemers doet dat ook. Rapportages die apothekers helpen bij de voorbereidingen van Farmacotherapeutisch Overleg (FTO) zijn daarvan een voorbeeld. Speciaal bij die FTO-voorbereidingen waarderen apothekers de mogelijkheid om data met elkaar te delen ongeacht het gebruikte apotheekinformatiesysteem.

Deelnemers met een abonnement op SFK Select kunnen zelf overzichten maken vanuit allerlei aandachtspunten. Bijna een derde van alle deelnemers volgde de afgelopen jaren de geaccrediteerde SFK Select-cursus. Apothekers die hulp nodig hebben bij het maken van overzichten weten gemakkelijk de weg te vinden naar de SFK Helpdesk. Zij voelen zich daarbij goed geholpen.

De SFK levert op verzoek ook data aan derden. Daarbij ziet een Raad van Toezicht, bestaande uit praktiserende openbaar apothekers, erop toe dat dataleveringen uitsluitend plaatsvinden binnen de doelstellingen van de SFK. De SFK verstrekt nooit zonder toestemming gegevens die herleidbaar zijn tot één of enkele apotheken. Data worden onder meer opgevraagd door overheid en partijen die apothekers beleidsmatig ondersteunen, zoals KNMP, apotheekketens en groepen samenwerkende apothekers. Ook levert de SFK data aan fabrikanten die onderzoek doen naar het gebruik van hun geneesmiddelen en aan onderzoekers van wetenschappelijke centra. Dankzij de vergoedingen die de SFK voor de dataleveringen ontvangt, kunnen de bijdragen van apotheken voor SFK-producten beperkt blijven. Tot slot kloppen media zelden tevergeefs aan bij de SFK voor data over het gebruik van geneesmiddelen. ■

Deelnamegraad aan SFK is vrijwel maximaal per 1 januari 2020



AANDEEL VAN OPENBARE APOTHEKEN DAT DEELNEEMT AAN SFK PER 1 JANUARI VAN HET JAAR.

Financiering farmaceutische zorg verschuift naar de regio

Omdat de zorgvraag in de eerste lijn snel groeit, moeten zorgverleners meer multidisciplinair samenwerken en zich in regio's en wijken beter organiseren. Zorgverzekeraars stimuleren die samenwerking en stellen geld beschikbaar voor 'organisatie en infrastructuur' (O&I), maar apothekers maken daarvan nauwelijks gebruik. "Apothekers zien nog niet het belang in van deze nieuwe bekostiging."

Auteur **Edwin Bos**

Goede afstemming tussen huisarts en apotheker over medicatiebeoordelingen, een betere werkwijze voor actuele medicatieoverzichten en de digitale uitwisseling optimaliseren tussen apothekers, huisartsen en het ziekenhuis. Onder meer deze verbeteringen in de farmaceutische zorg heeft de Stichting Georganiseerde eerstelijnszorg Zoetermeer (SGZ) gefinancierd met geld dat is bestemd voor de organisatie en infrastructuur (O&I) van de eerste lijn, vertelt André Louwen, directeur van SGZ. "Wij beschouwen onszelf als een volledig multidisciplinaire eerstelijnszorgorganisatie die naast huisartsen ook de bij ons aangesloten apothekers van de Kring Zoetermeerse Apothekers en andere eerstelijnszorgverleners ondersteuning biedt bij de onderlinge samenwerking, die bekostigd wordt uit de O&I-regeling."

O&I is een nieuwe betaaltitel waarmee zorgverleners extra financiering kunnen aanvragen bij zorgverzekeraars om de multidisciplinaire eerstelijnszorgorganisatie in de wijk en in de regio beter te organiseren. Dat is volgens huisartsen, zorgverzekeraars en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) nodig omdat steeds meer zorg verschuift van de tweede naar de eerste lijn (zie kader).

Ook voor de toekomst van de farmaceutische zorg is meer multidisciplinaire samenwerking van belang, maar apothekers zijn nog weinig betrokken bij de contractering en uitvoering van O&I. Met uitzondering van de regio's waar apothekers onderdeel zijn van een eer-

stelijnsorganisatie of intensief samenwerken met huisartsen. Hoe kunnen apothekers hun positie versterken binnen deze nieuwe vorm van regionale bekostiging?

Aanspreekbaar

In Zoetermeer kunnen apothekers ook profiteren van O&I-gelden omdat ze goed zijn georganiseerd, aldus Louwen, die ook bestuurslid is van de vereniging van eerstelijnszorgorganisaties InEen. "Als zorgverleners individueel blijven opereren, kunnen wij ze als zorgorganisatie niet ondersteunen. Elke beroepsgroep moet aanspreekbaar zijn; dat is heel belangrijk, daarom zijn alle apothekers hier aangesloten bij de Kring Zoetermeerse Apothekers."

Huisartsen en apothekers in Zoetermeer hebben beiden een eigen vereniging, en nemen deel aan de wijksamenwerkingsverbanden. SGZ is beherend rechtspersoon van deze samenwerkingsverbanden en tevens werkgever van een groot aantal huisartsen, apothekers en fysiotherapeuten.

Zoetermeer behoort tot die regio's waar apothekers ook bestuurlijk betrokken zijn bij een multidisciplinaire eerstelijnszorgorganisatie. In veel van deze regio's maakten zorgverleners vaak ook al gebruik van financiering voor geïntegreerde eerstelijnszorg (GEZ). Die is nu gewijzigd in vier O&I-betaaltitels (zie kader). Dat apothekers op dit moment vrijwel niet betrokken zijn bij O&I, blijkt onder meer uit een rondgang langs diverse regio's door apo-

**KNMP-DIS-
TRICT MIDDEN
LUIDDE DE
NOODKLOK EN
DIENDE EEN
MOTIE IN
OVER O&I**

theker en adviseur farmaceutische zorg Erik Gerritsen en beleidsmedewerker Aty Palsenbarg van Apothekers Vereniging Midden-Nederland (AVMN). “Bij veel apothekers is nog nauwelijks bewustwording over het belang van deze nieuwe bekostigingsstructuur voor de eerste lijn”, aldus Gerritsen, die AVMN adviseert bij het aanvragen van O&I-gelden. Bij deze regionale apotheekorganisatie zijn ruim honderd apotheken aangesloten.

Triple Aim

Het idee om de zorg in de regio beter op elkaar af te stemmen en zodoende kosten te besparen, is voor een belangrijk deel gebaseerd op de Triple Aim-filosofie uit de Verenigde Staten, vertelt Gerritsen. “Farmacie is de duurste voorziening in de eerste lijn, dus is het van groot belang die ook mee te nemen in de ontwikkeling van O&I.”

De onbekendheid bij veel apothekers met de nieuwe bekostigingsstructuur was vorig jaar voor het KNMP-District Midden aanleiding om de noodklok te luiden. Tijdens de Algemene Vergadering (AV) van de KNMP in juni is een motie van district Midden aangenomen, waarin de koepelorganisatie wordt opgeroepen een expertise- en ondersteuningsplatform op te richten voor de O&I-contractering, en hiervoor ook beleid te ontwikkelen. Inmiddels is er een beleidsmedewerker aangesteld, staat op de KNMP-website informatie over de O&I-bekostiging en worden vanuit de KNMP regionale apothekersgroepen ondersteund bij de O&I-financiering.

Volgens het KNMP-District Midden is het voor de positie en de kwaliteit van farmaceutische zorg van cruciaal belang dat apothekers volwaardig participeren in O&I.

Mandaat organiseren

Apothekers die gebruik willen maken van O&I adviseert Louwen zich aan te sluiten bij de ‘schaal van organisatie’ van huisartsen, want dat zijn de belangrijkste partners van apothekers. Door het oprichten van bijvoorbeeld een coöperatie creëren apothekers een collectief mandaat, waarmee een organisatie de bevoegdheid heeft om namens haar leden afspraken te maken.

Ook Gerritsen en Palsenbarg adviseren apothekers in de regio's in Midden-Nederland een coöperatie te starten. “Apothekers



Foto 123RF

APOTHEKERSCOÖPERATIES KUNNEN O&I-FINANCIERING
GEBUIKEN OM EXTRA PERSONEEL AAN TE NEMEN.

eis je plek op in de regio, dat is de boodschap die we brengen”, aldus Palsenbarg. “Meer zeggenschap krijgen over de zorgprojecten die plaatsvinden in de regio, daar draait het om.” Maar dat is niet eenvoudig, aangezien apothekers – in vergelijking met huisartsen – tot nu toe weinig hebben geïnvesteerd in een bestuurlijk kader in de regio, benadrukt Palsenbarg. “We zien dat goedwillende apothekers dat nu proberen te veranderen, maar dat kost tijd en het vraagt bestuurlijk inzicht.”

In de afgelopen anderhalf jaar zijn apothekers in Midden-Nederland in actie gekomen: inmiddels is in zeven regio's een coöperatie gestart. Eén daarvan werd vorig jaar op-

Bruins: regio's moeten in beweging komen

In de komende jaren zal de zorgbehoefte blijven groeien door de vergrijzing en de vele thuiswonende kwetsbare ouderen. Om deze zorg te kunnen leveren, is het versterken van de organisatie en de infrastructuur van de eerste lijn een voorwaarde. Dat hebben huisartsen, zorgverzekeraars, in Een en het ministerie van VWS vastgelegd in het Hoofdlijnenakkoord eerste lijn 2014-2017. Minister Bruno Bruins heeft in de VWS-begroting voor 2020 nogmaals benadrukt dat zorg- en hulpverleners, gemeenten, verzekeraars en zorgkantoren samen in de regio moeten vaststellen wat de zorgbehoefte is en die ook slimmer moeten organiseren. Maar volgens Bruins voelen niet alle regio's de urgentie of ontbreekt het aan visie om dit op te pakken. “Het vraagt erom dat partijen in beweging komen; de vrijblijvendheid voorbij.”

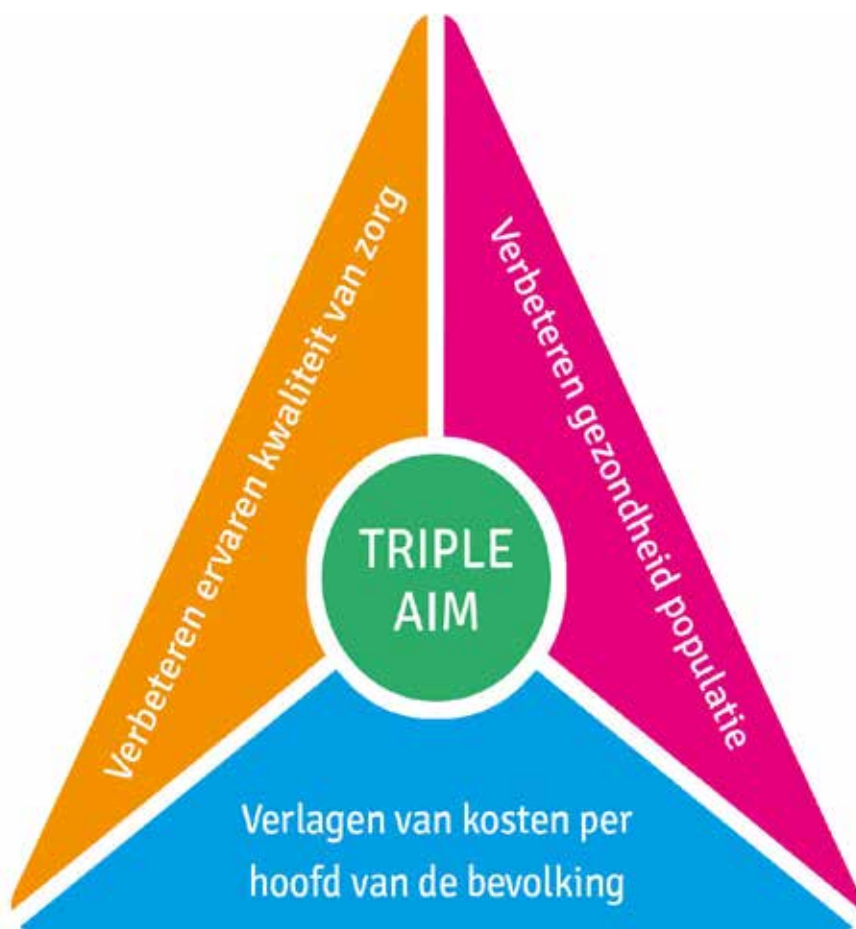
APOTHEKERS HEBBEN WEINIG GEÏNVESTEERD IN BESTUURLIJK KADER IN DE REGIO

gericht in Amersfoort, met 25 aangesloten apotheken, vertelt initiatiefnemer Elien Peterse, eigenaar van Apotheek Hoogland in Amersfoort. “We hebben als apothekers afgesproken dat we geen concurrenten meer zijn van elkaar. Ook conformeren we ons allemaal aan het gezamenlijk opgestelde aanbod farmaceutische zorg.”

De apothekers van deze nieuwe coöperatie zitten inmiddels met huisartsen aan tafel, maar de partijen moeten nog wel aan elkaar wennen, benadrukt Peterse. “Therapie-inhoudelijk zijn we het snel eens met elkaar, maar zodra het gaat over tarieven en vergoedingen, steekt het domein denken weer de kop op.”

Volgens Gerritsen is het de uitdaging voor een apothekerscoöperatie om snel een aantrekkelijk voorstel te ontwikkelen om de

HET IDEE OM DE ZORG IN DE REGIO BETER OP ELKAAR AF TE STEMMEN EN ZODOENDE KOSTEN TE BESPAREN IS MEDE GEBASEERD OP DE TRIPLE AIM-FILOSOFIE.



farmaceutische zorg te verbeteren. “Met het mandaat van alle deelnemende apotheken kan de coöperatie vervolgens in een gesprek met huisartsen aangeven ‘dit is het plan en alle apotheken doen mee’.”

Huisartsencoöperaties en -zorggroepen zijn over het algemeen goed georganiseerd en hebben ook vaak medewerkers in dienst om te onderhandelen met zorgverzekeraars. Ook beschikken ze over regiokantoren voor ketenzorg, aldus Gerritsen. “Apothekerscoöperaties kunnen O&I-gelden bijvoorbeeld ook gebruiken om extra personeel aan te nemen, dat de belangen in de regio kan vertegenwoordigen voor apothekers.”

Multidisciplinair

De meest ideale situatie is dat de apothekerscoöperatie deelneemt aan een multidisciplinaire regio-organisatie. “Dan zit je aan de tafel waar de contracten ook daadwerkelijk worden afgesloten”, aldus Gerritsen.

In Utrecht zijn apothekers onderdeel van een grote multidisciplinaire zorgorganisatie die zorg gaat leveren aan in totaal 325.000 burgers in Utrecht. In deze stad worden in totaal elf samenwerkingsverbanden in de eerste lijn – in het kader van O&I – omgevormd tot één grote zorgorganisatie, vertelt apotheker Clasineke Groenendijk van Apotheek Boswijk in Utrecht-Centrum. “We zijn nog in onderhandeling over de farmaceutische zorg, maar we willen bijvoorbeeld bij COPD afleveren volgens het regionaal formulier, zodat we geen last hebben van het preferentiebeleid.”

De Utrechtse apothekers zijn samen met de huisartsen en de fysiotherapeuten een aparte multidisciplinaire bv voor O&I aan het oprichten, waarvan de monodisciplinaire apothekerscoöperatie, de monodisciplinaire huisartsencoöperatie en de monodisciplinaire coöperatie van fysiotherapeuten de aandeelhouders zijn. De verhouding van de aandelen is nog niet vastgesteld. “We zien nu een verschuiving van monodisciplinair – alleen huisartsen – naar multidisciplinair, waarbij wij als apothekers nu eindelijk op bestuurlijk niveau op de hoogte zijn en ook onderwerpen kunnen agenderen. Terwijl we in het verleden altijd pas aan het eind van de keten erachter kwamen dat er iets aan de hand was”, aldus Groenendijk, die regelmatig

samen met huisartsen naar contractbesprekingen bij zorgverzekeraars gaat.

Regionale financiering

Het zijn nog voorspellingen, maar volgens Gerritsen is het aannemelijk dat op termijn een deel van de extramurale farmaceutische zorg regionaal gefinancierd gaat worden. Ook Louwen ziet die ontwikkeling, maar hij verwacht dat dit nog minimaal vijf jaar gaat duren. “Voor de non-concurrentiële aspecten van de farmacie, zoals kwaliteit en organisatie, zou dat een grote verbetering zijn. Apothekers hebben namelijk veel last van het feit dat elke zorgverzekeraar een eigen kwaliteitsbeleid heeft.”

De financiële nood in de apotheek is hoog, aldus Louwen, waardoor er geen ruimte is voor collectieve verbeteringen aan zorg, ict en samenwerking. Het zou daarom wenselijk zijn als de KNMP – net als de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV) – met VWS en de zorgverzekeraars een hoofdlijnenakkoord sluit. Ook apothekers moeten extra middelen krijgen om de infrastructuur van de farmaceutische zorg verder te professionaliseren, inclusief een bestuurlijk kader, benadrukt



Foto: Jeroen Jumelet

CLASINEKE GROENENDIJK: “UTRECHTSE APOTHEKERS, HUISARTSEN EN FYSIOTHERAPEUTEN ZIJN SAMEN EEN APARTE MULTIDISCIPLINAIRE BV VOOR O&I AAN HET OPRICHTEN.”

Louwen. “Mijn oproep aan VWS en de zorgverzekeraars is: geef apothekers een deel van de miljoenen die zorgverzekeraars elk jaar minder uitgeven aan extramurale geneesmiddelen dan VWS begroot.” ■

Wijk- en regiomanagement: financiering apothekers

Voor de financiering van een betere organisatie en infrastructuur van de eerste lijn zijn begin 2018 vier nieuwe betaaltitels ingevoerd door de Nederlandse Zorgautoriteit: wijkmanagement, regiomanagement, ketenzorg en praktijkmanagement. Naar verwachting zijn met name ‘wijkmanagement’ en ‘regiomanagement’ van toepassing voor apothekers.

Voor de vier betaaltitels, die de geïntegreerde eerstelijnszorg (GEZ)- en de ketenzorg-betaaltitels vervangen, gelden vrije tarieven en is een contract met een zorgverzekeraar een vereiste.

Zorgaanbieders en zorgverzekeraars kunnen met de betaaltitels afspraken maken op het niveau van een wijk of plattelandsgebied (10.000-20.000 inwoners) en van een regio (100.000-200.000 inwoners). Daarbij gaat het om de financiering van bijvoorbeeld coördinatie, ict, ketenzorg, kwaliteit van zorg en samenwerking met het sociale domein.

Zilveren Kruis heeft als eerste een inkoopbeleid ontwikkeld voor O&I, en inmiddels hebben de meeste zorgverzekeraars dit voorbeeld gevolgd. Zorgverzekeraars maken contractafspraken over O&I met huisartsensamenwerkingsverbanden (monodisciplinair) en multidisciplinaire samenwerkingsverbanden.

De Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) monitort de contractafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders over huisartsenzorg en multidisciplinaire zorg. Volgens de NZa-monitor 2019 leggen de gemaakte O&I-afspraken veelal de nadruk op het versterken van O&I op wijkniveau óf op regioniveau. De NZa beveelt aan om in de O&I-contractering oog te houden voor de balans tussen beide vormen van ondersteuning, omdat ze gezamenlijk nodig zijn.

**WE HEBBEN
ALS APOTHE-
KERS AFGE-
SPROKEN DAT
WE GEEN CON-
CURRENTEN
MEER ZIJN**

Stotteren als bijwerking bij gebruik methylfenidaat

Methylfenidaat wordt in verband gebracht met het ontstaan of verergeren van motorische en verbale tics. Het ontstaan of verergeren van stotteren wordt echter niet specifiek beschreven. Bijwerkingencentrum Lareb ontving tot dusver drie meldingen over stotteren en in de databank van de Wereldgezondheidsorganisatie zijn 46 meldingen te vinden, wat statistisch gezien 'disproportioneel' is.

14 Auteurs **Corine Ekhart**
en **Florence van Hunsel**

Methylfenidaat is een indirect werkend sympathicomimeticum met een stimulerende werking op het centrale zenuwstelsel. De farmacologische eigenschappen lijken op die van de amfetaminen. Methylfenidaat wordt gebruikt bij de behandeling van *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder, adolescenten

en volwassenen die in de kindertijd al ADHD hadden en narcolepsie [1]. Meta-analyses van epidemiologisch onderzoek naar ADHD laten zien dat 2-7% van alle jeugdigen ADHD heeft [2].

Methylfenidaat wordt in verband gebracht met het ontstaan of verergeren van motorische en verbale tics. Dit wordt ook vermeld in de officiële productinformatie (SmPC) [3]. Het ontstaan of verergeren van stotteren wordt echter niet specifiek beschreven.

Stotteren is een welbekende aandoening die vaak voorkomt. Wereldwijd zijn er zo'n 60 miljoen personen die stotteren. In Nederland hebben 170.000 mensen hiervan last. De incidentie van stotteren is ongeveer 8% en betreft dan meestal kinderen tussen de 2 en 7 jaar. Een groot aantal herstelt spontaan [4]. De meest voorkomende vorm is ontwikkelingsstotteren. Dit ontstaat in de vroege kinderjaren. Andere vormen zijn neurogeen, psychogeen, farmacogeen en gesimuleerd stotteren, die meestal op latere leeftijd ontstaan [4].

Meldingen bij Lareb

Bijwerkingencentrum Lareb heeft drie meldingen ontvangen van stotteren bij gebruik van methylfenidaat. Een 16-jarig meisje werd behandeld met methylfenidaat (eenmaal daags 36 mg) voor ADHD en kreeg drie maanden na de start last van stotteren. Ze stopte met het middel en herstelde. Een andere casus betreft een jongen van

Stotteren kent uiteenlopende oorzaken

Naast methylfenidaat zijn diverse andere geneesmiddelen in de literatuur geassocieerd met stotteren, zoals verschillende antipsychotica en antidepressiva, maar ook anti-epileptica, theofylline en benzodiazepines. Verschillende neurotransmittersystemen lijken hierbij betrokken, zoals cholinerge, dopaminerge, noradrenerge en serotonerge. Door verstoring van het evenwicht in deze neurotransmittersystemen zou stotteren kunnen ontstaan [12].

Onderzoek laat ook een mogelijke relatie zien tussen stotteren en ADHD. Kinderen die stotteren hebben een verhoogde kans op ADHD (*odds ratio* = 3,1, 95%-BI 2,6-3,7). Dit zou kunnen samenhangen met een verhoogde aanwezigheid van bepaalde eigenschappen bij deze kinderen, zoals moeite met concentreren en hyperactiviteit/impulsiviteit [13].

Methylfenidaat verhoogt de dopaminerge en in mindere mate de noradrenerge neurotransmissie door blokkade van dopamine en noradrenaline transporters [14]. Trenque et al. [5] geven aan dat stotteren van een patiënt met ADHD, die wordt behandeld met methylfenidaat, zou kunnen ontstaan door het verhogen van de dopamine-activiteit in de hersenen door methylfenidaat.

Hoewel stotteren ook andere oorzaken kan hebben, lijkt er op basis van (wereldwijde) meldingen en literatuur een mogelijk verband te bestaan tussen start of dosisverhoging van methylfenidaat en het ontstaan van stotteren.

8 jaar die begon te stotteren na een dosisverhoging van tweemaal daags 2,5 mg naar tweemaal daags 5 mg. Na dosisverlaging ging het beter. Echter, zodra de dosering werd opgehoogd naar tweemaal daags 5 mg begon het stotteren weer. Daarom stapte hij over op dexamfetamine. Of het stotteren nu over is, is niet bekend.

De laatste casus betrof een vrouw van 19 jaar die vanwege een concentratiestoornis behandeld werd met methylfenidaat (tweemaal daags 10 mg). Na drie jaar begon zij opeens te stotteren. Bij voortgezet gebruik bleef zij hiervan last houden.

Disproportioneel

Een recente studie uit 2019 onderzocht de relatie tussen het gebruik van methylfenidaat en stotteren in de wereldwijde bijwerkingendatabank van de World Health Organisation (WHO). In deze databank waren 46 meldingen van stotteren bij gebruik van methylfenidaat aanwezig, wat statistisch 'disproportioneel' is (*reporting odds ratio* = 7,4, 95%-BI 5,4-9,8). De leeftijd van de patiënten in deze meldingen was gemiddeld 13,5 jaar (standaarddeviatie $\pm$ 13,1 jaar) en de meerderheid was man (72%). Bij meldingen waar de uitkomst van de bijwerking vermeld was, trad bij staken of dosisvermindering een verbetering van het stotteren op [5].

Ook diverse andere publicaties beschrijven dit fenomeen. Alpaslan et al. [6] beschrijven een 7-jarige jongen die tien dagen na het starten van methylfenidaat begon te stotteren. Een week na staken herstelde hij weer. Aangezien de ADHD-symptomen terugkwamen, begon hij met atomoxetine. Hierbij trad het stotteren niet op.

Een andere casus betrof een 3-jarig meisje waarbij enkele dagen na start van methylfenidaat stotteren ontstond. Dit verdween na staken, maar kwam terug toen een ander stimulantium, pemoline, werd gestart [7]. Copur et al. [8] beschrijven ook een 7-jarige jongen die de dag na start van methylfenidaat last kreeg van stotteren. Na staken herstelde hij, maar omdat de ADHD-symptomen terugkwamen is hij toch weer met methylfenidaat begonnen, waarop het stotteren ook weer terugkwam. Na vier maanden is de methylfenidaat uiteindelijk toch maar helemaal gestopt omdat het stotteren steeds erger



Foto Cindy Reinders

METHYLFENIDAAT IS EEN INDIRECT WERKEND SYMPATHICOMIMETICUM MET EEN STIMULERENDE WERKING OP HET CENTRALE ZENUWSTELSEL.

werd. Tien dagen na staken was het helemaal verdwenen.

In een studie naar bijwerkingen van methylfenidaat bij 71 kinderen met ADHD trad stotteren bij vier kinderen op (5,6%, 95%-BI 2,2%-13,6%) [9]. Echter, de studie van Devroey et al. [10] uit 2012 laat een tegenstrijdig resultaat zien. In een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie naar de effecten van methylfenidaat op de cognitie van gezonde jonge volwassenen was een 18-jarige patiënt geïncludeerd die sinds zijn jeugd last had van stotteren. Bij gebruik van 20 mg methylfenidaat merkte hij dat het stotteren verdween.

Om dit verder te onderzoeken startten zij een gerandomiseerde dubbelblinde *cross over*-studie waarin vijftien gezonde volwassen mannen die stotteren werden geïncludeerd. Bij gebruik van methylfenidaat zagen zij een statistisch significante verbetering vergeleken met placebo. Echter, in deze studie waren patiënten met ADHD geëxcludeerd [11]. ■

Corine Ekhart, apotheker, en Florence van Hunsel, apotheker-epidemioloog, zijn beiden werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

**BIJ DOSIS-
VERMINDERING
OF STAKEN
VAN METHYL-
FENIDAAT
TRAD VER-
BETERING OP**

Omzetting naar ander spécialité zorgt voor ontregeling patiënt



Een patiënt met ernstige recidiverende depressies werd, na bijna alle antidepressiva te hebben geprobeerd, in 2013 met succes ingesteld op de MAO-remmer tranylcypromine (Parnate) 60 mg per dag. Vanaf september 2016 was Parnate niet meer beschikbaar in Nederland en kreeg deze patiënt Tracydal, waarna zij geleidelijk achteruitging. Pas nadat Parnate werd geïmporteerd kon de therapie succesvol worden voortgezet.

16

Pharm weekbl 10 januari 2020;155-1/2

Auteurs **Johanna Kramer-Abma, Aida van de Poel, Anko Eissens** en **Daan Touw**

Een 72-jarige vrouw is sinds 2011 behandeld voor ernstige recidiverende depressies. Voor deze indicatie – en bijkomende symptomen – kreeg mevrouw achtereenvolgens: paroxetine, citalopram, escitalopram, mirtazapine, oxa-zepam, temazepam, lorazepam, nortriptyline, lithium, quetiapine, olanzapine, clozapine en duloxetine. Geen van deze geneesmiddelen leek echter alleen en/of in combinatie effectief.

Hierop werd gestart met twaalf sessies Electro Convulsieve Therapie (ECT), waarna nog eens zestien sessies volgden. Hoewel er wel effect was, was dit slechts van korte duur. Begin 2013 is een *second opinion* gevraagd bij de afdeling psychiatrie van het UMC Groningen. Bij opname in het UMCG gebruikte mevrouw de volgende combinatie aan geneesmiddelen: clomipramine 150 mg + clozapine 200 mg + temazepam 10 mg + promethazine zo nodig.

Het ingezette beleid in het UMCG bestond uit liothyronine (T3)-suppletie, systeemgesprekken, psychotherapeutische interventies en het afbouwen van clozapine en clomipramine. Mevrouw werd vervolgens ingesteld op tranylcypromine (Parnate) 60 mg per dag. Hierop liet zij een duidelijke verbetering zien. In 2015 was mevrouw volledig ambulant en kon de tranylcypromine worden afgebouwd tot 20 mg eenmaal daags: zij bleef hierna goed functioneren.

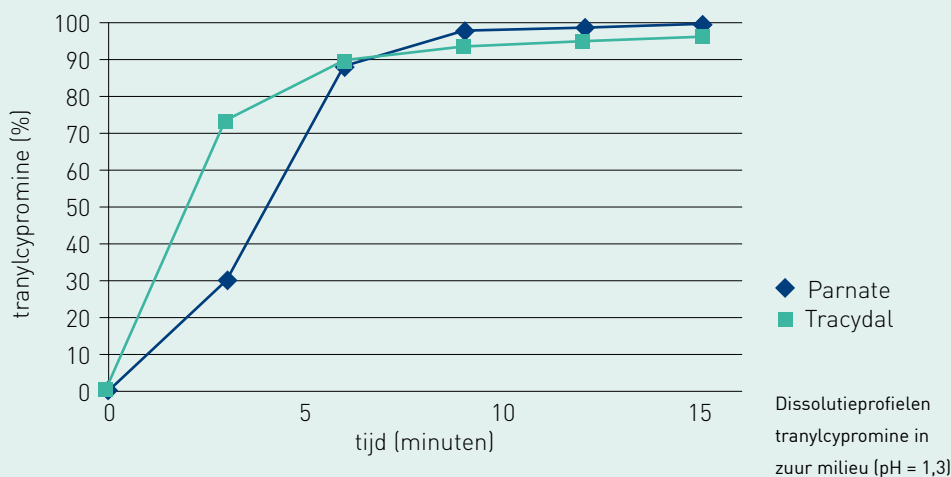
Vanaf september 2016 is het spécialité Parnate niet meer in Nederland op de markt en is het vervangen door het spécialité Tracydal. Door deze omzetting destabiliseerde mevrouw. Zij kampte met toegenomen angstklachten en ontwikkelde ook lichamelijke klachten die niet somatisch verklaard konden worden. Verhoging van de dosis Tracydal had geen effect. In 2018 volgde een opname op de crisisafdeling van de afdeling psychiatrie. De opname-indicatie luidde: 'Na de switch van Parnate naar Tracydal gaat het slechter met patiënte, waarbij zij aangeeft zich moe, akelig en naar te voelen'. Tracydal werd afgebouwd en mevrouw werd ingesteld op een andere MAO-remmer, namelijk fenelzine. Toen zij vervolgens catatonisch werd, is de fenelzine afgebouwd. Omdat de patiënt zo ernstig achteruitging dat haar leven in gevaar kwam, werd de apotheker geconsulteerd met de vraag of het mogelijk was weer aan Parnate te komen. Hierop is met spoed én succes een importvergunning voor het middel aangevraagd bij de Inspectie voor Volksgezondheid en Jeugd.

Halverwege januari 2019 is de patiënt opnieuw ingesteld op Parnate. In eerste instantie was zij sceptisch, maar sinds eind februari leek het toch beter te gaan. Deze trend zette door, waardoor mevrouw binnen twee maanden kon worden ontslagen.

In samenwerking met de Rijksuniversiteit

**MET SPOED ÉN
SUCCES IS
EEN IMPORT-
VERGUNNING
VOOR
PARNATE AAN-
GEVRAAGD**

Parnate en Tracydal: dissolutieprofiel al na 7 minuten vergelijkbaar



Samenstelling Parnate: tranylcypromine, carnaubawas, citroenzuur, natrium croscarmellose, D&C rood No. 7, eetbare zwarte drukinkt, FD&C blauw No. 2, FD&C geel No. 6, gelatine, hydroxy propylmethyl cellulose, lactose, magnesium stearaat, microkristalline cellulose, propyleenglycol 400, gezuiverd water, talk een titaniumdioxide.

Samenstelling Tracydal: tranylcypromine, microkristallijne cellulose, watervrij calciumwaterstoffosfaat, zetmeel, gepregelatineerd, silicium dioxide, talk, Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd, macrogol, ponceau 4R aluminiumlak, titaandioxide, indigokarmijn aluminiumlak.

ZOWEL VAN PARNATE ALS VAN TRACYDAL WERD VAN DRIE TABLETTEN HET DISSOLUTIEPROFIEL BEPAALD IN ZUUR MILIEU. HET ZURE MILIEU HAD ALS DOEL DE DISSOLUTIE IN DE MAAK ZO GOED MOGELIJK NA TE BOOTSEN (LAGE PH DOOR MAAAGZUUR). DE EERSTE VIJF MINUTEN IS EEN VERSCHIL IN DISSOLUTIE WAARNEEMBAAR VAN DE TWEE VERSCHILLENDE TABLETTEN. NA 7 MINUTEN LIJKT HET DISSOLUTIEPROFIEL ECHTER VERGELIJKBAAR.

Groningen, afdeling Farmaceutische Technologie en Biofarmacie is een dissolutieprofiel bepaald van zowel de Parnate- als de Tracydal-tabletten. Hiermee wilden we onderzoeken of het verschil in respons op Parnate en Tracydal farmacokinetisch te verklaren is (zie figuur). Op basis van de dissolutieprofielen bleek dat de Parnate-tabletten iets sneller het geneesmiddel afgeven dan de Tracydal-tabletten. Na tien minuten bleek echter dat beide tabletten de volledige hoeveelheid geneesmiddel hadden afgegeven. Het is onwaarschijnlijk dat het kleine verschil in dissolutieprofiel tot een klinisch relevant verschil zou kunnen leiden.

Klinisch relevant

Het effect van de omzetting is echter klinisch wel relevant. Mevrouw is van goed functioneren naar volledige ontregeling (en opname op de crisisafdeling) gegaan en vervolgens weer terug naar goed functioneren. Kan het nocebo-effect hierbij een rol hebben gespeeld? De psychiater heeft bij het opnieuw instellen van de Parnate aan mevrouw duidelijk kenbaar gemaakt dat zij teruggezet zou worden op het middel (en merk) waarop ze jarenlang goed had gefunctioneerd. Ze heeft hierbij de patiënt geholpen (opnieuw)

vertrouwen te krijgen in de therapie door aan te geven dat ze na terugzetting weer beter zou worden. Mevrouw bestreed dit aanvankelijk, zei dat het “te laat” was en dacht dat ze zou komen te overlijden. Toch trad in relatief korte tijd de gewenste verbetering in haar situatie op.

Wat deze casus laat zien is dat de wisseling van merk van tranylcypromine grote, klinisch-relevante gevolgen kan hebben, ook al kunnen we farmaceutisch-technisch en farmacologisch niet direct verklaren waarom mevrouw goed functioneert op Parnate en ontregeld raakt op Tracydal. ■

Johanna Kramer-Abma was tijdens de casus apotheker in het UMC Groningen op de afdeling Klinische Dienstverlening en Assortimentsbeheer en heeft de importaanvraag voor Parnate in behandeling genomen. Aida van de Poel is hier psychiater en was gedurende de opname van mevrouw haar hoofdbehandelaar. Anko Eissens is als analist actief binnen de vakgroep Farmaceutische Technologie en Biofarmacie van de Rijksuniversiteit Groningen (RUG); hij heeft de dissolutieprofielen van de twee verschillende soorten tabletten bepaald. Daan Touw is als ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog/toxicoloog werkzaam binnen de afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie van het UMC Groningen en de afdeling Farmaceutische analyse van de RUG.

**PATIËNT GING
VAN VOL-
LEDIGE ONT-
REGELING
TERUG NAAR
GOED FUNCTIO-
NEREN**

Erasmus MC test onbemand vliegtuigje om verkeersdrukte te omzeilen

Speedbestelling per drone

Er zijn nog veel hobbels te nemen, maar als het aan poliklinisch apotheker Jan-Dietert Brugma ligt, zal de medische drone straks een belangrijke rol spelen bij de bezorging van speedmedicatie. “In Antwerpen, Zwitserland en Parijs vliegen ze al, zij het voor kortere afstanden.”

Auteur **Annemiek Veelenturf**

Onlangs nog maakte poliklinisch apotheker van het Erasmus MC Jan-Dietert Brugma mee hoezeer de avondspits zijn farmaceutische zorg in de weg kan zitten. Voor een patiënt, die na een ziekenhuisbehandeling thuis herstelde, wijzigde de dosering antibioticum dat hij via een infuus kreeg. In allerijl moest een nieuwe zak worden bezorgd.

“We kregen het bericht op vrijdagmiddag, dat is helaas vaker het geval”, vertelt Brugma. “Toen de auto hier vertrok, was de verpleegkundige al bij de patiënt thuis om het infuus direct te kunnen aanbrengen. Zij heeft lang moeten wachten, omdat de bezorgauto vast zat in de file en er bijna drie uur over heeft gedaan.”

Het is een problematiek die alleen maar groter zal worden, omdat ziekenhuiszorg zich

JAN-DIETERT BRUGMA. “WE DENKEN DAT WE DE ZORG MET EEN MEDISCHE DRONE WEER EEN STUKJE BETER KUNNEN MAKEN.”

steeds meer verplaatst naar de patiënt thuis. Dáár moet bloed worden afgenomen en speedmedicatie bezorgd. “Bedenk daarbij dat het Erasmus MC een groot gebied bedient: tot in Zeeland, Noord-West Brabant en richting Gouda en Den Haag, gebieden waar de verkeersdrukte dramatisch is.”

Geluidsarm

Het antwoord op alle oponthoud is hopelijk de medische drone: een geluidsarm vliegobject met een spanwijdte van tweeënhalve meter, aangestuurd door een piloot op de grond. “In Antwerpen, Zwitserland en Parijs vliegen ze al, zij het voor kortere afstanden”, vertelt Brugma. Voordat Rotterdam zover is, moet de drone door een testfase die zo’n drie jaar in beslag zal nemen. Toestemming vooraf is vereist van de Inspectie Leefomgeving en Transport, waarna oefenvluchten volgen op achtereenvolgens een vliegbasis, boven dunbevolkt gebied en een grote stad.

Wat precies de toegevoegde waarde zal zijn, moet worden uitgezocht. “Aan giswerk hebben we niks”, zegt Brugma. “Er zijn veel hobbels te nemen, bijvoorbeeld omdat de medische drone zal vliegen *beyond visual line of sight*, dus zonder dat de piloot de drone in het zicht heeft. En het logistieke proces zal goed moeten worden ingericht.”

Betere zorg

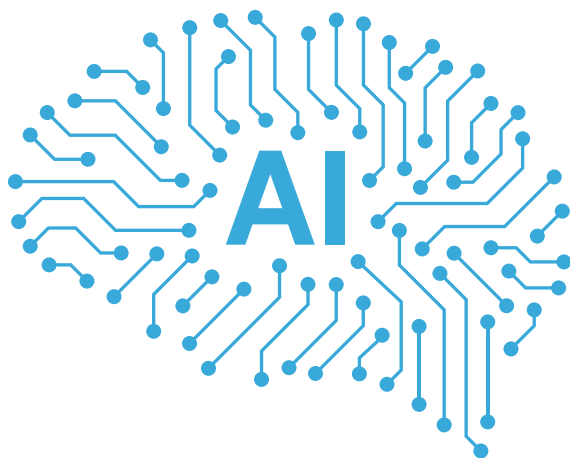
Een toekomstbeeld van de witte Erasmus MC-toren omringd door hordes drones, gaat de poliklinisch apotheker veel te ver. “We zullen sporadisch gaan vliegen; alleen als echt speed is vereist. Een medische drone is geen speeltje; we denken er de zorg een stukje beter mee te kunnen maken.” ■

EEN GELUIDS-
ARM Vlieg-
OBJECT MET
EEN SPAN-
WIJDTE VAN
TWEËNHALVE
METER



Foto: Marieke de Lorijn

ARTIFICIËLE INTELLIGENTIE IN DE FARMACIEPRAKTIJK: MENS EN MACHINE



Hoe is Artificiële Intelligentie (AI) als beslissingsondersteunende technologie nu en in de toekomst van invloed op de beroepsuitoefening van apothekers? Deze vraag wordt beantwoord tijdens het symposium van de SIG Ethiek en filosofie van de farmacie.

Zaterdag 8 februari 9.30-13.00 uur

Het toepassen van AI als optimalisering van de begeleiding van geneesmiddelgebruik en van het gebruik van technologie bij gezondheidsbevordering staat centraal tijdens dit symposium bij het ISVW in Leusden.

**MEER INFORMATIE EN AANMELDEN
VIA KNMP.NL/SYMPOSIUM-AI**



Rijksoverheid

Draag jij bij aan passend toezicht op de kwaliteit en veiligheid van onze geneesmiddelen?

We kunnen er in Nederland op vertrouwen dat geneesmiddelen beschikbaar, veilig en van de juiste kwaliteit zijn. Altijd, overal en voor iedereen. Dat willen we zo houden, ook voor volgende generaties. Daarom bewaakt en bevordert de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd de kwaliteit en veiligheid van de productie en distributie van geneesmiddelen en werkzame stoffen. Dat doen wij voor alle burgers in Nederland en de rest van Europa.

Wij zoeken collega's voor de onderstaande functies in Utrecht:

Senior inspecteur GMP/GDP

Info www.werkenvoornederland.nl/vwsi190075

Senior inspecteur Good Manufacturing Practices

Info www.werkenvoornederland.nl/vwsi190074

Waarom werken bij de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd?

Met zo'n 750 collega's werk je aan betere gezondheidszorg en jeugdhulp. De samenleving en ons werkveld zijn altijd in beweging. Daarom vinden we het belangrijk om met jou in gesprek te gaan. Hoe wil jij bijdragen aan het toezicht? Wat kan er beter of efficiënter? Je krijgt ruimte voor persoonlijke groei en reflectie en we investeren in je ontwikkeling. Zo krijg je de kans om diverse inspecteursopleidingen te volgen.

www.werkenvoornederland.nl

Werken voor **Nederland**

HET LAATSTE NIEUWS OVER DE **TEKORTEN?**

LEES EN VOLG HET DOSSIER OVER DE GENEESMIDDELENTEKORTEN



[KNMP.NL/DOSSIERS](https://knmp.nl/dossiers)

KIJK OOK OP KNMP.NL NAAR ANDERE DOSSIERS:

- Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)
- Regeldruk farmacie
- Falsified Medicines Directive
- Medicijnafval
- Valsartan
- Ranitidine

Verhoogd risico op een methotrexaatintoxicatie op oudere leeftijd

Laure J.M.J. Vorstenbosch ^{a*}, Marieke Kerskes ^b en Michiel W.H. van Beek ^c

^a Coassistent Geriatrie, Catherina Ziekenhuis, Eindhoven.

^b Ziekenhuisapotheker, Catherina Ziekenhuis, Eindhoven.

^c Klinisch geriater/klinisch farmacoloog, Catherina Ziekenhuis, Eindhoven.

* Correspondentie: laure_vorstenbosch@live.nl. Thans: ANIOS (kinder-)intensive care.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Vorstenbosch LJM, Kerskes M, van Beek MWH. Verhoogd risico op een methotrexaatintoxicatie op oudere leeftijd. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1714.

Kernpunten

- Een atypische klachtenpresentatie bij een oudere patiënt die een lage dosering methotrexaat gebruikt dient een alarmbel te zijn voor een mogelijke MTX-intoxicatie.
- Oudere patiënten zijn kwetsbaarder voor het ontwikkelen van een MTX-intoxicatie ten gevolg van farmacokinetische factoren.
- Bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) is er een verhoogd risico op het optreden van een MTX-intoxicatie. Controle van de methotrexaatspiegel bij bekende nierfunctiestoornis dient dan ook overwogen te worden.
- Voor verder begrip van het optreden van bijwerkingen bij gebruik van een lage dosering MTX dient verder onderzoek naar farmacokinetische en farmacogenetische factoren plaats te vinden.

Inleiding

Een lage dosering methotrexaat (MTX) wordt sinds ruim twee decennia vaker toegepast in de behandeling van reumatoïde artritis en psoriasis [1,2]. Ook bij ouderen is dit een veel gebruikte therapie. Het grootste risico bij MTX-gebruik is het ontwikkelen van toxiciteit met daarbij behorende bijwerkingen en uiteindelijk mortaliteit. Oudere patiënten presenteren klachten vaker atypisch, zo ook bij een MTX-intoxicatie. Bij MTX-gebruik is het dan ook zaak om bij klachten te denken aan een overdosering. In dit artikel beschrijven wij een patiënt met een atypische klachtenpresentatie ten gevolge van een MTX-intoxicatie.

ABSTRACT

Increased risk of methotrexate intoxication in the elderly

INTRODUCTION

Over two decades, low dose methotrexate (MTX) has been used as a therapy for rheumatoid arthritis and psoriasis [1,2]. The biggest risk of MTX therapy is the development of toxicity with associated side effects and ultimately mortality. Low dose methotrexate use in elderly patients more often leads to MTX intoxication with serious consequences. For atypical complaints in frail older people using methotrexate, the MTX intoxication should be in the differential diagnosis. In this article we describe a patient presenting with atypical complaints as a result of an MTX intoxication.

DESCRIPTION

A 76-year-old female presents with severe dyspnea, during rehabilitation therapy of a recently experienced stroke. She has heart failure NYHA class II and rheumatoid arthritis. She is treated with a low dose schedule of methotrexate, 10 mg per week combined with folic acid 5 mg three times per week and hydroxychloroquine (Plaquenil) 200 mg once daily. Additional laboratory tests show abnormal values including increased liver values, impaired renal function and bone marrow suppression. Because of known MTX use in combination with the laboratory abnormalities found with unclear underlying cause, an MTX blood level is determined. This appears to be largely increased. Calcium folinate is started intravenously, despite improving blood results the patient does not improve and a palliative policy is followed.

DISCUSSION

For atypical complaints in frail older people using methotrexate, the MTX intoxication should be in the differential diagnosis. Measuring methotrexate levels is unusual in Dutch rheumatology, partly due to the short half-life of MTX. Literature study shows several cases in which inadequate intake of MTX – as well as adequate intake – leads to an MTX intoxication. Decreased kidney function leads to an increased risk of MTX intoxication. Therefore it is, especially in elderly patients with MTX therapy, advisable to frequently check renal function. Dose adjustment should be made in case of impaired renal function and measurement of MTX levels should be considered. Elderly presenting atypical complaints is a common sight. Doctors should ensure that MTX therapy is adequately followed and MTX intoxication must be in the differential diagnosis in elderly with atypical complaint presentation.

CONCLUSION

The risk of developing MTX intoxication in frail elderly is increased despite prescription MTX use. In this category of patients, this often leads to an atypical complaint presentation. For atypical complaints in frail older people using methotrexate, the MTX intoxication should be in the differential diagnosis. Especially with a reduced kidney function, the risk of an MTX-intoxication is higher. In addition, with MTX use the dose regime and actual intake must be extensively requested to prevent fatal consequences.

Casusbeschrijving

Patiënt R, een 76-jarige dame, werd door de revalidatie-kliniek ingestuurd op de spoedeisende hulp van het Catherina Ziekenhuis voor de afdeling geriatrie in verband met kortademigheid bij verdenking pneumonie gecombineerd met decompensatio cordis (hartfalen) en dehydratie. Patiënt verbleef in de revalidatiekliniek na een recent doorgemaakt ischemisch cerebrovasculair accident (CVA). Verder heeft zij in haar voorgeschiedenis hartfalen New York Heart Association klasse II op basis van een idiopathische cardiomyopathie *de novo* met een linker ventrikel ejectiefraction van 33% en een matige mitralisklepinsufficiëntie, normocytaire anemie, reumatoïde artritis en hypothyreoïdie. Patiënt gebruikt spironolacton 25 mg 1dd, paracetamol 1000 mg 3dd, furosemide 40 mg 1dd, methotrexaat 10 mg eenmaal per week, foliumzuur 5 mg driemaal per week, hydroxychloroquine (Plaquenil) 200 mg 1dd, levothyroxine 100 mcg 1dd, clopidogrel 75 mg 1dd, pantoprazol 40 mg 1dd, Movicolon 1dd zo nodig.

Patiënt vertelt dat de revalidatie langzaam verloopt, daarbij heeft ze nu al langere tijd last van kortademigheid welke in ernst toeneemt. Er is sprake van orthopneu, dyspnoe d'effort, nycturie, oedeem in de benen en forse vermoeidheidsklachten. Patiënt is aan bed/stoel gebonden, ze kan niet zelfstandig staan of lopen en is zorgafhankelijk. Zij is sinds het CVA flink afgevallen en heeft sinds twee dagen groenkleurige diarree.

Bij lichamelijk onderzoek zien we een cachexisch, matig zieke dame met dyspneu een tachypneu. Ze heeft een saturatie van 99% zonder zuurstof. Over de longen wordt vesiculair ademgeruis over alle longvelden gehoord met bilateraal crepitaties, links meer dan rechts. De bloeddruk is liggend 99/65 mmHg met een irregulaire pols van 76 slagen per minuut. Onderzoek van het abdomen laat, behoudens spaarzame peristaltiek en vooral een opvallend ingevallen buik, geen bijzonderheden zien. Haar gewicht is 44 kg en ze heeft een geelgraauwe huidskleur. Haar temperatuur is 35,8 graden. Bij neurologisch onderzoek valt het pre-existente beeld na CVA op met verminderde kracht van de rechterarm en beide benen met verminderde tonus, sensibiliteit en spieratrofie.

Tabel 1 Aanvullend labonderzoek – patiënt R

Bepaling	Patiënt R	Referentiewaarde *
Hb	6,7	7,5-10 mmol/L
Ht	0,32	0,35-0,45 L/L
MCV	96	80-100 fl
trombocyten	39	150-400 * 10 ⁹ /L
leukocyten	10,6	4-10 * 10 ⁹ /L
neutrofielen	9,6	2-7,2 * 10 ⁹ /L
eusinoïfielen	0	0-0,5 * 10 ⁹ /L
basoïfielen	0,01	0-0,15 * 10 ⁹ /L
lymfocyten	0,59	1-4 * 10 ⁹ /L
monocyten	0,3	0,15-0,9 * 10 ⁹ /L
CRP	110	< 10 mg/L
glucose (niet nuchter)	6,9	< 11 mmol/L
ASAT	94	< 45 U/L
ALAT	160	< 50 U/L
bilirubine (totaal)	83	< 17 µmol/L
bilirubine (geconjugeerd)	52	< 5 µmol/L
alkalisch fosfatase	176	< 125 U/L
gamma GT	214	< 35 U/L
lipase	65	20-180 U/L
albumine	35	35-55 g/L
LD	529	135-225 U/L
CK	332	< 170 U/L
CK-MB	57	< 5 ng/mL
troponine-T	77	< 10 ng/L
NT-proBNP	3900	< 35 pmol/L
creatinine	218	45-80 µmol/L
eGFR (MDRD)	19	> 90 mL/min
ureum	32	2,5-6,4 mmol/L
natrium	135	135-145 mmol/L
kalium	4,4	3,5-5 mmol/L
chloride	97	96-107 mmol/L
calcium	2,19	2,1-2,55 mmol/L
INR	2,6	0,9-1,1 (streef na CVA: 2,5-3,5)
protrombinetijd	36,6	11-14 sec
vitamine B12	710	130-700 pmol/L
folaat	> 45	> 5,9 nmol/L
vitamine B1	139	60-120 nmol/L
TSH	2	0,5-3,9 mU/L
fT4	14	9-24 pmol/L

* Referentiewaarden klinische chemie afkomstig uit het Farmacotherapeutisch Kompas.

Laboratoriumonderzoek liet de volgende bevindingen zien (belangrijkste uitkomsten met referentiewaarden tussen haakjes; tabel 1): CRP = 110 mg/mL (< 10), ASAT = 94 U/L (< 45), ALAT = 160 U/L (< 50), bilirubine totaal = 83 µmol/L (< 17), alkalisch fosfatase = 176 U/L

Tabel 2 Methotrexaatspiegels – patiënt R

Dag van opname **Methotrexaatspiegels**
(referentie: < 0,1 µmol/L) *

2	0,421
3	0,219
6	< 0,05

* Referentiewaarden klinische chemie afkomstig uit het Farmacotherapeutisch Kompas.

(< 125), gamma-GT = 214 U/L (< 35), LD = 529 U/L (135-225), CK = 332 U/L (< 170), NT-proBNP = 3900 pmol/L (< 35), troponine-T = 77 ng/L (< 10), eGFR = 19 mL/min (> 90), ureum = 32 mmol/L (2,5-6,4).

Verder aanvullend onderzoek is verricht in de vorm van abdominale echografie, X-thorax (longfoto) en elektrocardiogram. Abdominale echografie laat steatosis hepatis, ascites en een samengevallen galblaas met forse wand zien, waarbij een cholecystitis niet uit te sluiten/aan te tonen is. Op de X-thorax zijn infiltraten aanwezig in de rechter bovenkwab passende bij een pneumonie, daarnaast een sterk vergrote cor en pleuravocht in sinussen

beiderzijds. Het elektrocardiogram laat atriumfibrilleren plus een verlengde QTc-tijd zien.

Patiënt is opgenomen op de afdeling geriatrie en start met antibiotica, cefuroxim 750 mg 2dd intraveneus. Er is niet gestart met vochtafdrijvende therapie gezien de hypotensie. Gezien de wens van patiënt en familie om geen IC/CCU-opname te verrichten werd er besloten geen inotropie te starten. Gezien alle afwijkingen en het klinische beeld wat patiënt liet zien is er een uitgebreide probleemlijst met differentiaaldiagnose opgesteld. Ondanks de niet typische presentatie van een MTX-intoxicatie, wordt er op dag 2 van de opname een MTX-spiegel bepaald gezien de afwijkende leverparameters en beenmergsuppressie. De methotrexaatspiegel bedraagt 0,421 µmol/L, bij orale lage dosering van MTX dient deze < 0,1 µmol/L te zijn 12 uur na inname. In tabel 2 staat het verloop van de MTX-spiegel.

Gezien de toxische MTX-spiegel is er gestopt met de MTX en hydroxychloroquine en gestart met rescue-therapie, folinezuur 77,5 mg 4dd intraveneus. In tabel 3 staat het beleid bij een MTX-intoxicatie. Ondanks verbetering van de labparameters is er sprake van een verslechterde klinische situatie met Cheyne-stokes-ademhaling. Vanwege deze verslechterde kliniek is er op dag 7 van opname besloten tot een palliatief beleid met een levensverwachting van minder dan drie maanden.

Tabel 3 Beleid bij een methotrexaatintoxicatie [3]

Stap	Actie	Voorbeeld	Mechanisme/overweging
1	stopzetten van interacterende comedatie †	• NSAID's • protonpompremiers	interfereert met de renale eliminatie
2	alkaliseren van de urine ‡	NaHCO ₃ 8,4% intraveneus 100 mL per keer, viermaal/24 uur Streef-pH urine > 7 urine pH-meting à driemaal/24 uur	preventie van neerslag van 7-hydroxymethotrexaat
3	folinezuur intraveneus	1200 mg/24 uur continu intraveneus bijstellen op geleide van methotrexaatspiegel	opheffen van de blokkade van het enzym tetrahydrofolaatreductase
4	methotrexaatspiegelbepaling	iedere 24 uur	voor dosisaanpassing van folinezuur en inschatting van ernst van de intoxicatie
5	folinezuurmondspoeling	30 mg per keer viermaal/dag	rescue, voor hoge concentratie in darmmucosa
6	folinezuuroogdruppels	0,03% oplossing, 3 * 2 druppels beiderzijds	rescue, voor hoge concentratie in conjunctiva
7	thymidine-infuus	8 g/m ² /24 uur continu intraveneus bijstellen op geleide van methotrexaatspiegel	opheffen van de blokkade van endogene thymidinesynthese
8	herstel van de nierfunctie	herstel vochtbalans, eventueel nierfunctie vervangende therapie	
9	behandeling bij vermoeden van bacteriële infectie	antibiotica intraveneus	complicatie die veelal optreedt ten gevolge van mucositis en granulopenie
10	overige extra maatregelen	op geleide van het klinische beeld	

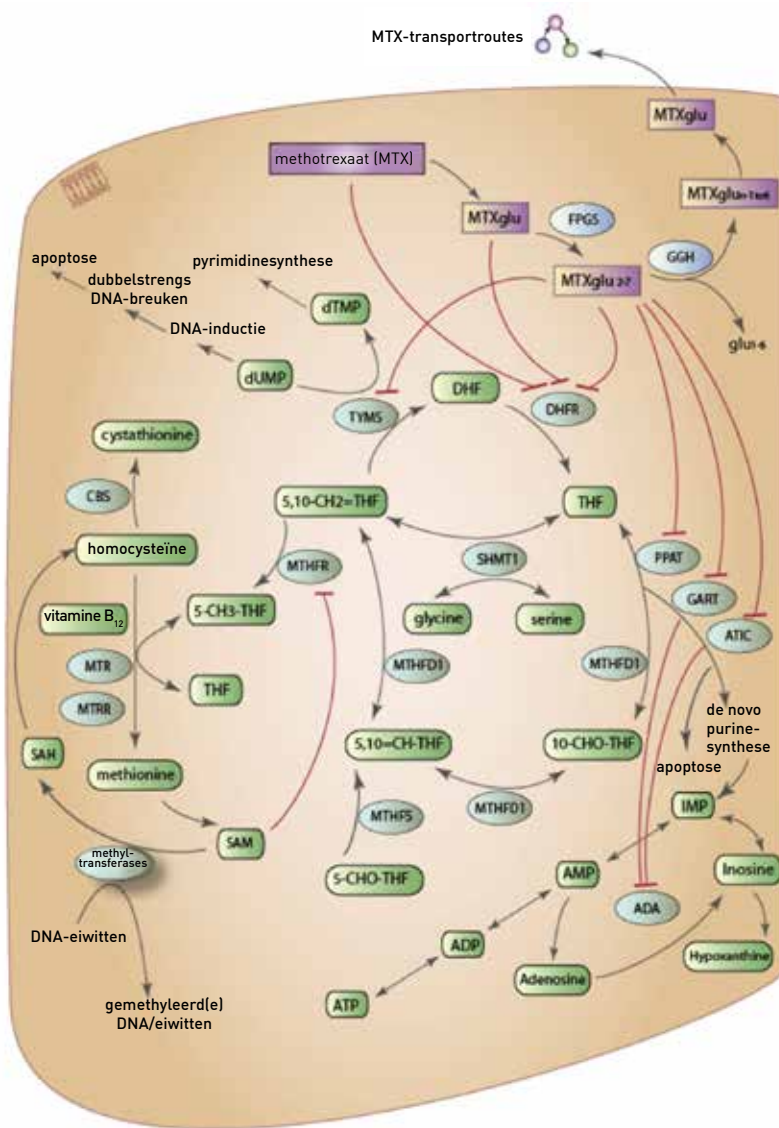
† Zie voor een uitvoerig overzicht van middelen die interactie geven met methotrexaat: www.fk.cvz.nl.

‡ In de praktijk vaak een stap die wordt overgeslagen.

Figuur 1 Methotrexaatmetabolisme [7a]

De farmacokinetiek en farmacodynamiek van methotrexaat vertonen grote variabiliteit tussen patiënten, ongeacht de toedieningsroute of de ziekte die wordt behandeld. Deze figuur illustreert de mogelijk betrokken genen in het MTX-metabolisme. Het farmacodynamische profiel van MTX kan grotendeels worden verklaard door zijn interacties met enzymen in de folaatroute. Deze genen zijn tot op heden bestudeerd in de behandelingen middels MTX bij kankerpatiënten. Opname van MTX in de cel gaat primair via de folaattransporter SLC19A1, terwijl *efflux* over het celmembraan wordt gemedieerd door verschillende ABC-transporters. Binnen de cellen wordt MTX omgezet in actieve methotrexaat-polyglutamaten (MTXPG's) door folylpolyglutamaatsynthase (FPGS), dat glutamaatresten toevoegt aan MTX.

De primaire werking van MTX is remming van het enzym dihydrofolaatreductase (DHFR), dat zorgt voor de omzetting van dihydrofolaat (DHF) in tetrahydrofolaat (THF). THF is essentieel voor *de novo* purinesynthese. Tevens is THF, in de biologisch actieve vorm 5-methyl-THF, een belangrijk co-enzym in het koolstofmetabolisme. Het MTX-effect hangt af van de functie en expressie van meerdere andere enzymen in het folaatmetabolisme, onder andere methyleentetrahydrofolaatdehydrogenase (MTHFD1), 5,10-methyleentetrahydrofolaatreductase (MTHFR) en thymidylaatsynthetase (TYMS). De actieve metabolieten (MTXPG's) induceren sterkere inhibitie van targetenzymen waaronder TYMS, DHFR alsook GART en ATIC. Uiteindelijk resulteert dit in een afgenomen proteïne- en DNA-methylatie naast verminderde DNA-vorming en DNA-herstel. De actieve metabolieten van MTX blijven vaker langere tijd in de cellen. De afbraak van MTXPG's is afhankelijk van de activiteit van het lysosomale enzym GGH, wat de verwijdering van polyglutamaten katalyseert waarmee MTXPG's omgezet worden naar MTX. MTXPG's zijn onderzocht met betrekking tot klinische resultaten bij reumatoïde artritis en juveniele idiopathische artritis. Hogere concentraties MTXPG's worden in verband gebracht met gunstige uitkomsten alsook een verhoogd risico op gastro-intestinale en hepatische toxiciteit.



Figuur 1 en 2 zijn een Nederlandse versie van het origineel door PharmGKB.

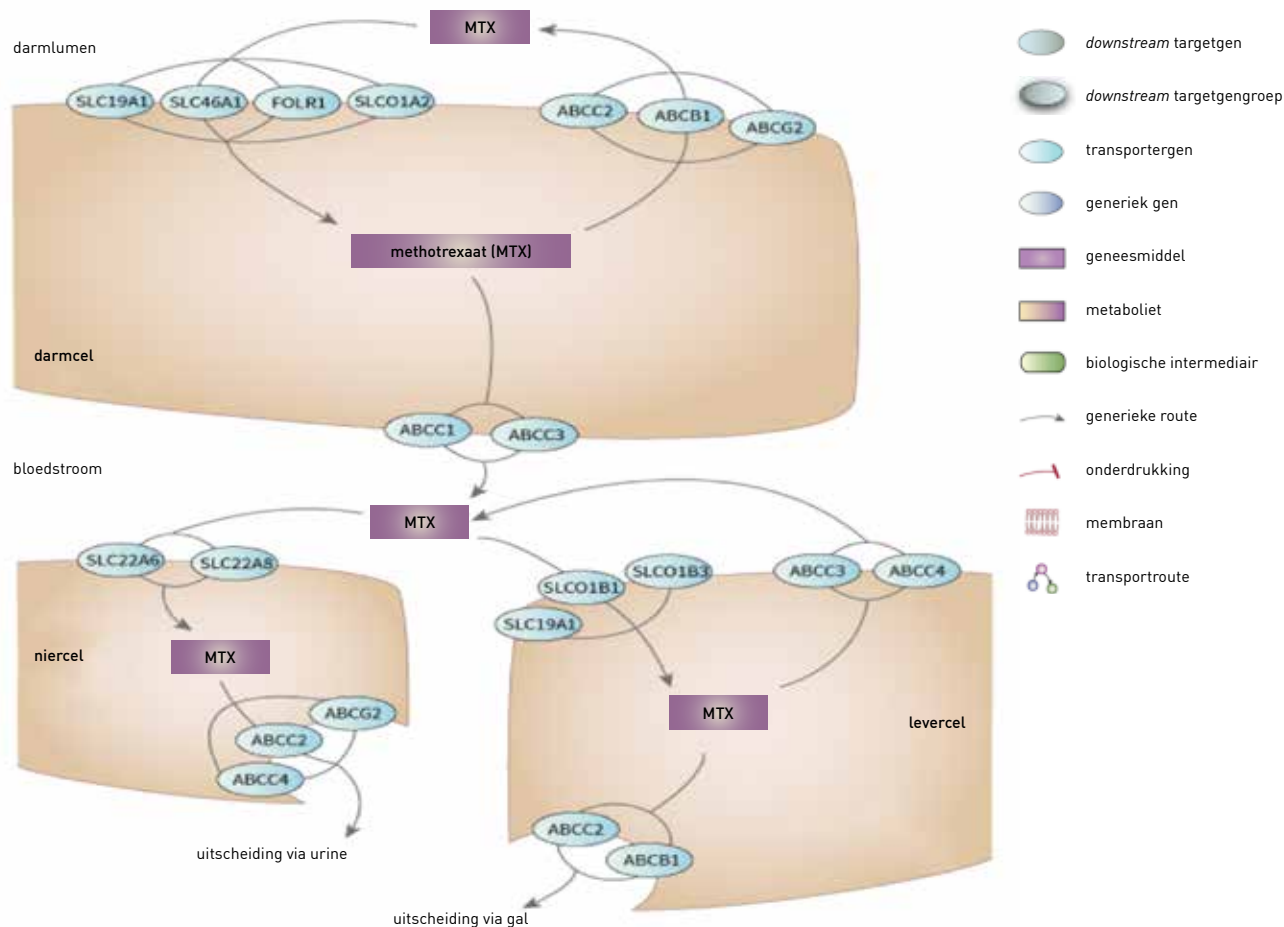
MTX: methotrexaat, MTXglu: methotrexaat-glutamaat, FPGS: folylpolyglutamaatsynthase, GGH: gamma-glutamylhydrolase, DHF: dihydrofolaat, DHFR: dihydrofolaatreductase, TYMS: thymidylaatsynthetase, dUMP: deoxyuridinemonofosfaat, dTMP: deoxythymidinemonofosfaat, THF: tetrahydrofolaat, SHMT1: serine-hydroxymethyltransferase, PPAT: fosforibosylpyrofosfaatamidotransferase, GART: fosforibosylglycinamide-formyltransferase,ATIC: 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase, ADA: adenosine deaminase, IMP: inosinezuur, AMP: adenylzuur, ADP: adenosinedifosfaat, ATP: adenosinetrifosfaat, MTHFD1: methyleentetrahydrofolaatdehydrogenase, MTHFS: methenyltetrahydrofolaatsynthetase, MTHFR: 5,10-methyleen-tetrahydrofolaatreductase, MTR: methioninesynthetase, MTRR: methioninesynthetasereductase, SAH: s-adenosylhomocysteine, SAM: s-adenosylmethionine, CBS: cystathioninebetasynthetase.

Beschouwing

In de afgelopen twee decennia is het gebruik van een lage dosering methotrexaat als therapie voor reumatoïde artritis en psoriasis sterk toegenomen [1,2]. MTX is zelfs

bij veel patiënten eerste keuze therapie geworden, zowel als mono- als combinatietherapie [1]. Ongeveer 30% van de patiënten met reumatoïde artritis die behandeld worden met methotrexaat stopt met de behandeling vanwege

Figuur 2 Methotrexaatopname en -eliminatie [7b]



De biologische beschikbaarheid van methotrexaat oraal gedoseerd hangt af van de enterale absorptie, opname in het bloed alsook van de renale/gastro-intestinale eliminatie. MTX wordt geabsorbeerd vanuit het gastro-intestinale lumen via actief transport gemedieerd door SLC19A1 (gereduceerde folaatdrager). Mogelijk speelt bij de opname van MTX de protongekoppelde folaattransporter SLC46A1 op de apicale membraan van de enterocyten een rol. Vanuit de enterocyten wordt MTX opgenomen in de bloedbaan dan wel weer uitgescheiden in het darmkanaal. Dit transport is afhankelijk van de ABC-transporters, die MTX uit de enterocyten terug in het darmkanaal (ABCC2, ABCB1 en ABCG2) of in het bloed (ABCC1 en ABCC3) verplaatsen.

Eliminatie van MTX vindt primair plaats middels renale glomerulaire filtratie en actieve secretie over de proximale tubulaire cellen. Verschillende renale transporteiwitten hebben een affiniteit voor MTX (SLC22A6, SLC22A8, SLC19A1, ABCG2, ABCC2 en ABCC4). Reeds zijn er een aantal *single-nucleotide polymorphisms* (SNP's) in ABCC2 geassocieerd met vertraagde MTX-klaring. Tevens wordt een deel van de MTX in de bloedbaan opgenomen in de lever waarbij de transporters SLC01B1 en SLC01B3 een rol spelen. Reeds zijn hierin SNP's aangetoond welke tot wel 10% van de variabiliteit tussen patiënten in klaring van een hoge dosis MTX verklaren. Het merendeel van MTX opgenomen in hepatocyten komt terug in de bloedcirculatie middels het ABCC3- en ABCC4-transport-eiwit in de basolaterale membraan. Een klein deel van MTX wordt uitgescheiden in de galwegen via ABCB1 en ABCG2.

MTX: methotrexaat.

bijwerkingen. Het merendeel van de bijwerkingen zijn mild en reversibel, echter in enkele gevallen levensbedreigend [4]. Levensbedreigende bijwerkingen en kans op mortaliteit worden in de literatuur voornamelijk beschreven bij hoge doseringen methotrexaat en niet zozeer bij therapie met lage doseringen [5].

Methotrexaat is een foliumzuurantagonist met anti-proliferatieve en anti-inflammatoire effecten. Het exacte werkingsmechanisme van lage doseringen methotrexaat blijft onbekend sinds het eerst gedocumenteerde gebruik van methotrexaat als therapie voor reumatoïde artritis in 1951 [6]. MTX verhindert de reductie van dihydrofoliumzuur (DHF)

Tabel 4 Literatuuronderzoek – overzicht case reports

Artikel	Casus	Oorzaak	Uitingvorm
[14]	vrouw, 74	dagelijks gebruik in thuissituatie	• pancytopenie • ulcererende stomatitis
[14]	vrouw, 74	doseringsfout, dagelijks toegediend in ziekenhuis	ontsteking wond na heup-ok
[14]	vrouw, 72	doseringsfout, dagelijks toegediend in ziekenhuis	• post-ok dyspneu • hoofdpijn • erytheem
[14]	man, 76	doseringsfout, dagelijks toegediend in ziekenhuis	• algehele malaise • enkeloedeem • exantheem
[15]	vrouw, 82	langdurige therapie, 8 jaar	• pijn epigastrio • misselijkheid • anemie
[16]	vrouw, 80	apothekers fout in Doxette doos, 4 dagen MTX gehad	• ernstige mucositis
[17]	vrouw, 52	intakefout, 112,5 mg MTX in 5 dagen	erosies en necrose mondholte, liezen en vulva
[18]	vrouw, 72	MTX-dosering 15 mg/dag	na 7 dagen: • stomatitis • faryngitis • systemische mycose
[18]	man, 76	doseringsfout in revalidatiecentrum, dagelijks 10 mg	na 9 dagen: • erosieve dermatitis • necrose • pancytopenie
[18]	vrouw, 85	doseringsfout HA, 20 mg/dag	na 8 dagen: pancytopenie
[18]	vrouw, 78	doseringsfout revalidatiecentrum, in plaats van wekelijks 10 mg/dag	na 5 dagen: koorts
[19]	vrouw, 71	MTX 15 mg/dag door patiënt	• orale mucositis • cutane ulceraties
[19]	vrouw, 80	25 mg/week voor 3 jaar	ulceratieve mucositis voor 3 jaar

Ok: operatie(kamer), MTX: methotrexaat, HA: huisarts, AB: antibiotica

Beloop

herstel na folinezuurtherapie

- dag 8: stomatitis met diarree en candida-infectie met leuko- en trombopenie
- daar bovenop pneumonie
- overlijden patiënt na 1 week
- dag 10: bulleuze erysipelas rechterbeen met progressieve nierfunctiestoornis en respiratoire insufficiëntie
- aspiratie bij maagretentie leidt tot hart en ademstilstand; gereanimeerd, geintubeerd en beademd
- overlijden op dag 26 ten gevolge van cardiogene shock bij sepsis
- verslechterende nierfunctie
- dag 7: pancytopenie
- dag 10: overlijden ten gevolge van acute respiratory distress syndrome
- ulceratieve mucositis met mucosale necrose van de darmwand
- infectie met MRSA
- dag 11: pancytopenie
- hemodiafiltratie voor 2 dagen, klinisch herstel
- pancytopenie
- gastro-intestinale bloedingen
- dermale xanthomen
- interstitiële pneumonie
- nierinsufficiëntie
- haaruitval
- leverenzymstijgingen
- anemie
- pancytopenie
- superinfectie met bacteriën en candida albicans
- dag 22: overlijden ten gevolge van pneumonie en uitgebreide mycose
- pancytopenie
- dag 7: overlijden ten gevolge van septische shock
- autopsie: bloedingen in longen, hersenen en ernstige beenmergdepressie

dag 16: overlijden ten gevolge van septische shock

- ernstige pancytopenie
- dag 17: overlijden ten gevolge van septische shock en respiratoire insufficiëntie
- dag 8: pancytopenie, mucositis en erytheem
- toename pancytopenie en mucositis
- dag 14: overlijden
- dehydratie
- nierfunctiestoornis
- beenmergsuppressie
- herstel na staken MTX, infusie vocht en AB
- herstel na staken MTX en start foliumzuur

tot tetrahydrofoliumzuur (THF), wat een essentiële stap is bij de synthese van nucleïnezuren en onderdeel van de foliumzuur-, methionine- en adenosineroutes [5]. In figuur 1 en 2 worden de routes voor methotrexaat weergegeven [7].

In oncologische setting met hoge doseringen wordt het therapeutisch effect vooral bereikt door inhibitie van het enzym dihydrofolaatreductase. Via deze weg is het cytotoxische effect als ook de bijwerkingen bij therapie met hoge doseringen te verklaren. Methotrexaat antagoniseert de synthese van purines resulterend in een stop van de celcyclus gedurende de S-fase. Gevolg hiervan is het optreden van apoptose van maligne, maar ook gezonde cellen. Om bijwerkingen bij hoge doseringen te verminderen wordt gebruikt gemaakt van supplementen met foliumzuur [6]. Bij methotrexaattherapie met lage doseringen geeft suppletie van foliumzuur geen vermindering van het therapeutische effect. Dit suggereert dat het antireumatische effect van methotrexaat mogelijk via alternatieve routes verloopt. Waardoor ook de toxiciteit van methotrexaat mogelijk niet alleen via inhibitie van folaat-/purinemetabolisme is te verklaren [4].

Methotrexaat in lage dosis wordt bijna volledig geabsorbeerd en opgenomen in de bloedbaan. Methotrexaat wordt via actief transport opgenomen in de cellen van perifere weefsels, waaronder nieren, lever, huid en gewrichten. Hier wordt de polyglutamaatvorm van methotrexaat omgezet door additie van een tot vier glutamaatgroepen. MTX-polyglutamaat bindt aan dihydrofolaatreductase wat leidt tot inhibitie van de omzetting van DHF in THF. Hierdoor ontstaat er remming van meerdere routes, wat uiteindelijk leidt tot verminderde productie van purines, thymidine en methionine [4,6].

Weefsels met hoge celvernieuwingssnelheid, zoals het beenmerg en gastro-intestinale weefsels, zijn afhankelijk van de aanvoer van purines, thymidine en methionine. Bijwerkingen zoals mucositis, misselijkheid en pancytopenie zijn hieraan te wijten. Hepatotoxiciteit van MTX is niet volledig te verklaren, mogelijk dat hierin een rol weggelegd is voor stapeling van MTX-polyglutamaat in hepatocyten. Een andere verklaring van hepatotoxiciteit van MTX zou kunnen zijn dat er sprake is van een foliumzuurdeficiëntie en inhibitie van methioninebiosynthese [4]. Methotrexaat leidt tot hyperhomocysteïnemie wat een bekende risicofactor is voor vasculaire ziekten. Daarnaast is in studies een correlatie gevonden tussen levels van homocysteïne en het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen [4].

Naar farmacogenetische factoren bij methotrexaattherapie vinden momenteel de eerste onderzoeken plaats, waaronder het enzym 5,10-methylenetetrahydrofolaatreductase (MTHFR), en de SLCO1B1- en ABCB1-transportervarianten. Deze varianten zijn echter nog niet prospectief geëvalueerd als voorspellende marker voor de klinische uitkomst [8,9].

Toxiciteit van methotrexaat blijkt dosisafhankelijk te zijn, stapeling van methotrexaat ten gevolge van vertraagde eliminatie speelt hierin een belangrijke rol. Farmacokinetische factoren die leiden tot een vertraagde eliminatie zijn: verminderde nierfunctie, derde ruimtetenomeen bij ascites, pleuravocht, perifeer oedeem en geneesmiddelinteracties [3]. Bij ouderen treden bovengenoemde farmacokinetische factoren vaker op dan bij jongeren. In bovengenoemde casus was er sprake van een ernstig verstoorde nierfunctie, wat retrospectief de oorzaak voor de MTX-intoxicatie kan zijn geweest. Ongeveer de helft van de volwassenen ouder dan 70 jaar heeft een gemeten of geschatte GFR (eGFR) < 60 mL/min/1,73 m² [10]. Binnen de gezondheidszorg in Nederland is medicatiebewaking een belangrijke veiligheidspijler waarin concretere bewaking van de nierfunctie in ouderen aanbevolen wordt [11]. Wanneer sprake is van een verminderde nierfunctie dienen doseringsaanpassingen verricht te worden bij hoog risico medicatie waaronder methotrexaat. MTX wordt grotendeels renaal geklaard (65-80%). Een klein deel, 5-20%, wordt omgezet via de enterohepatische kringloop tot inactief hydroxymethotrexaat [12]. De KNMG heeft een richtlijn en speciale applicatie gemaakt voor medicatiebewaking op geleide van nierfunctiewaarden [13].

Bij het verrichten van een literatuuronderzoek kwam al gauw naar voren dat er weinig tot geen wetenschappelijk onderzoek bekend is over MTX-gebruik en bijwerkingen bij kwetsbare ouderen. Binnen ons onderzoek hebben wij 13 patiëntencasus gevonden die illustreren hoe een MTX-intoxicatie bij ouderen zich kan presenteren (tabel 4 [14-19]). In het merendeel van de gevallen is sprake van ernstige tot levensbedreigende gevolgen door foutieve inname/frequentie van dosisinname. Bij onze casus werd bij opname de medicatie al gecontroleerd middels het actueel medicatieoverzicht van de apotheek. Toen er sprake was van verdenking op MTX-intoxicatie is het methotrexaatgebruik van patiënt verder geëvalueerd. In navolging op de waarschuwingsbrief van de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd in 2008 [20]. Zowel navraag bij patiënt, familie van de patiënt, als ook bij het revalidatiecentrum waar patiënt verbleef pre-opname, brachten geen innamefouten aan het licht waardoor dit verder werd uitgesloten.

Conclusie

Bij kwetsbare ouderen – met nierfunctiestoornis – is het risico op het ontwikkelen van een MTX-intoxicatie verhoogd ondanks MTX-gebruik volgens voorschrift. Tijdige erkenning van het MTX-gebruik en herkenning van symptomen van een MTX-intoxicatie verkleinen de kans op sterfte ten gevolge van een MTX-intoxicatie. ■

Het effect van een uitgebreide medicatieverificatietool op het aantal onbedoelde klinisch relevante medicatiediscrepanties bij opname van de psychiatrische patiënt

V. Akrum ^{a*}, M. Duisenberg-van Essenberg ^a, N. Veth ^b en B. Maat ^a

^a Ziekenhuisapotheek, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg.

^b Afdeling Psychiatrie, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg.

* Correspondentie: V.Akrum@amphia.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van V. Akrum.

Citeer als: Akrum V, Duisenberg-van Essenberg M, Veth N, Maat B. Het effect van een uitgebreide medicatieverificatietool op het aantal onbedoelde klinisch relevante medicatiediscrepanties bij opname van de psychiatrische patiënt. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1711.

Kernpunten

- Onbedoelde medicatiediscrepanties kunnen leiden tot potentiële klinisch relevante medicatieproblemen tijdens de opname.
- Medicatieverificatie door de apothekersassistent kan bij de psychiatrische populatie een effectieve manier zijn om onbedoelde medicatiediscrepanties te voorkomen, vooral als het gaat om klinisch relevante onbedoelde medicatiediscrepanties bij niet-psychiatrische middelen.
- Multidisciplinair overleg tussen arts en apotheker is van uiterst belang bij de optimalisatie van de medicatieveiligheid van de patiënt.

Inleiding

Het is bekend dat er bij ziekenhuisopname onbedoelde medicatiediscrepanties kunnen zijn tussen de thuismedicatie en wat er klinisch wordt voorgeschreven. Deze onbedoelde discrepanties kunnen leiden tot medicatiegerelateerde problemen tijdens de opname, met als gevolg potentiële schade voor de patiënt. Zo vond Cornish et al dat 32,9% van de onbedoelde medicatiediscrepanties kon leiden tot matig ongemak of klinische achteruitgang en 5,7% tot ernstig ongemak bij patiënten [1].

Studies hebben aangetoond dat medicatieverificatie bij opname het aantal onbedoelde medicatiediscrepanties verlaagt [2-4]. In veel van deze studies wordt de psychiatrische patiënt echter geëxcludeerd. Eén studie liet zien dat medicatieverificatie bij de oudere psychiatrische patiënt tot een beter overzicht van de thuismedicatie leidde met

ABSTRACT

The effect of a customized medication verification tool on the amount of unintended clinically relevant medication discrepancies at hospital admission of psychiatric patients

BACKGROUND

Unintended medication discrepancies (UMDs) at admission is common in hospitalized patients. Studies have shown that medication verification at admission resulted in fewer UMDs. Medication reconciliation studies in psychiatric patients are scarce. At the time of this study, medication verification in the medical psychiatric unit (MPU) of the Elisabeth-Tweesteden Hospital was done by the attending physician. After evaluating this process a customized verification tool was developed.

OBJECTIVE

The effect of using a customized medication verification tool by a pharmacy technician on the prevention of clinically relevant UMDs in psychiatric patients admitted to the MPU of the Elisabeth-Tweesteden Hospital.

DESIGN

A randomized prospective intervention study.

METHODS

Patients admitted to the MPU – who met the inclusion criteria – were randomized in group A, B or C. In group A medication was verified by the attending physician. In group B and C medication was verified by a pharmacy technician using a standardized or customized verification tool, respectively. UMDs were assessed within 24 hours of admission. A panel determined clinical relevancy of the UMDs using the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) index. Categories E till I were considered clinically relevant.

RESULTS

The interim analysis showed 33 UMDs in group A (n = 31), 59 in group B (n = 44), and 88 in group C (n = 42). The amount of clinically relevant UMDs per patient in group A, B, and C was 0.32, 0.27, and 0.57, respectively. The majority of the UMDs were omissions and included mostly non-psychiatric medication.

CONCLUSION

The interim analysis shows relatively more clinically relevant UMDs per patient when medication was verified by a pharmacy technician using a customized verification tool. It is possible that medication verification with a customized verification tool by a pharmacy technician results in the prevention of clinically relevant unintended medication discrepancies.

als gevolg minder klinisch relevante medicatiegerelateerde problemen [5]. In hun studieopzet werd echter de gestructureerde medicatieverificatie gedaan nádat de medicatie was geverifieerd door de arts.

In het Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis (ETZ) wordt medicatieverificatie bij opname uitgevoerd door de apothekersassistent met behulp van een standaard verificatietool, behalve op de medisch-psychiatrische unit (MPU) van het ETZ. Hier wordt medicatieverificatie uitgevoerd door de MPU-artsen. Uit evaluatie is gebleken dat de MPU-artsen de medicatieverificatie, met name het achterhalen van de juiste thuismedicatie en het correct invoeren ervan, als tijdrovend ervoeren. Op basis hiervan werd een uitgebreide medicatieverificatietool ontworpen (appendix A; beschikbaar als PDF bij het artikel op NPFO.nl) en is besloten om prospectief te kijken naar het effect van deze tool op het aantal onbedoelde medicatiediscrepanties (OMD) op de MPU.

Doel

Het voorkomen van het aantal onbedoelde klinisch relevante medicatiediscrepanties tussen thuismedicatie en klinische medicatieorders bij opname van psychiatrische patiënten op de MPU via medicatieverificatie door de apothekersassistent met een uitgebreide medicatieverificatietool.

Methoden

Het ETZ is een topklinisch ziekenhuis met 996 bedden. De studie werd uitgevoerd op de twee MPU-locaties van het ETZ (appendix B; beschikbaar als PDF bij het artikel op NPFO.nl). Alle patiënten ≥ 18 jaar die werden opgenomen op de MPU met een goede cognitie, werden geïnccludeerd. Bij opname op de MPU werd binnen 24 uur door de arts beoordeeld of de patiënt voldeed aan de inclusiecriteria en voerde de arts een opnamegesprek inclusief medicatie-inventarisatie (standaardzorg).

Patiënten werden geëxcludeerd indien ze psychotisch waren of bij opname cognitief niet in staat waren een medicatiegesprek te voeren. Na inclusie werd de patiënt gerandomiseerd over één van de drie groepen (appendix A en B; beschikbaar als PDF bij het artikel op NPFO.nl):

- Groep A: medicatieverificatie door de arts;
- Groep B: medicatieverificatie door de apothekersassistent met de standaard tool;
- Groep C: medicatieverificatie door de apothekers-assistent met de uitgebreide tool.

De OMD's werden binnen 24 uur na medicatieverificatie door de onderzoeker geïnventariseerd en gedocumenteerd in een Excel-bestand. Een OMD werd gedefinieerd als een onbewust verschil tussen de thuismedicatie en de klinische medicatieorder bij start van de opname: een verschil in dosis of frequentie, het niet voorschrijven van actuele thuismedicatie (weglating) of het voorschrijven van gestaakte thuismedicatie (toevoeging).

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

Karakteristiek	Aantal
Totaal aantal patiënten, n	117
Mannen, n (%)	42 (36)
Vrouwen, n (%)	75 (64)
Leeftijd in jaren, gemiddelde (SD)	55 (15)
Type opname, n (%)	
• electief	25 (21)
• spoed	27 (23)
• onbekend	65 (56)
Opnamelocatie, n (%)	
• ETZ-Elisabeth	33 (28)
• ETZ-Tweesteden	84 (72)
Aantal geneesmiddelen per patiënt, mediaan (IQR)	5 (2-8)

SD: standaarddeviatie, IQR: interkwartielafstand Q1-Q3.

De OMD's werden vervolgens door een panel – bestaande uit twee ziekenhuisapothekers en één psychiater – beoordeeld op klinische relevantie op basis van de National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)-categorieën (appendix C; beschikbaar als PDF bij het artikel op NPFO.nl) [6]. De OMD's werden eerst afzonderlijk door elk panellid beoordeeld. OMD's die niet van alle panelleden dezelfde categorie kregen, werden besproken en kregen op basis van consensus een NCCMERP-categorie toegekend. Een OMD met NCCMERP-categorie E tot en met I werd als klinisch relevant beschouwd. De lokale METC heeft voor deze studie een niet-WMO-verklaring afgegeven.

Primaire uitkomstmaat was het aantal klinisch relevante OMD's per patiënt en het verschil daartussen in de groepen A, B en C. Secundaire uitkomstmaten waren de duur van het medicatieverificatiegesprek, het percentage patiënten voor wie LSP-gegevens beschikbaar was en het type discrepantie (dosis, frequentie, weglating, toevoeging). Met behulp van de z-test met *proportions (differences between two independent samples)* werd het aantal benodigde patiënten op 128 berekend. Bij deze berekening werd de vergelijking van groep A ten opzichte van C meegenomen en werd groep B buiten beschouwing gelaten, omdat de standaard medicatieverificatietool reeds op andere afdelingen binnen het ETZ was geïmplementeerd. Het aantal klinisch relevante OMD's per patiënt in groep A werd vergeleken met groep C. Verder werd met de chi-kwadraattoets bepaald of het aantal patiënten met een klinisch relevante discrepantie in groep C verschilde van groep A, waarbij het verschil als significant werd beschouwd bij een P-waarde $< 0,05$. Zo werd ook het verschil in type discrepantie tussen groep A en C berekend.

Tabel 2 **Overzicht discrepanties per groep**

	Groep A (n = 31 patiënten)		Groep B (n = 44 patiënten)		Groep C (n = 42 patiënten)	
Aantal discrepanties, n	33		59		88	
NCCMERP, n (%)						
• categorie A	1	(3)	9	(15)	11	(13)
• categorie B	0	-	0	-	0	-
• categorie C	8	(26)	15	(25)	19	(22)
• categorie D	14	(45)	23	(39)	34	(39)
• categorie E	10	(32)	9	(15)	22	(25)
• categorie F	0	-	0	-	0	-
• categorie G	0	-	3	(5)	2	(2)
• categorie H	0	-	0	-	0	-
• categorie I	0	-	0	-	0	-
Aantal discrepanties per patiënt, mediaan (IQR)	1	(0-1)	1	(0-2)	1	(1-3)
Aantal klinisch relevante discrepanties per patiënt, n *	0,32	-	0,27	-	0,57	-
Aantal geneesmiddelen per patiënt, mediaan (IQR)	3	(2-6)	7	(3-10)	5	(2-9)
Aantal patiënten met een discrepantie, n (%)	17	(52)	26	(59)	33	(79)
Aantal patiënten met een klinisch relevante discrepantie, n (%) †	6	(18)	11	(25)	13	(31)

* Aantal klinisch relevante discrepanties/ aantal patiënten per groep.

† Klinisch relevante discrepanties zijn discrepanties met NCCMERP-categorie E tot en met I.

NCCMERP: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, IQR: interkwartielafstand Q1-Q3, -: niet van toepassing.

Resultaten

Op het moment van deze interimanalyse waren 117 patiënten geïnccludeerd (tabel 1). 31 in groep A, 44 in groep B en 42 in groep C. Bij 76 patiënten werd minimaal één OMD gevonden met een totaal van 180 OMD's. De meeste OMD's betroffen niet-psychiatrische geneesmiddelen (60%). Het aantal klinisch relevante OMD's per patiënt was respectievelijk 0,32, 0,27 en

0,57 in groep A, B en C. In groep A werden 33 OMD's gevonden, waarvan 10 klinisch relevant (32%). In groep B werden 59 OMD's gevonden, waarvan 12 klinisch relevant (20%) en in groep C 88 OMD's, waarvan 24 klinisch relevant (27%) (tabel 2). Het aantal patiënten met een klinisch relevante OMD in groep A en groep C was respectievelijk 6 en 13 en verschilde niet significant van elkaar ($P = 0,295$).

Tabel 3 **Secundaire uitkomstmaten**

	Groep A (n = 31 patiënten)	Groep B (n = 44 patiënten)	Groep C (n = 42 patiënten)	P-waarde *
Gemiddelde duur medicatieverificatiegesprek (min)	17	10	16	-
Percentage patiënten met LSP-data beschikbaar, % (n)	0	68 (30)	67 (28)	-
Type discrepantie, n	33	59	88	
• dosis, n (%)	5 (15)	14 (24)	20 (23)	0,454
• frequentie, n (%)	9 (27)	6 (10)	14 (16)	0,194
• dosis en frequentie, n (%)	11 (33)	2 (3)	9 (10)	0,005
• weglating, n (%)	8 (24)	36 (61)	45 (51)	0,013
• toevoeging, n (%)	0	1 (2)	0	-
Aantal discrepanties psychiatrische geneesmiddelen	17 (52)	21 (36)	34 (39)	-
Aantal discrepanties niet-psychiatrische geneesmiddelen	16 (48)	38 (64)	54 (61)	-

* P-waarde berekend voor groep A ten opzichte van groep C met de chi-kwadraattoets.

De gemiddelde duur van een medicatieverificatie-gesprek in groep A, B en C was respectievelijk 17, 10 en 16 minuten. Het percentage patiënten met LSP-data in groep B was 68% en in groep C 67%. Groep A werd buiten beschouwing gelaten, omdat de MPU-artsen geen toegang hadden tot het LSP. Daarbij bleken de OMD's in groep A voornamelijk van het type dosis en frequentie (33%). In groep B en groep C betrof het voornamelijk weglatingen (61% en 51%, respectievelijk) (tabel 3). Er werden bij opname geen bijwerkingen gemeld door de geïncludeerde patiënten.

Beschouwing

Het aantal klinisch relevante OMD's per patiënt was respectievelijk 0,32, 0,27 en 0,57 in groep A, B en C. Het aantal klinisch relevante OMD's per patiënt in groep C lijkt groter te zijn dan in de andere groepen, echter is hierbij niet gecorrigeerd voor bijvoorbeeld het aantal geneesmiddelen per patiënt. Prins et al. toonde aan dat een gestructureerd gesprek resulteerde in het voorkomen van OMD's tussen de thuismedicatie en de klinische orders bij psychiatrische patiënten [2]. Deze interimanalyse lijkt dit effect te bevestigingen.

Het percentage MPU-patiënten voor wie LSP-data beschikbaar waren lag rond de 70%. Dit is beduidend lager dan het OPT-IN-percentage in de regio Midden Brabant (84%) [7]. Dit duidt er mogelijk op dat de psychiatrische patiënt in deze regio meer gestimuleerd moeten worden om OPT-IN voor LSP te geven.

Het type onbedoelde discrepanties in de groepen B en C betrof voornamelijk weglatingen. In deze groepen werd de thuismedicatie door de apothekersassistent geverifieerd. Dit was vergelijkbaar met de resultaten van Prins et al. [5]. Ook in studies bij niet-psychiatrische patiënten – waarbij medicatieverificatie werd gedaan door de apotheek – waren de meeste OMD's weglatingen [1-4]. Opvallend was dat er net als bij Prins et al. in alle groepen, meer OMD's werden gevonden bij niet-psychiatrische geneesmiddelen, mogelijk omdat MPU-artsen minder ervaring hebben met niet-

psychiatrische geneesmiddelen. Dit ondersteunt het belang van medicatieverificatie door de apothekersassistent met een uitgebreide tool.

Een beperking van de studie was dat met de huidige studie opzet groep B niet werd meegenomen in de vergelijking. Hierdoor kon het verschil tussen medicatieverificatie door de apothekersassistent met de standaard tool ten opzichte van de uitgebreide tool dan wel de standaardzorg van de MPU-artsen niet worden bekeken.

Een andere beperking was dat de gebruikte chi-kwadraattoets niet kon worden toegepast om het verschil in onbedoelde klinisch relevante discrepanties per patiënt te analyseren. Hiervoor moet, nadat de inclusie compleet is, een multilevelanalyse worden toegepast.

Tijdens deze studie kwam het belang van een goede klinische afstemming tussen psychiater en (ziekenhuis) apotheker naar voren. Zo werd een OMD – weglating van anticonceptiva – bij een patiënt als niet klinisch relevant beoordeeld door de ziekenhuisapothekers, terwijl de psychiater de discrepantie beoordeelde als 'potentieel blijvende schade'. Dit benadrukt het belang van multidisciplinair overleg bij optimalisatie van medicatieveiligheid. Na overleg werd de OMD alsnog als klinisch relevant beoordeeld, omdat een ongewenste zwangerschap bij een psychiatrische patiënt als potentieel blijvende schade werd beschouwd.

Conclusie

In deze interimanalyse lijkt medicatieverificatie door een apothekersassistent met een uitgebreide tool onbedoelde klinisch relevante medicatiediscrepanties te kunnen voorkomen bij opname van psychiatrische patiënten. Dit kan echter pas statistisch worden onderbouwd als de inclusie is afgerond. Dat bevestigt mogelijk het resultaat van de interimanalyse en daarmee ook een verhoging van de medicatieveiligheid bij deze patiëntengroep. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.



Zelf een casuïstische mededeling publiceren in het NPFO?
Neem contact op met de NPFO-redactie via npfo@npfo.nl



ALEXANDER PRAAT

Blij farmacie

Op de afscheidsreceptie van onze inmiddels oud-voorzitter Gerben kwam de term blij farmacie voorbij. Blij farmacie, dat klinkt bijna als een paradox. Want wees nou eerlijk, de meeste apothekers zijn bloedserieus, oerdegelijk en bijna saai. Toch namen meerdere sprekers deze term in de mond. Zou het komen door de nieuwe, blij voorzitter Aris, die stralend het voorzittersstokje overnam? Hoe dan ook, er zijn afgelopen jaar veel blij farmaciemomenten geweest. Zo was er nog nooit zoveel media-aandacht voor apothekers, ook al kwam dat misschien door een minder blij oorzaak: de medicijntekorten en *recalls*. Apothekers tonen onverminderd een mix van creativiteit, pragmatisme en daadkracht. En juist daardoor weten wij lastige situaties om te buigen naar kansen. Dat merken patiënten, zorgverleners en de overheid. Die worden spontaan blij. Ook aan de bestuurlijke tafels sijpelt deze positiviteit door en zet het processen en mensen in beweging. Heerlijk die verbinding. De WSO is afgelopen periode ook zichtbaar, happy en productief geweest. Zo is de KNMP-richtlijn *Diabetes* gelanceerd, waarmee we onze diabetespraktijkvoering beter kunnen uitrollen. Op korte termijn volgt de richtlijn *Consultvoering* die ons gaat helpen onze goede farmaceutische dienstverlening aan de man te brengen. Hoe gaaf is dat. En als uitsmijter vinden binnen afzienbare tijd ook de kaderapothekers officieel hun weg in de zorg. Reden voor een opperbste stemming: blij farmacie in de praktijk!

Steven Verhagen-Smits,
bestuurslid WSO

StiPCO in 2020: maximaal 14 punten met subsidie

Openbaar apothekers ontvangen over StiPCO-scholingen in 2020 voor maximaal 14 punten tegemoetkoming. Dit omdat het subsidieprogramma geen vol kalenderjaar meer duurt, maar loopt tot en met augustus.

Voorheen was het maximum aantal punten 20. Verder blijven de voorwaarden voor StiPCO in 2020 ongewijzigd.

Openbaar apothekers die deelnemen aan StiPCO-scholingen ontvangen een financiële bijdrage van € 50 per punt. In de regel correspondeert 1 accreditatie-uur met 1 stimuleringspunt. Voor e-learning geldt een half stimuleringspunt per accreditatie-uur. De maximale StiPCO-ver-

goeding over 2020 is dus € 700. Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft in oktober laten weten dat de subsidie voor StiPCO wordt verlengd tot 1 september 2020. Eerder was voorzien dat de regeling op 31 december 2019 zou eindigen. ■

Meer informatie op [KNMP.nl/stipcovoora](https://knmp.nl/stipcovoora)



Veld denkt mee over toekomstvisie Wet BIG

Minister Bruno Bruins (VWS) werkt aan de toekomstvisie op de Wet BIG. Dat schrijft de bewindsman in een brief aan de Tweede Kamer. Om de inhoud van de toekomstvisie vorm te geven, stelt de minister een stuurgroep in waarin de KNMP wordt vertegenwoordigd door artsenorganisatie KNMG.



Het doel van deze stuurgroep is om op basis van input uit themasessies en de klankbordgroep, waarin de KNMP zitting neemt, te sturen op de contouren van de toekomstvisie. De centrale vraag is of er een andere invalshoek zou moeten komen om de beroepsuitoefening voor de patiënt goed en veilig te houden. Hierbij wordt ook het advies 'De B van bekwaam' van de Raad voor Volksgezondheid en Samenleving betrokken. Bij dit advies hebben de KNMP en KNMG kritische kanttekeningen geplaatst.

Meer informatie op
[KNMP.nl/toekomstvisiewetbig](https://knmp.nl/toekomstvisiewetbig)

KNMP biedt ondersteuning bij zorg morbide obese en bariatrische patiënten

‘Goede medicatiebegeleiding bij obese patiënten is complex’

Een mogelijke verandering van de farmacokinetiek, afhankelijk van veel factoren, maakt de medicatiebewaking en -begeleiding voor morbide obese en bariatrische patiënten complex. De KNMP initieert en faciliteert de formulering van gedegen medicatiebewakingsadviezen. Ook is aanvullende informatie beschikbaar voor apothekers.

34

Pharm weekbl 10 januari 2020, 155-1/2

Auteur **Ilse Boekweg**

Een veranderde vetmassa, een verhoogd hartminuutvolume en een sterke doorbloeding van de lever en de nieren. Door al deze factoren kan de farmacokinetiek bij mensen met morbide obesitas veranderen. Froukje Harkes-Idzinga, apotheker bij het Geneesmiddel Informatie Centrum (GIC) van de KNMP: “De juiste medicatiebewaking uitvoeren bij deze patiëntengroep is complex. Patiënten die bijvoorbeeld net bariatrische chirurgie hebben ondergaan, zijn nog niet meteen veel kilo’s afgevallen. Daardoor is het van belang om zowel op morbide obesitas als op de bariatrische chirurgie te bewaken.”

Andere factoren

Wanneer een bariatrische ingreep al langer geleden is, gaan weer andere factoren meespelen. “Diabetes mellitus type 2 komt veel voor bij mensen met morbide obesitas, maar als zij veel afvallen kan diabetes verdwijnen. Apothekers hebben een signalerende functie en kunnen in de gaten houden of de farmacotherapie nog wel optimaal is.”

Wat Harkes-Idzinga betreft gaat de zorgverlening van apothekers verder dan alleen de medicatiebewaking. Zij won op het internationale apothekerscongres van de FIP in 2019 een prijs voor haar poster over aspecten van medicatiebegeleiding bij morbide obese en bariatrische patiënten. “Na een *gastric bypass* is het advies om magere producten te eten. Medicatie innemen met vetrijk voedsel kan dus lastig zijn.”

Veel ervaring

Een multidisciplinaire werkgroep binnen het KNMP-project ‘Geneesmiddelen bij morbide obesitas en bariatrische chirurgie’ beoordeelt de medicatiebewakingsadviezen voor mensen met morbide obesitas en/of bariatrische chirurgie.

Harkes-Idzinga: “De werkgroepsleden maken afwegingen op basis van hun klinische expertise. Binnen de werkgroep is veel ervaring met patiënten en morbide obesitas en/of bariatrische chirurgie. Daardoor worden medicatiebewakingsadviezen gedegen beoordeeld en wordt ook naar de praktische uitvoerbaarheid gekeken.”

De werkgroep heeft de op te stellen adviezen geprioriteerd. Inmiddels zijn via de G-Standaard adviezen beschikbaar voor LMWH’s, DOAC’s, P2Y12-remmers en enkele antibiotica. Naar verwachting is in de loop van 2020 het aantal adviezen voor antibiotica uitgebreid en werkt de KNMP aan adviezen voor opioïden en NSAID’s. Ook is een bewaking opgesteld voor suikerhoudende dranken na bariatrische chirurgie, omdat suiker kan leiden tot verterings- en absorptieproblemen door een versnelde maaglediging, het zogenoemde *dumping syndroom*. ■

Multidisciplinair oordeel over adviezen

Het Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP ontwikkelt medicatiebewakingsadviezen voor patiënten met morbide obesitas en patiënten met bariatrische chirurgie aan de hand van literatuur. Een multidisciplinaire werkgroep, bestaande uit ziekenhuisapothekers, openbaar apothekers, huisartsen, internist-endocrinologen en bariatrisch chirurgen, beoordeelt deze adviezen. De adviezen komen beschikbaar via apotheekinformatiesystemen en de KNMP Kennisbank.

Neem voor vragen over medicatiebewaking contact op met de Helpdesk GIC via gic@knmp.nl of 070 3737377. Op KNMP.nl/mobc is meer informatie beschikbaar.

PERSONALIA



LIDMAATSCHAP AANGEVRAAGD DOOR:

J.M.J. de Booij, Utrecht; V. Dawood, Almelo, D. Ferwerda, Grou; D.T. Imamdi, Bussum; R. Jalili, Veenendaal; I.R. de Jong, Den Haag; C.A. van Lie, Houten; E. Paasman, Leiden; P. Scholtens, Groningen; F. Elouanajni, Utrecht; A. Kadhim, Doorn; H. Mohammad, Sittard; N.J.M. Nefs-Willard, Ter Apel; S.M. Scheepers, Haarlem; A.C. van der Vossen, Rotterdam

knmp.nl/huishoudelijkreglement

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Verkoorte productinformatie Xarelto® 2,5 / 10 / 15 / 20 mg filmomhulde tabletten.

Samenstelling: Werkzame stof: 2,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg rivaroxaban. **Hulpstoffen:** microkristallijne cellulose, natriumcrosarmellose, lactosemonohydraat, hypromellose, natriumtaurylsulfaat, magnesiumstearaat, macrogol 3350, hypromellose, titaniumdioxide (E171), geel (2,5 mg) of rood (10, 15, 20 mg) / ijzerdioxide (E172). **Indicaties:** 2,5 mg: Preventie van atherothrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronaire syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers, tegelijkertijd toegediend met of alleen acetylsalicylzuur (ASA) of ASA plus clopidogrel of ticlopidine. Preventie van atherothrombotische complicaties bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHD) of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAV) met een hoog risico op ischemische voorvallen, tegelijkertijd toegediend met ASA. 10 mg: Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die electief een heup- of knievervangende operatie ondergaan. Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen. 15 mg/20 mg: Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd $\geq$ 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere CVA of TIA (transient ischemic attack). Behandeling van DVT en PE, en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen. Specifieke patiëntengroepen (alleen voor 15 en 20 mg): specifieke dosisaanpassingen gelden bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met DVT/PE geldt deze dosisaanpassing alleen als men het risico op bloedingen hoger inschat dan het risico op recidief DVT en PE. Patiënten die cardioversie ondergaan: Xarelto kan gestart en/of gecontinueerd worden bij patiënten die mogelijk cardioversie zullen ondergaan. Patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren die PCI (percutane coronaire interventie) met stentplaatsing ondergaan: Er is beperkte ervaring met een gerebuceerde dosis van 15 mg Xarelto eenmaal daags (of 10 mg Xarelto eenmaal daags voor patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-49 ml/min) bovenop een P2Y12-remmer gedurende een maximum van 12 maanden. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen; actieve klinisch significante bloeding; letsel of een aandoening die beschouwd wordt als een significant risico op een ernstige bloeding; gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen tenzij in het specifieke geval dat er van antistollingsmiddel wordt gewisseld of als niet-gefractioneerde heparine (UFH) wordt gegeven in een dosering die nodig is om een centrale veneuze of arteriële katheter open te houden; leveraandoening gepaard gaande met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico, waaronder cirrotische patiënten met Child-Pugh B en C; zwangerschap en borstvoeding. **Bovendien voor 2,5 mg:** gelijktijdige behandeling van ACS met anti tromboocyten therapie bij patiënten die eerder een CVA of TIA hebben gehad; gelijktijdige behandeling van CHD/PAV met ASA bij patiënten met eerdere hemorragische of lacunaire beroerte, of een beroerte in de voorafgaande maand. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Klinische bewaking in lijn met de praktijk van antistollingsbehandeling wordt gedurende de gehele behandelingsperiode aanbevolen. Toediening van Xarelto dient gestaakt te worden als ernstige bloedingen optreden. Op hogere leeftijd kan het risico op bloedingen toenemen. Xarelto moet worden gestaakt bij de eerste verschijnselen van ernstige huiduitslag, of enige andere tekenen van overgevoeligheid en het gelijktijdig optreden van mucosale laesies. **Behandeling met rivaroxaban wordt niet aanbevolen:** bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <15 ml/min); bij patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling krijgen met sterke remmers van CYP3A4 en P-gp, waaronder azol-antimycotica of H₂-protonpompremmers; bij patiënten met een verhoogd risico op bloeding; bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met sterke CYP3A4-inductoren, tenzij de patiënt nauwlettend wordt geobserveerd op het optreden van klachten en symptomen van trombose; bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidesyndroom; Xarelto mag niet worden gebruikt voor trombofropylaxe bij patiënten die recent een transkatheter-aortakleppenvanging (TAVR) hebben ondergaan; **niet aanbevelen vanwege beperkte beschikbaarheid van gegevens:** bij patiënten onder de 18 jaar; bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met dronedarone; bij patiënten met een klepprothese. **Met voorzichtigheid gebruiken:** bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico; bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min); bij patiënten met nierinsufficiëntie (alleen voor 15 en 20 mg) of matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-49 ml/min) (alleen voor 2,5 en 10 mg), indien ze gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen die plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen; bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden. Als neuraxiale anesthesie of spinale/epidurale anesthesie/punctie wordt uitgevoerd. Bij patiënten met een hoog risico op een ulceratieve gastro-intestinale aandoening kan een geschikte prophylactische behandeling worden overwogen. Het is niet nodig om stollingsparameters te bewaken tijdens behandeling met rivaroxaban in de klinische praktijk. Indien echter klinisch gëndiceerd kunnen de rivaroxabanspiegels worden gemeten met gekalibreerde kwantitatieve anti-Factor Xa testen. Xarelto bevat lactose. **Bovendien voor 2,5 mg:** **Niet aanbevelen vanwege beperkte beschikbaarheid van gegevens:** bij behandeling in combinatie met andere tromboocytenaggregatiemmers dan ASA en clopidogrel/ticlopidine. **Met voorzichtigheid gebruiken:** bij patiënten > 75 jaar oud of met een lager lichaamsgewicht; bij CHD-patiënten met ernstig symptomatisch hartfalen. Patiënten die worden behandeld met Xarelto en ASA of Xarelto en ASA plus clopidogrel/ticlopidine mogen alleen gelijktijdig met NSAID's worden behandeld als de voordelen opwegen tegen het risico van bloedingen. **Bovendien voor 10 mg/15 mg/20 mg:** **Niet aanbevelen vanwege beperkte beschikbaarheid van gegevens:** bij hemodynamisch instabiele PE-patiënten of patiënten die trombolysen of pulmonale embolietomie nodig hebben. **Bijwerkingen:** Vaak: anemie, duizeligheid, hoofdpijn, hemorragie van de ogen, hypotensie, hematoom, epistaxis, bloed opheffen, tandvleesbloeding, hemorragie van het maag-darmkanaal, gastro-intestinale en abdominale pijn, dyspepsie, misselijkheid, obstipatie, diarree, braken, verhoogde transaminases, pruritis, huiduitslag, ecchymose, cutane en subcutane hemorragie, pijn in de extremiteiten, urogenitale hemorragie (menstragie zeer vaak bij vrouwen < 55 jaar bij behandeling van DVT, PE of preventie van recidieven), verminderde nierfunctie, koorts, perifeer oedeem, verminderde algehele kracht en energie, postprocedurale hemorragie, contusie en wondsecretie. **Soms:** trombocytose, trombocytopenie, allergische reactie, allergische dermatitis, angio-oedeem en allergisch oedeem, cerebrale en intracraniale hemorragie, syncope, tachycardie, droge mond, leverfunctiestoornissen, verhogingen in bilirubine, alkalische fosfatase in het bloed en GGT, urticaria, hemostas, zich owell voeten, verhogingen in LDH, lipase, amylase. **Zelden:** geelzucht, verhoogd geconjugerd bilirubine, cholestase, hepatitis (incl. hepatocellulaire schade), spierhemorragie, gelokaliseerd oedeem, vasculair pseudoaneurysma (waargenomen als soms bij preventie van atherothrombotische complicaties bij patiënten na een ACS na een percutane coronaire interventie). **Zeer zelden:** anafylactische reacties inclusief shock, Stevens-Johnson syndroom/toxische Epidermale Necrolyse, DRESS-syndroom. **Niet bekend:** compartmentyndroom of (acuut) nierfalen secundair aan een bloeding. **Handelsvorm:** Dosee met 10, 28, 30, 42, 56 of 100x1 tabletten. **Starterspakket met 48 tabletten (42 x 15 mg + 7 x 20 mg).** Fles met 100 tabletten. **Nummer van de vergunning:** EU/1/08/472/001-049. **Vergunninghouder:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleverstatus:** U.R. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC's:** 07/2019. **Versie:** augustus 2019. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

MA-XAR-NL-0059-1



VACATURE LATEN OPVALLEN?

OP ZOEK NAAR IEMAND MET EEN FARMACEUTISCHE ACHTERGROND?
PLAATS UW VACATURE IN HET PHARMACEUTISCH WEEKBLAD OF OP PW.NL.



NEEM CONTACT OP MET:

Kevin Aniba – 070 37 37 288

Monique Ruigrok – 070 37 37 407





Zeker, Xarelto® voor uw (cardio)vasculaire patiënten¹



Superieure bescherming voor uw VTE-patiënt bij verlengde behandeling t.o.v. aspirine^{*,1,2}

Verlaging cardiovasculair overlijden

- voor de AF-patiënt met diabetes type 2 t.o.v. VKA^{*,§, #,3}
- voor de CAD-patiënt t.o.v. aspirine^{*,4}

Minder amputaties voor de symptomatische PAV-patiënt t.o.v. aspirine^{*,5}

* Binnen de geregistreerde indicatie en het bijbehorende doseringsregime.

§ Non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus, eerdere CVA of TIA.

Gerapporteerd als vasculair overlijden in de publicatie; Bansilal S, et al (2015)3.

¶ Patiënten zoals gerefereerd in studies 2,3,4 en 5.

Referenties:

1. Xarelto Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) 2,5 mg, 10 mg, 15 mg en 20 mg. 22 juli 2019
2. Weitz J.J., Lensing A.W.A., Prins M.H., et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017;376(13):1211-1222
3. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). Am Heart J 2015;170(4):675-682
4. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;391:205-18
5. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018; 391: 219-29