

Farma Actueel

Ziekenhuis

Tijdschrift voor ziekenhuis- en poliklinische apothekers
EAHP Special

Jaargang 6, Nummer 2, April 2023



27th EAHP CONGRESS
22-23-24 MARCH

Lisbon 2023



**FROM DRUG DESIGN
TO TREATMENT SUCCESS**

**WHAT REALLY MATTERS
TO PATIENTS?**





Deze maandelijks* immunoglobulinevervangings therapie# kan **zelfstandig[‡] thuis** worden toegediend[‡]

HyQvia is de eerste en enige gefaciliteerde subcutane immunoglobuline (fSCIg)^{1,2} en is geïndiceerd voor primaire en secundaire immunodeficiënties#



HyQvia
immunoglobuline 10%
recombinant humane hyaluronidase

MAANDELIJKS* TOEDIENEN,

OOK GEWOON THUIS^{1,2}

* Toedieningsinterval van 3-4 weken is gebaseerd op de klinische respons van de patiënt.¹

[‡] Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken voor de volledige indicatie.

[‡] Na een gedegen training. De toediening thuis bij kinderen en adolescenten moet worden begeleid door een begeleider of verzorger die hiervoor goed is getraind.

[‡] Of door een zorgverlener thuis of in een gezondheidszorginstelling.

Zie voor de verkorte productinformatie en referenties elders in dit blad.

C-APROM/NU/HYQ/0003 - Maart 2023

INHOUDSOPGAVE

April 2023

Casper Franssen (UMCG)	Het vaststellen van de nierfunctie	4
Marieke Kerkes (Catharina)	Het vaststellen van de nierfunctie	5
Teun van Gelder (Erasmus MC)	De ziekenhuisapotheker bij niertransplantatie	6
Maridi Aerts, Sander Borgsteede	Veilig gebruik geneesmiddelen bij cirrhose	7
Kirsten Schimmel (LUMC)	Bereiding en tekorten	8
Nynke Jager (Radboud)	Gepersonaliseerde behandeling	9
Lelly Oboh, Jo Hayes (UK)	Stoppen medicatie aan einde leven	11
Anne Black (UK), Carla Alonso-Martinez (Spanje)	ATMP's	12
Maria del Carmen Climent Palmer (Spanje)	Improving communications to patients	13
Anna Harjans, Julian Baehr (Germany)	The Green hospital	14

Beste collega's

De EAHP Special 2023 ligt voor u. Het Europese Congres voor Ziekenhuisapothekers in Lissabon kon weer rekenen op vele deelnemers. Er waren bijna 3000 ziekenhuisapothekers aanwezig, waaronder zo'n 150 Nederlandse ziekenhuisapothekers. FarmaActueel heeft een aantal relevante presentaties voor u vastgelegd in deze uitgave. Met name de Nederlandstalige sprekers Sander Borgsteede, Maridi Aerts, Teun van Gelder, Kirsten Schimmel, Marieke Kerkes, Nynke Jager en Casper Franssen danken wij voor hun bijdrage in deze uitgave. De bij de EAHP behorende FunRun mocht rekenen op ruim 40 hardlopers, die met een run van 5 km samen 700 euro voor KiKa (Kinderen Kankervrij) konden genereren.

De webcasts van dit EAHP-Congres zijn te volgen op www.farmaactueel.nl. De volgende uitgave met interviews mag u in juni 2023 verwachten, natuurlijk weer vol met innovaties en interviews.

[Dr. Berry van Schaik MBA](#)

Colofon

FarmaActueel Ziekenhuis is bedoeld voor BIG-geregistreerde ziekenhuis- en poliklinische apothekers. De redactieraad is nog in oprichting. Alle informatie en adreswijzigingen bij info@farmaactueel.nl.

Disclaimer

Alle auteursrechten zijn voorbehouden. Niets uit deze uitgave van FarmaActueel Ziekenhuis mag worden overgenomen, in welke vorm dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van FarmaActueel. Aan deze uitgave kunnen geen rechten worden ontleend. FarmaActueel kan niet aansprakelijk worden gesteld voor fouten en onjuistheden, en de gevolgen hiervan.

Oplage en verspreiding

FarmaActueel Ziekenhuis verschijnt 6x per jaar en wordt gratis verspreid aan ruim 700 BIG-geregistreerde apothekers, werkzaam in ziekenhuizen.

Casper Franssen (UMCG): Vaststellen van nierfunctie bij volwassenen



Een accurate meting of schatting van de nierfunctie is van groot belang voor de diagnose en stadiëring van chronisch nierfalen en voor het inschatten van de prognose. Het is ook cruciaal voor het bepalen van de dosering van geneesmiddelen die door de nieren worden uitgescheiden. Er

zijn verschillende methoden om de uitscheidingsfunctie van de nieren te meten, elk met zijn eigen voor- en nadelen. De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) kan je nauwkeurig meten met een exogene stof, zoals inuline, die door de glomeruli wordt gefiltreerd maar niet door tubuli wordt teruggeresorbeerd of uitgescheiden. Dit is de referentie methode maar heeft als nadeel dat het onderzoek een aantal uur duurt en relatief duur is. De GFR kan worden geschat uit de plasmaconcentratie van lichaamseigen stoffen waarbij kreatinine het meest gebruikt wordt. Het voordeel van de geschatte GFR is dat het primair uitgerukt wordt als ml/min/1,73 m² waardoor een recent gewicht en lengte niet nodig zijn wat ook de automatische rapportage vergemakkelijkt. De schatting van GFR uit kreatinine heeft als nadeel dat het beïnvloed wordt door niet-GFR determinanten waarover verderop meer. De uitscheidingsfunctie

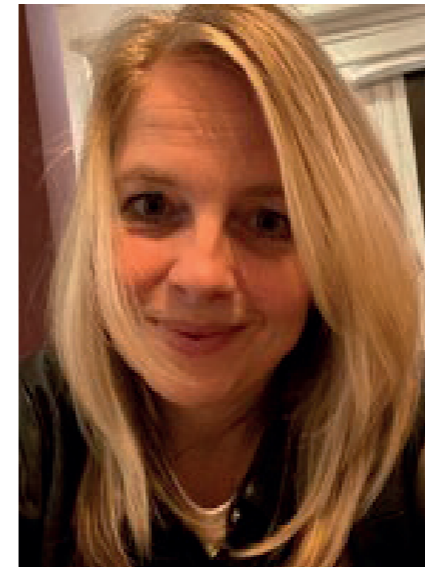
Vergelijking van meetmethoden van nierfunctie

	Glomerulaire filtratie snelheid (GFR)	Kreatinine klaring
Meting	Exogene marker (inuline, iohexol)	Creatinine clearance (24 uren urine)
	Referentie methode Kost tijd voor de patiënt Duur	Not affected by muscle mass Overschat GFR Gevoelig voor fouten urine verzameling
Schatting	Geschatte GFR = eGFR (vanuit kreatinine of cystatin C)	Cockcroft-Gault (vanuit kreatinine)
	Gewicht en lengte zijn niet nodig → Eenvoudige input in EPD Beïnvloed door non-GFR determinanten	Geen beïnvloeding door spiermassa; Veel oudere studies hebben deze methode gebruikt. Overschat GFR; gewicht is nodig

van de nieren kan ook worden gemeten met de kreatinine klaring waarbij de patiënt gedurende 24 uur alle urine verzamelt en een plasma creatinine wordt bepaald. De kreatinine klaring heeft als nadeel dat het de GFR overschat omdat kreatinine ook door tubuli wordt uitgescheiden. Deze overschatting neemt toe van ongeveer 10% bij normale nierfunctie tot wel 40 a 50% bij chronisch nierfalen stadium 5. De Cockcroft-Gault formule is ontwikkeld om de kreatinine klaring te schatten; nadelen zijn dat deze formule de werkelijke GFR ook overschat en dat een recent gewicht nodig is.

De plasmaconcentratie van creatinine hangt niet alleen af van de uitscheiding door de nieren maar ook van de generatiesnelheid van creatinine. Deze wordt bepaald door de spiermassa van een persoon en daarnaast in geringe mate door de hoeveelheid creatine in het voedsel, dus vleesconsumptie en eventueel gebruik van creatinesupplementen. Omdat spiermassa de belangrijkste niet-GFR determinant van creatinine is, maken schattingsformules van GFR, die gebaseerd zijn op kreatinine (zoals MDRD en CKD-EPI), gebruik van leeftijd, geslacht en ras omdat dit belangrijkste factoren zijn die de spiermassa bepalen. De schatting van de nierfunctie uit kreatinine is preciezer naarmate de persoon een voor zijn leeftijd en geslacht meer gemiddelde spiermassa heeft. Bij een boven- of ondergemiddelde spiermassa moet men voorzichtig zijn met de interpretatie van de eGFR uitslag omdat er een forse overschatting of onderschatting kan zijn t.o.v. de werkelijke GFR. Bij dergelijke personen kan een schatting van de eGFR gebaseerd op cystatine C (CKD-EPI_{Cys}) een betrouwbaardere schatting geven omdat cystatine C niet beïnvloed wordt door spiermassa. Voor de schatting van de GFR uit zowel kreatinine als cystatine C geldt dat het geen betrouwbare schatting geeft als er geen steady state is zoals bij een acute nierinsufficiëntie of bij patiënten die met nierfunctie vervangende therapie worden behandeld.

Marieke Kerkes(Catherina): Vaststellen van nierfunctie bij volwassenen



Samen met Casper Franssen, nefroloog in het UMCG, had ik het genoegen om op de EAHP in Lissabon een interactieve presentatie te verzorgen met de volgende titel “The art of estimating

renal function in adult patient groups”.

In deze interactieve sessie hebben we deelnemers meegenomen in de diverse methodes om nierfunctie te kunnen schatten en wat hier de belangrijke pitfalls zijn. Dit hebben we vervolgens vertaald naar een stapsgewijze benadering van casuïstiek in de klinische praktijk. Als belangrijke boodschap bij het aanpassen van geneesmiddeldoseringen bij patiënten met een verminderde nierfunctie wilden we overbrengen “there is no one size fits all: know your patient”. In onderstaande dia is de stapsgewijze benadering die we gebruikt hebben om hier vorm aan te

kunnen geven beschreven. In de interactieve sessie hebben we deze benadering vervolgens toegepast op verschillende casus uit onze klinische praktijk. De meeste apothekers gebruiken het EPD en/of klinische beslisondersteuning om geneesmiddeldoseringen aan te passen bij patiënten met verminderde nierfunctie. Erg belangrijk hierbij is dat een geschatte nierfunctie meer is dan een getal alleen en dat de goede interpretatie hiervan door een apotheker uitermate belangrijk is voor goede farmaceutische patiëntenzorg. Hierbij kan het stappenplan op de dia worden gebruikt. Een schatting van de nierfunctie als eGFR is niet zomaar bruikbaar in een acute setting, aangezien de kreatinine die wordt gebruikt om de eGFR te schatten uiteraard in deze situatie niet in steady state is. Zo kan een eGFR in een acute setting nog relatief normaal zijn en kan de echte nierfunctie vrijwel 0 zijn. Daarnaast is het van belang om altijd te beseffen wat de indicatie is van het geneesmiddel dat eventueel aanpassing behoeft en wat de reden is om de dosis van dit betreffende geneesmiddel aan te passen. Zo kan het raadzaam zijn om bij een snel verwacht herstel bij medicatie die alleen maar aangepast zou worden omdat deze langzaam zou stapelen even aan te zien en niet direct een dosiswijziging te adviseren.

Tenslotte hebben we een casus gepresenteerd van een patiënt die zich presenteerde op de SEH met een herpes encefalitis die een valaciclovir intoxicatie bleek te zijn, waaruit bleek dat het ook altijd raadzaam is voor apothekers maar ook artsen om altijd de D van drug mee te nemen in je DD bij acute nierfunctiestoornissen. Hierbij hebben we als apothekers een belangrijke rol in de signalering.

Important considerations stepwise approach

- Chronic or acute setting
- Pitfalls in using an estimation of renal function for this specific patient (older age, body composition, time)
- Indication of the drug
treatment of an acute condition
treatment of a chronic condition
prevention
- Reason to adjust the dose
accumulation
less/no effect
nephrotoxicity



30 maart 2023

14

Teun van Gelder (ErasmusMC): De rol van de ziekenhuisapotheker bij niertransplantatie.



Tijdens het EAHP congres was er op donderdag 23 maart een symposium waarin de rol van de apotheker bij de zorg voor patiënten met een niertransplantatie werd besproken. Als inleider fungeerde Prof Teun van Gelder, internist – nefroloog/klinisch farmacoloog uit het LUMC, waarna Dr Andrea Devaney, apotheker bij het Oxford Transplant Centre, in Oxford, UK vertelde over haar betrokkenheid bij de zorg voor deze groep patiënten.

Dankzij niertransplantatie neemt zowel de kwaliteit van leven als de overlevingsduur van patiënten met eindstadium nierfalen toe. Ter preventie van afstoting worden patiënten na niertransplantatie behandeld met een aantal immunosuppressieve geneesmiddelen, waaronder geneesmiddelen met een nauwe therapeutische breedte. Therapeutic drug monitoring wordt op grote schaal toegepast, en ofschon tacrolimus en mycofenolaat mofetil al 25 jaar op de markt zijn, zijn er nog steeds nieuwe studies gaande op het gebied van het optimaal doseren van deze geneesmiddelen. Te denken valt aan het monitoren van AUCs in plaats van dalspiegels, de mogelijke voordelen van het bepalen van intracellulaire concentraties, en het al of niet implementeren van farmacogenetica bij het doseren van tacrolimus. Bovendien hebben deze geneesmiddelen potentieel interacties met de overige co-medicatie, waarvoor de adviezen van de apotheker bijzonder nodig en nuttig zijn. Ook tijdens COVID is wel weer gele-

ken dat deze groep van transplantatie patiënten een kwetsbare groep vormen. Als gevolg van de immunosuppressie maken zij na een vaccinatie minder beschermende antistoffen aan. En bij het gebruik van Paxlovid, dat onder meer ritonavir bevat, is er een niet te onderschatten remming van de klaring van tacrolimus, waardoor de behandeling met tacrolimus gedurende de Paxlovid-kuur, en zelfs een aantal dagen daarna, het beste geheel kan worden onderbroken. Therapietrouw is, bij de jarenlange onderhoudsbehandeling, voor sommige patiënten een uitdaging, en ook daar kan de apotheker in een begeleidende rol van toegevoegde waarde zijn. Duidelijk werd ook dat er tussen landen onderling aanzienlijke verschillen zijn in de wijze waarop, en in de intensiteit waarmee, de apotheker in de zorg voor transplantatie patiënten betrokken is.

Hyovia verkorte geneesmiddelinformatie

Naam van het geneesmiddel: Hyovia 100 mg/ml oplossing voor infusie voor subcutaan gebruik. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Hyovia is een dubbele injectieflacon bestaande uit één injectieflacon met humane normale immunoglobuline (immunoglobuline 10% of IG 10%) en één injectieflacon met recombinant humane hyaluronidase (RHuPH20). Eén ml bevat 100 mg humane normale immunoglobuline (zuiverheid van minimaal 98% immunoglobuline G (IgG)). Distributie van IgG subklassen (waarden bij benadering): IgG1 ≥ 56,9 %, IgG2 ≥ 25,6 %, IgG3 ≥ 3,4 %, IgG4 ± 1,7 %. **Maximale toegelate immunoglobuline A (IgA)** is 140 µg/ml. Bereid uit humaan plasma van donoren. **Hulpstoffen** met bekend effect: Recombinant humane hyaluronidase (RHuPH20), natrium (als chloride en fosfaat). **Farmacologische vorm:** Oplossing voor infusie. **Therapeutische indicaties:** Vervangingstherapie bij volwassenen, kinderen en jongeren (van 0 tot 18 jaar) bij: Primaire immunodeficiëntiesyndromen en met verminderde productie van antilichamen; Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties; Infectieuze antitoxische behandeling en/of een besloten specifieke antitoxische behandeling (specifiek antitoxisch serum); PSMA-71 of een serum-IgG-spiegel van < 4 g/l. **PSAF** – het niet bereiken van een minstens tweevoudige verhoging van de IgG-antistof titer op polysaccharide-pneumokokken- en polypeptide-antigenvaccinatie. **Contra-indicaties:** Niet intraveneus of intramusculair toedienen; overgevoelheid voor de werkzame stof (IgG) of voor een van de vermelde hulpstoffen; overgevoelheid voor humane immunoglobulinen, vooral in zeer zeldzame gevallen van IgA-deficiëntie waaraan de patiënt antilichamen tegen IgA heeft; bekende systemische overgevoelheid voor hyaluronidase of recombinant humane hyaluronidase. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Om het langzamen van de herkomst van biologische te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden. Indien Hyovia per ongeluk in een bloedvat wordt toegediend, kan een anafylactische shock optreden. De aanbevolen toedieningswijze aanhouden. Patiënten tijdens de gehele infusieperiode nauwlettend bewaken, zeker patiënten bij wie met de behandeling wordt begonnen. Bepaalde bijwerkingen kunnen zich vaker voordoen bij patiënten die humane normale immunoglobuline voor het eerst krijgen toegediend, of in zeldzame gevallen, wanneer op een ander product met humane normale immunoglobuline wordt overgestapt of wanneer de vorige infusie al lang geleden is toegediend. De eerste keer het product langzaam toedienen. Wanneer zich bijwerkingen voordoen, moet ofwel de toedienings snelheid worden verlaagd of de infusie worden gestopt. De vereiste behandeling is afhankelijk van de aard en ernst van de bijwerking. In het geval van een shock, dient de infusie onmiddellijk te worden gestopt en behandeling voor shock toegepast te worden. Echte overgevoelheidsreacties voor IG 10% komen zelden voor. Deze kunnen met name voorkomen bij patiënten met anti IgA antilichamen die met extra voorzichtigheid moeten worden behandeld. In zeldzame gevallen kan humane normale immunoglobuline een daling van de bloeddruk met anafylactische reactie veroorzaken, zelfs bij patiënten die eerder behandelingen met humane normale immunoglobuline goed hebben verdragen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn voordat ze immunoglobulinen gaan gebruiken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bestaande risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen. Controleer nauwlettend op tekenen en symptomen van trombose en beoordeel de bloedsnelheid bij patiënten met risico op hyperviscositeit. Ook bij afwezigheid van bekende risicofactoren kan trombose optreden. Ontvangens van immunoglobulineproducten moeten worden gecontroleerd en gevolgd op klinische symptomen van hemolyse. Ernstige renale bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die intraveneuze immunoglobulinebehandeling krijgen, met name bij producten die sucrose bevatten (Hyovia bevat geen sucrose). Gevallen van aseptische meningitis zijn gemeld in samenhang met intraveneuze en subcutane immunoglobulinebehandeling. De IG 10%-component is in zeldzame gevallen in zeldzame gevallen met menselijke hyaluronidase bevat de volgende hoeveelheid (mg) natrium per injectieflacon: 1,25 ml - 5,0 mg; 2,5 ml - 10,1 mg; 5 ml - 20,2 mg; 10 ml - 40,3 mg; 15 ml - 60,5 mg. Dit komt overeen met 0,25 tot 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. **Bijwerkingen:** De vaakst gemelde bijwerkingen van Hyovia waren lokale reacties. De vaakst gemelde systemische bijwerkingen waren hoofdpijn, vermoeidheid en pruritus. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig in ernst. **Humane normale immunoglobuline** Bijwerkingen zoals koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, nauwe, artalgie, lage bloeddruk en matige lage rugpijn kunnen soms voorkomen. In zeldzame gevallen kunnen humane normale immunoglobulinen een plotselinge daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock veroorzaken, zelfs bij patiënten die bij eerdere toediening geen overgevoelheidsreacties vertoonden. Lokale reacties op intravasculaire toediening zijn: pijn, roodheid, verharding, lokale warmte, jeuk, blauwe plekken en zwel. Deze kunnen zich vaak voordoen. Gevallen van voorbijgaande aseptische meningitis, voorbijgaande hemolytische reacties, verhoogd serumcreatinine en/of acuut nierfalen zijn bij humane normale immunoglobuline waargenomen. Trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie en dissepeerende trombose zijn zelden waargenomen bij IV- en SC-toediening van immunoglobulineproducten. Recombinant humane hyaluronidase De vaakst gemelde bijwerkingen waren lokale reacties op de infusieplaats, zoals erythem en pijn. Daarnaast is het vaakst gemeld in samenhang met subcutane toediening van een groot vloeistofvolume. Antilichamen tegen recombinant humane hyaluronidase In totaal 13 van de 83 proefpersonen die deelnamen aan een hoofdonderzoek ontwikkelden een antilichaam dat tijdens het klinische onderzoek in staat bleek zich ten minste eenmaal te binden aan recombinant humane hyaluronidase (RHuPH20). Deze antilichamen konden recombinant humane hyaluronidase niet neutraliseren. Een tijdijk verband tussen bijwerkingen en de aanwezigheid van anti-RHuPH20-antistoffen kon niet worden aangetoond. Er was geen toename in incidentie of ernst van bijwerkingen bij patiënten die antilichamen tegen recombinant humane hyaluronidase hadden ontwikkeld. Voor een overzicht van alle bijwerkingen: zie de volledige SmPC. Voor een goede veiligheidsbeoordeling worden berepbevoeren in de gezondheidszorg verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl). **Farmacotherapeutische categorieën:** Immunosens en immunoglobulinen; immunoglobulinen, normaal humaan, ATC-code: J05BA01. **Handelsnaam:** Hyovia. **Handelsvergoeding:** Basella Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk. **Nummers van de handelsvergunning:** EU/113/840/001 (2,5 g/25 ml); EU/113/840/002 (5 g/50 ml); EU/113/840/003 (10g/100 ml); EU/113/840/004 (20g/200 ml); EU/113/840/005 (30g/300 ml). **Afleverstatu:** Uf Datum van laatste wijziging van deze tekst: 10/2022. **Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: www.ema.europa.eu. Volledige productinformatie is verkrijgbaar via de lokale vertegenwoordiger in Nederland: Takeda Nederland B.V., Hoofddorp of www.takeda.nl. Vergoedingsstatus: Geneesmiddelenvergoedingsstelsel.**

Referenties: 1. Hyovia Samenstelling van de Productinformatie, oktober 2022
2. Wassenaar HL et al. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(4):951-957.
Takeda Nederland B.V., Hoofddorp, C-APPROMNLHY02003 - Maart 2023

Hyovia
immunoglobuline 10%
recombinant humane hyaluronidase

Maridi Aerts (UZ Brussel), Sander Borgsteede (Health Base): Veilig medicijngebruik bij cirrhose



Het transport en de afbraak van geneesmiddelen zijn afhankelijk van de leverfunctie. Een leverfunctiestoornis verandert de farmacokinetiek en -dynamiek van geneesmiddelen. Vanwege de grote overcapaciteit van de lever wordt dit pas relevant bij mensen met cirrose. Veel geneesmiddelen, waaronder analgetica en statines, moeten bij mensen met cirrose vermeden worden of in een lagere dosering worden gebruikt. Cirrose is een langzaam progressieve ziekte en ontstaat door aanhoudende ontsteking van de lever. De belangrijkste oorzaak van cirrose is hepatitis gevolgd door alcoholmisbruik met daarnaast de laatste jaren een steeds grotere rol voor Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Bij deze aandoeningen verandert de leverarchitectuur en wordt de lever stugger. Dit leidt via fibrose uiteindelijk tot cirrose met een verlies van zowel het aantal als de functionaliteit van de hepatocyten. Cirrose wordt vastgesteld met een biopsie

of leverscan en de ernst van cirrose wordt geclassificeerd met de Child-Pugh-score, waarbij er met een score van 5-6 punten sprake is van milde cirrose (klasse A) van 7-9 van matige cirrose (klasse B) en van 10-15 van ernstige cirrose (klasse C). Kenmerken van cirrose zijn onder andere portale hypertensie, (oesophagus)varices, ascites en hepatische encefalopathie. Als gevolg van de portale hypertensie ontstaat shunting: het bloed gaat (gedeeltelijk) niet meer door de lever heen. Cirrose verandert de absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) van geneesmiddelen en hun uitwerking op afzonderlijke organen (farmacodynamiek). De meest relevante wijzigingen zijn een verminderde absorptie door een toegenomen first past effect en een verminderd metabolisme. Voor veilig gebruik van geneesmiddelen bij mensen met cirrose is het belangrijk om per geneesmiddel te bepalen of het veilig gebruikt kan worden door mensen met cirrose en hoe de dosering moet worden aangepast. Gerichte adviezen zijn te vinden op de website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl. Hier is ook een handout te vinden met de belangrijkste en suggesties voor alternatieven. De adviezen zijn tot stand gekomen door een systematische beoordeling van de literatuur en de expertopinions van een multidisciplinair panel van deskundigen. Voorbeelden van geneesmiddelen die vermeden moeten worden bij cirrose zijn NSAIDs (met paracetamol als veilig alternatief), pantoprazol (kies omeprazol) en atorvastatine (kies simvastatine bij CTP A en B). Door een bewuste afweging te maken over geneesmiddelen bij cirrose kan de ziekenhuisapotheker bijdragen aan veilig geneesmiddelengebruik bij deze kwetsbare patiëntenpopulatie.



of leverscan en de ernst van cirrose wordt geclassificeerd met de Child-Pugh-score, waarbij er met een score van 5-6 punten sprake is van milde cirrose (klasse A) van 7-9 van matige cirrose (klasse B) en van 10-15 van ernstige cirrose (klasse C). Kenmerken van cirrose zijn onder andere

portale hypertensie, (oesophagus)varices, ascites en hepatische encefalopathie. Als gevolg van de portale hypertensie ontstaat shunting: het bloed gaat (gedeeltelijk) niet meer door de lever heen.

Cirrose verandert de absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) van geneesmiddelen en hun uitwerking op afzonderlijke organen (farmacodynamiek). De meest relevante wijzigingen zijn een verminderde absorptie door een toegenomen first past effect en een verminderd metabolisme. Voor veilig gebruik van geneesmiddelen bij mensen met cirrose is het belangrijk om per geneesmiddel te bepalen of het veilig gebruikt kan worden door mensen met cirrose en hoe de dosering moet worden aangepast. Gerichte adviezen zijn te vinden op de website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl. Hier is ook een handout te vinden met de belangrijkste en suggesties voor alternatieven. De adviezen zijn tot stand gekomen door een systematische beoordeling van de literatuur en de expertopinions van een multidisciplinair panel van deskundigen. Voorbeelden van geneesmiddelen die vermeden moeten worden bij cirrose zijn NSAIDs (met paracetamol als veilig alternatief), pantoprazol (kies omeprazol) en atorvastatine (kies simvastatine bij CTP A en B). Door een bewuste afweging te maken over geneesmiddelen bij cirrose kan de ziekenhuisapotheker bijdragen aan veilig geneesmiddelengebruik bij deze kwetsbare patiëntenpopulatie.

Drugs used in Liver cirrhosis | Health care professionals | HOME | LIVER CIRRHOSIS | DRUGS | FAQ | CONTACT

Search for drugs

www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl
www.drugsinlivercirrhosis.org

Prokinetic drugs

		Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Metoclopramide	Safety	no additional risks known	no additional risks known	no additional risks known
	Dose	dose adjustment is not necessary	use half of the normal dose	use half of the normal dose
Domperidone	Safety	no additional risks known	no additional risks known	unsafe
	Dose	dose adjustment is not necessary	use a third of the normal dose	no dosing advice (unsafe)

Explanation

There were multiple studies retrieved where metoclopramide was used in patients with cirrhosis. Exposure to metoclopramide is approximately doubled in Child-Pugh B and C, so it is advised to use half of the normal dose. Domperidone is not well studied in patients with cirrhosis. Exposure is increased threefold in Child-Pugh B and it is recommended to use a third of the normal dose. There were no clinical studies in patients with Child-Pugh C cirrhosis and it is predicted that exposure increases. For these reasons it is classified as 'unsafe' in Child-Pugh C.

Information about the safety classification and the recommended actions can be found [here](#).

Summary of literature

Kirsten Schimmel (LUMC): Is Bereiding het antwoord op medicijntekorten?



kan dit een oplossing zijn voor lange termijn tekorten. De vraag is echter of alles mogelijk is of dat er beperkingen zijn aan deze oplossing? Regelgeving is ook niet in heel Europa hetzelfde, wat een uniforme oplossing in de weg kan staan. Aan de andere kant zijn er veel 'best practices' die goed gedeeld kunnen worden met elkaar.

In de workshop zijn 2 verschillende Europese situaties geschetst: Nederland en Portugal. Vervolgens zijn de deelnemers met 2 casussen aan het werk gegaan waarbij de verschillende groepen ieder een andere stakeholder als uitgangspunt moesten nemen: overheid, apotheker, arts/patient en industrie. Deze setting leverde in de (goed bezochte) workshop een levendige discussie op met als eindconclusie: er kan meer dan je denkt en zeker niet altijd, maar in een aantal gevallen kunnen apothekerbereidingen een hele goede oplossing zijn.

Geneesmiddelttekorten zijn aan de orde van de dag en dit zal de komende jaren ook nog wel zo blijven. Oorzaken zijn talrijk en variëren van gestegen vraag, dalende vergoedingsprijzen, tekorten aan grondstoffen, logistieke problemen, administratieve formaliteiten, gesloten grenzen tot zoals we gezien hebben zelfs een pandemie. Welke oorzaak ook, een tekort kost veel werk, maar zelfs met veel personele inzet lukt het niet altijd om een alternatief te kopen of importeren en daarmee continuïteit van zorg te garanderen. Daarnaast komt het ook voor dat een geneesmiddel wel op de markt is, maar de prijs zo hoog dat het niet vergoed wordt en alsnog niet beschikbaar voor de patiënt.

Gelukkig kunnen en mogen ziekenhuisapothekers bereiden en

Scaping the landscape of compounding: The Netherlands

17.6 million inhabitants

126 hospitals

Facilities

Every hospital pharmacy has reconstitution facilities

- High risk drugs
- Parenteral nutrition
- Services to the wards

10-15 hospitals have 'full' production facilities:

- Sterile to non-sterile
- Own patients and/or other hospitals

Regulatory framework:

- For own patients: allowed on small scale:
 - Short term use: up to 150 unique patients per month
 - Chronic therapy: up to 50 unique patients per month
 - Pharmacies need to comply to GMP-Z
- For other hospitals:
 - toleration policy, manufacturing pharmacy needs to comply to full GMP, no licensed alternatives available

1 KIM Schimmel, EAHP 2023, WS to compounding (always) the answer to drug shortages? Pictures: LUMC

2 KIM Schimmel, EAHP 2023, WS to compounding (always) the answer to drug shortages? Pictures: LUMC

Nynke Jager (Radboudumc): Gepersonaliseerde behandeling – uitdagingen ziekenhuisapotheker



In het algemeen worden alle patiënten behandeld met dezelfde (ge-registreerde) dosering van een geneesmiddel. Deze dosering is tot stand gekomen door onderzoek in een populatie, vaak gezonde vrijwilligers. Echter, patiënten reageren om verschillende

redenen anders op dezelfde dosering van een geneesmiddel. Om de behandeling te optimaliseren, kan het doseerregime worden aangepast aan de patiënt; op basis van de karakteristieken van een bepaalde patiëntengroep (covariaat-gestuurd), of op basis van de individuele patiënt. Bij kritiek zieke patiënten spelen verschillende processen, die zowel kunnen resulteren in een verhoogde als een verlaagde blootstelling. Daarnaast worden kritiek zieke patiënten gekenmerkt door hun niet-stabiele situatie, waarbij de mate waarin deze processen de PK van een geneesmiddel beïnvloeden snel kan veranderen. Bij patiënten met obesitas is tevens aangetoond dat zowel absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie anders kunnen zijn dan in niet-obese patiënten. Hier dient bij het bepalen van een doseerregime rekening mee gehouden te worden. Zo resulteert een standaard dosering van 40mg/kg vancomycine per 24uur in een grotere kans op verhoogde blootstelling en dus nefrotoxiciteit, en zou een dosering van 35mg/kg (maximaal 5500mg/24uur) passen-

der zijn voor deze populatie. Een ander voorbeeld is verminderde penetratie van cefazoline in de huid bij obese patiënten vergeleken bij niet-obesen, waardoor een hogere dosering pre-operatieve dosering van cefazoline geïndiceerd is.

Individueel doseren gebeurt bij voorkeur op basis van klinische uitkomst, zoals bijvoorbeeld bloeddruk of INR. In bepaalde gevallen is de klinische uitkomst niet direct te meten, bijvoorbeeld bij antibiotica. In die gevallen kan TDM geïndiceerd zijn. Het is dan wel van belang dat er een target bekend is dat past bij de individuele patiënt. Zo is voor bijvoorbeeld vancomycine een consensus bereikt over de blootstelling (AUC 400-600 mg*h/L), maar is voor de beta-lactam antibiotica nog meer onderzoek nodig. Daarnaast moet er een analysemethode beschikbaar zijn die accurate resultaten levert, binnen een korte tijd, zodat er voldoende tijd is om de behandeling bij te sturen.

Samenvattend is er voor de (ziekenhuis)apotheker een belangrijke rol bij het optimaliseren van de behandeling van de individuele patiënt. Hiervoor is het van belang om kennis te hebben van factoren die effect hebben op de PK in specifieke patiëntengroepen, en van de mogelijkheden (en beperkingen) van TDM.

Take home messages

Interpatient variability can result in large differences in drug exposure

Tools for drug dosing individualisation:

- Patient factors; ICU, obesity, impaired renal function
- TDM
 - Aminoglycosiden, vancomycine: all patients
 - Beta-lactams: in specific situations
 - Treat the patient not the number; is the chosen target suitable for your patient?
 - Ensure a suitable assay is available



De EAHP FunRun op de vrijdagochtend. Meer dan 40 deelnemers renden 5 km langs de highlights van Lissabon en verzamelden samen 700 euro voor Kinderen Kankervrij (KiKa). De foto is genomen voor de Mosteiros dos Jerónimos. Doet u volgend jaar ook mee in Bordeaux?



Lelly Oboh en Jo Hayes (UK): Veilig stoppen van medicatie aan einde leven



Beide dames werken als consulting pharmacist met mensen aan het einde van hun leven. Om patiënten verlichting te geven in hun vaak vele medicijngebruik screenen zij de medicatie, op zinvolheid. Ze komen dan diverse barrières tegen.



lopen. Voor het beginnen van een deprescribing gesprek kan de apotheker gebruik maken van de Cardiff 6-punten toolkit. Het gaat dan om Comfort, Taalgebruik, Stijl van vraagstelling, Luisteren, Reflectie en Samenvatten (zie dia).

Zo zijn patiënten bij “deprescribing” vaak bang dat

ze al worden opgegeven. Vaak is ook de prognose moeilijk in te schatten. Zelf zijn de apothekers onzeker over hoe zij het gesprek over deprescribing moeten starten. Het deprescriben kan onthoudingsverschijnselen teweeg brengen, waardoor het lijden kan worden verslechtert. Dan rijst ook de vraag wiens taak dit deprescribing eigenlijk is.

Over de prognose van deze patiënten is vaak afhankelijk van onderliggend lijden. Bij orgaanfalen kan het schoksgewijs gaan, bij kanker kan het lang goed gaan en ineens aflopen, terwijl bij dementie en “frailty” heel langzaam kan af-

In dat gesprek komen moeilijke vragen voor, zoals

What are the barriers to stopping medicines?

- Uncertain prognosis
- Limited time / busy
- Fear that patients might think you are giving up on them
- Not sure how to start the conversation
- Uncertainty in healthcare professionals about the benefits of medicines in specific circumstances e.g. aspirin for AF
- Complex treatments for multiple co-morbidities – opioids and laxatives, PPI and steroids
- Fear of withdrawal effects
- Multiple teams and prescribers involved – whose job is deprescribing?



Not sure how to start the deprescribing conversation?

The Cardiff 6-point toolkit

- Comfort – sitting, lighting etc
- Language & terminology
- Question style – open, focused, hypothetical
- Listening – active; incl. silence, acknowledge
- Reflection – pick up on key words or cues
- Summarising



Case study 1: Cancer

- K – 58 year old lady with pancreatic cancer which has progressed on palliative chemotherapy and type 2 diabetes.
- Generally deteriorating, spending most of her time in bed, very poor appetite, vomiting, dehydrated, struggling with tablets, episodes of shaking, sweating and fast heartbeat = hypoglycaemia
- Dexamethasone 1mg od
- Metoclopramide 10mg tds
- Morphine sustained release 60mg bd
- Novomix insulin 20 units am & 10 units pm
- Metformin
- Dapagliflozin
- Creon® 25,000 – 2-3 capsules tds

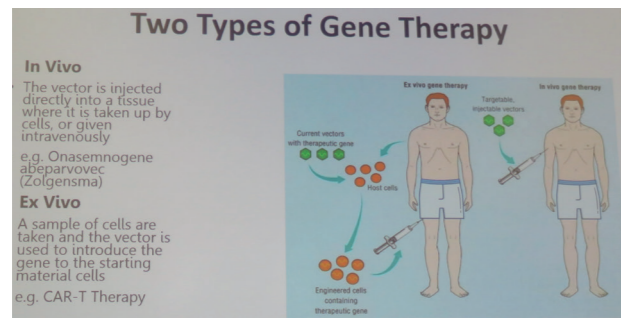
“Geef jij me al op?” en “Hoe lang heb ik nog?” en “Hoe zal ik uiteindelijk sterven?”

Diverse casuïstiek wordt behandeld. In een eerste casus (zie dia) wordt duidelijk dat het hier gaat om een patiënt met diabetes, met een hypo, gezien het zweten en de snelle hartslag. De medicatielijst wordt gescreend en diverse medicatie kan worden gestopt, zoals metformine en dapagliflozine. Voor insuline kan beter een ander korter werkend insuline worden voorgeschreven. De overige medicatie wordt gecontinueerd, mits de patiënt goed kan blijven slikken.

Anne Black (UK), Carla Alonso-Martinez (Spanje) Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's)



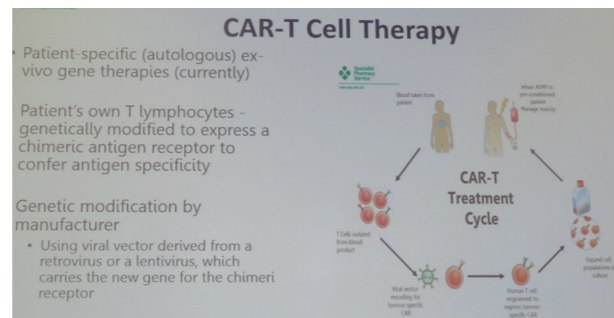
In een drukbezette zaal legde Anne Black uit wat ATMP's zijn. Vaak gaat het hier om levens veranderende medicijnen. ATMP's zijn biologicals en zijn onder te verdelen in Somatic Cell Therapy Medicinal Products (SCT's), Tissue Engineered Products (TEP) en Gen Therapy Medicinal Products (GTMP). De SCT's zijn cellen of weefsel dat aanzienlijke manipulatie heeft ondergaan, waard bij de functie van die cellen of dat weefsel is veranderd. De toepassing is breed en betreft vaak diverse kanker-



soorten. Bij TEP's gaat het om opwerken van humane cellen of weefsel, zodat het gebruikt kan worden om beschadigde delen van het lichaam te repareren of vervangen. Bij Gentherapie onderscheidt men: in vivo en ex vivo. Bij in vivo wordt de vector direct in het lichaam of in het weefsel toegediend. Bij ex vivo worden eerst cellen afgenomen bij de patiënt. De cellen worden opgewerkt en met een vector toege-



diend aan de patiënt. (zie dia) Het wordt toegepast



bij bijvoorbeeld Spinale spieratrofie. Een voorbeeld van deze therapie is de CAR-T celtherapie. (zie dia) Er zijn intussen vele ATMP's geregistreerd voor vele toepassingen (zie dia) en er volgen er velen in de toekomst.

Generic name	Brand name	Indication	Type of ATMP
adidasagenie autolotelecel	Lidvep	Pre-symptomatic early onset (late infantile and early juvenile) mitochondrial leukoencephalopathy	Ex vivo GTMP
autologous anti-CD19 transduced CD3+ cells	Tecartus	Mantle cell lymphoma in adults	Ex vivo GTMP
autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence	Sermavek	Severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency	Ex vivo GTMP
axicablagene ciloluceel	Yescarta	Diffuse large B-cell lymphoma in adults - first-line	Ex vivo GTMP
ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells	Horcior	Corneal stem cell deficiency due to ocular keratin 5 deficiency	TEP
onaseemogene abeparvovec	Zolgensma	Spinal muscular atrophy	In vivo GTMP
spheroids of human autologous matrix-associated chondrocytes	Spheroex	Articular cartilage disorders	TEP
tailoegene laterparepvec	Imyviz	Malignant melanoma	In vivo GTMP
lisagenleuceel	Kymriah	Diffuse large B-cell lymphoma in adults - first-line	Ex vivo GTMP
lisagenleuceel	Kymriah	Acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults	Ex vivo GTMP
voortegene neparvovec	Lentiv	Lentiv congenital amaurosis or retinitis pigmentosa caused by confirmed biallelic RPE65 mutations	In vivo GTMP

Maria del Carmen Climent Palmer (Spanje): Improving communications in patients



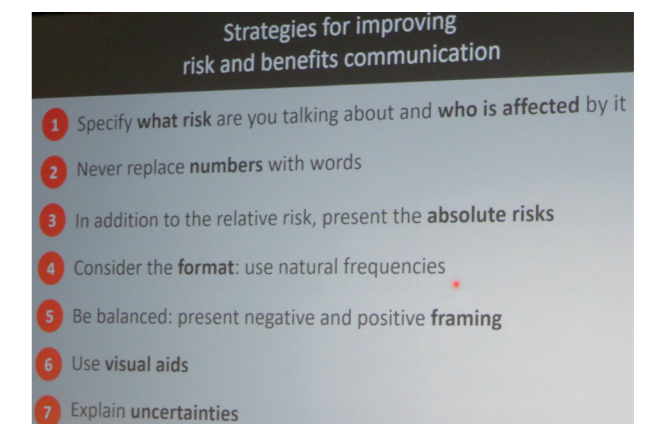
Als er 1 presentatie het waard is om via de webcast te beluisteren is dit vlamdende betoog het wel. Volgens Maria del Carmen zijn er 3 doelen om communicatie goed uit te voeren: Het veranderen van gedrag (overtuigen), veranderen van geloof (overtuigen) en het delen van informatie (informereren).

Met vele voorbeelden legt ze uit wat het verschil is tussen absoluut risico en relatief risico. Met hoe je iets vertelt, kun je de beleving van het risico anders doen overkomen. Het maakt verschil of je 5% risico loopt of 1 op de 20 of 5 op de 100 gevallen.

Via framing kun je goed nieuws vertellen, maar

de nadelen weglaten. Positieve framing laat bijvoorbeeld het aantal overlevenden zien, negatieve framing het aantal doden.

Daarom heeft Maria 7 adviezen om een zo goed mogelijke communicatie te starten, en een zo eerlijk mogelijk verhaal te geven.



Verkorte productinformatie Paxlovid (opgesteld: februari 2023). De volledige productinformatie (SPC) is op aanvraag verkrijgbaar. Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Samenstelling:** Paxlovid 150 mg + 100 mg filmomhulde tabletten. Elke roze filmomhulde tablet bevat 150 mg nirmatrelvir, elke witte filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir. **Indicaties:** Paxlovid is geïndiceerd voor de behandeling van coronavirusinfectie 2019 (COVID-19) bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19. **Farmacotherapeutische categorie:** antivirale middelen voor systemisch gebruik, proteaseremmers, ATC-code: J05AE30. **Dosering:** De aanbevolen dosering is 300 mg nirmatrelvir (twee tabletten van 150 mg) samen met 100 mg ritonavir (één tablet van 100 mg). De drie tabletten om de 12 uur tegelijk oraal innemen gedurende 5 dagen. Paxlovid dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat de diagnose COVID-19 is gesteld en aanvang van de symptomen. Het wordt aanbevolen om de volledige behandelingsduur van 5 dagen te voltooien, zelfs als de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen vanwege ernstige of kritieke COVID-19 na aanvang van de behandeling met Paxlovid. Indien de patiënt een dosis vergeet, en daar meer dan 8 uur later pas achter komt, dient de patiënt de gemiste dosis niet meer in te nemen en in plaats daarvan de volgende dosis op het normaal geplande tijdstip in te nemen. De patiënt mag geen dubbele dosis innemen om een gemiste dosis in te halen. **Speciale populaties:** Verminderde nierfunctie: Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (eGFR ≥30 ml/min tot <60 ml/min) dient de dosis te worden verlaagd naar om de 12 uur nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg gedurende 5 dagen, om overmatige blootstelling te vermijden. Paxlovid mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min, waaronder patiënten met terminaal nierfalen onder hemodialyse). **Speciale aandacht voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie:** De dagelijkse blisterverpakking bevat twee afzonderlijke gedeeltes met in elk twee tabletten nirmatrelvir en één tablet ritonavir, overeenkomend met de dagelijkse toediening van de standaarddosering. Patiënten met een matig verminderde nierfunctie dienen daarom te worden gewezen op het feit dat zij om de 12 uur slechts één tablet nirmatrelvir met de tablet ritonavir dienen in te nemen. **Verminderde leverfunctie:** Paxlovid mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstig (Child-Pugh-klasse C) verminderde leverfunctie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen. De volgende geneesmiddelen zijn een leidraad en worden niet beschouwd als een volledig overzicht van alle mogelijke geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn met Paxlovid. Geneesmiddelen die voor de klaring in hoge mate afhankelijk zijn van CYP3A en waarbij verhoogde concentraties gepaard gaan met ernstige en/of levensbedreigende reacties: **Alfa-adrenoreceptorantagonisten:** alfuzosine; **Geneesmiddelen tegen angina pectoris:** ranolazine; **Antiaritmica:** amiodaron, dronedaron, flecainide, propafenon, kinidine; **Antibiotica:** fusidinezuur; **Geneesmiddelen tegen kanker:** neratinib, venetoclax; **Geneesmiddel tegen licht:** colchicine; **Antihistaminica:** terfenadine; **Antipsychotica/neuroleptica:** clozapine, lurasidon, pimozide, quetiapine; **Geneesmiddelen tegen benigne prostaathyperplasie:** silodosine; **Cardiovasculaire geneesmiddelen:** eplerenon, ivabradine; **Ergotderivate:** dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergometrine; **Middelen voor maag-darmmotiliteit:** cisapride; **Immunosuppressiva:** voclosporine; **Lipidenwijzigende middelen:** HMGCoA-reductaseremmers: lovastatine, simvastatine; **Microsomale-triglycetidtransferoproteïne (MTP)-remmer:** lomitapide; **Geneesmiddelen tegen migraine:** eletriptan; **PDE5remmers:** avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil; **Sedativa/hypnotica:** clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, orale midazolam en triazolam; **Vasopressinereceptor-antagonisten:** tolvaptan. Geneesmiddelen die krachtige CYP3A-inductoren zijn, waarbij significant verlaagde nirmatrelvir/ritonavir-plasmaconcentraties gepaard kunnen gaan met mogelijk verlies van de virologische respons en met mogelijke resistentie: **Antibiotica:** rifampicine; **Geneesmiddelen tegen kanker:** apalutamide; **Anticonvulsiva:** carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne; **Kruidenpreparaten:** sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Er mag niet met Paxlovid worden gestart onmiddellijk na stopzetting van CYP3A4-inductoren, aangezien de werking van de recentelijk stopgezette CYP3A4-inductor nog een bepaalde periode aanhoudt. Een multidisciplinaire aanpak (bijvoorbeeld met betrokkenheid van artsen en specialisten op het gebied van klinische farmacologie) dient overwogen te worden om het juiste tijdstip voor het starten met Paxlovid te bepalen, ermee rekening houdend dat de werking van de recentelijk stopgezette CYP3A4-inductor nog een bepaalde periode aanhoudt en rekening houdend met de noodzaak om met Paxlovid te starten binnen 5 dagen na aanvang van de symptomen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** **Risico op ernstige bijwerkingen als gevolg van interacties met andere geneesmiddelen:** De behandeling van geneesmiddel-geneesmiddelinteracties (*drug-drug interactions*, DDI's) bij COVID-19-patiënten die een hoog risico hebben en die meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd krijgen, kan complex zijn. Hiervoor is een grondig inzicht in de aard en omvang van de interactie met alle gelijktijdig toegediende geneesmiddelen vereist. Bij bepaalde patiënten dient een multidisciplinaire aanpak (bijvoorbeeld met betrokkenheid van artsen en specialisten op het gebied van klinische farmacologie) te worden overwogen voor behandeling van DDI's, vooral indien het gebruik van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wordt stopgezet, de dosering ervan wordt verminderd of indien monitoren op bijwerkingen noodzakelijk is. **Overgevoelighedsreacties:** Anafylaxie en andere overgevoelighedsreacties zijn gemeld voor Paxlovid. Gevallen van toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom zijn gemeld met ritonavir, een onderdeel van Paxlovid (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van Norvir). Als verschijnselen en symptomen van een klinisch significante overgevoelighedsreactie of anafylaxie optreden, dient het gebruik van Paxlovid onmiddellijk te worden stopgezet en dient te worden gestart met gepaste geneesmiddelen en/of ondersteunende zorg. **Hepatotoxiciteit:** Verhogingen van levertransaminasen, klinische hepatitis en geelzucht zijn voorgekomen bij patiënten die ritonavir kregen. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer Paxlovid wordt toegediend aan patiënten met bestaande leverziekten, afwijkingen in leverenzymen of hepatitis. **Risico op ontwikkeling van resistentie tegen hiv 1:** Omdat nirmatrelvir gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir kan er een risico zijn dat hiv 1 resistent wordt voor hiv-1-infectie die niet onder controle of niet gediagnosticeerd is. **Hulpstoffen:** nirmatrelvir-tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Nirmatrelvir- en ritonavir-tabletten bevatten elk minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. **Interacties:** Effect van andere geneesmiddelen op Paxlovid: Nirmatrelvir en ritonavir zijn CYP3A-substraten. Gelijktijdige toediening van Paxlovid met geneesmiddelen die CYP3A induceren, kan de plasmaconcentraties van nirmatrelvir en ritonavir verlagen en het therapeutische effect van Paxlovid verminderen. Gelijktijdige toediening van Paxlovid met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen, kan de plasmaconcentraties van nirmatrelvir en ritonavir verhogen. **Effecten van Paxlovid op andere geneesmiddelen:** CYP3A4-substraten: Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) is een krachtige remmer van CYP3A en verhoogt de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A. Gelijktijdige toediening van andere CYP3A4-substraten die kunnen leiden tot een mogelijk significante interactie mag uitsluitend worden overwogen als de voordelen opwegen tegen de risico's. **CYP2D6-substraten:** Zoals blijkt uit in-vitro-onderzoeken, heeft ritonavir een hoge affiniteit voor verschillende cytochrom P450 (CYP)-isomeren en kan het oxiderend met de volgende rangorde remmen: CYP3A4>CYP2D6. Gelijktijdige toediening van Paxlovid met geneesmiddelen die CYP2D6 remmen, kan de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die CYP2D6 remmen verlagen. **Pglycoproteïne-substraten:** Paxlovid heeft ook een hoge affiniteit voor Pglycoproteïne (Pgp) en remt dit transporteiwit, voorzichtigheid is dus geboden in het geval van een gelijktijdige behandeling. De veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. Indien nodig kan de dosis naar beneden worden aangepast; of vermijd gelijktijdig gebruik. Paxlovid kan glucoronidering en oxidering door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 induceren. Daardoor kan de biotransformatie van bepaalde geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via deze routes, toenemen. Dit kan leiden tot een verlaagde systemische blootstelling aan dergelijke geneesmiddelen, waardoor het therapeutische effect ervan kan verminderen of worden verstoord. Uit in-vitro-onderzoeken blijkt dat nirmatrelvir, bij klinisch relevante concentraties, mogelijk MDR1, MATE1, OCT1 en OATP1B1 kan remmen. Specifieke onderzoeken naar geneesmiddel-geneesmiddelinteracties uitgedrukt met Paxlovid wijzen erop dat de geneesmiddeleninteracties hoofdzakelijk toe te schrijven zijn aan ritonavir. Daarom zijn de geneesmiddeleninteracties gerelateerd aan ritonavir ook van toepassing op Paxlovid. Voor geneesmiddelen uit de volgende geneesmiddelenklassen dient een interactie met nirmatrelvir/ritonavir en een eventuele dosis aanpassing of alternatieve behandeling te worden overwogen: **alfa-adrenoreceptor-antagonisten, amfetaminderivaten, analgetica, geneesmiddelen tegen angina pectoris, antiaritmica, antiastmatische, geneesmiddelen tegen kanker, anticoagulantia, anticonvulsiva, anti-corticosteroiden, antidepressiva, geneesmiddel tegen licht, anti-HCV, antihistaminica, anti-hiv, anti-infectiva, antischvotica, middelen tegen benigne prostaathyperplasie, B2-agonist (langwerkend), calciumkanaalantagonisten, cardiovasculaire middelen, endothelineantagonisten, ergotderivate, middelen voor maag-darmmotiliteit, kruidenproducten, HMG-CoA-reductaseremmers, hormonale anticonceptie, immunosuppressiva, geneesmiddelen tegen migraine, lipidenwijzigende middelen, fosfodiesterase (PDE5)-remmers, sedativa/hypnotica, slaapmiddel, stoppen met roken, steroïden, schildklierhormoonsubstitutie therapie, vasopressinereceptor-antagonisten. Onderstaande QR-code verwijst naar een website met meer informatie over Paxlovid. Op deze website is ook een interactietabel met een overzicht van mogelijke geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn of een interactie met nirmatrelvir/ritonavir kunnen aangaan. Let op de hierboven genoemde geneesmiddelenklassen en de interactietabel zijn niet volledig, maar slechts een leidraad. **Bijwerkingen:** Vaak (≥1/100, <1/10): Dysgeusie, hoofdpijn, diarree, braken, nausea. **Soms** (≥1/1.000, <1/100): Overgevoeligheid (waaronder pruritus en rash), buikpijn. **Zelden** (≥1/10.000, <1/1.000): Anafylaxie, malaise. **Aflieverstatus: UR. Verpakking:** Paxlovid is verpakt in dozen met daarin 5 blister voor de dagelijkse dosis: in totaal 30 tabletten. Elke dagelijkse blister bevat 4 nirmatrelvir-tabletten en 2 ritonavir-tabletten voor de ochtend- en avonddosis. **Registratienummer:** EU/1/22/1625/001. **Vergoeding en prijzen:** zie de G-Standaard. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636). Registratiehouder:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, België. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.****

Anna Harjans (Germany): The Green Hospital

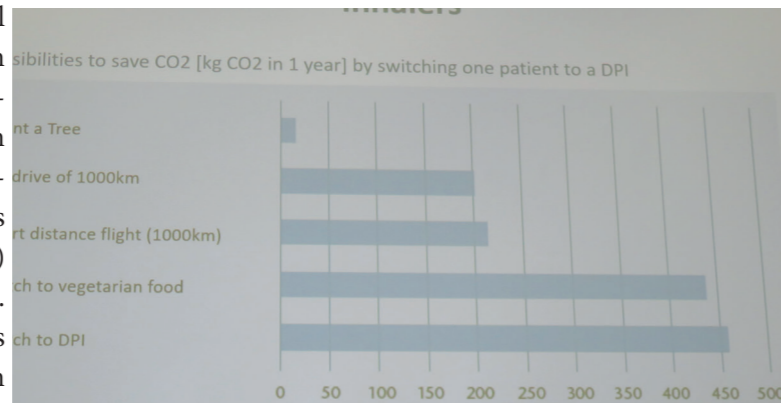


3000 reizigers van Frankfurt naar New York.

Wat kan de ziekenhuisapotheker doen om de uitstoot van gasen te beperken? Het optimaliseren van de keten van geneesmiddelen. We kunnen per product de emissie uitrekenen, de bottom-up methode. Binnen het ziekenhuis nemen geneesmiddelen 13% van de opwarming voor hun rekening. Dus ziekenhuisapothekers, vraag je aanbieders naar hun CO2 footprint, liefst per product (Zie dia).

Een ander iets, dat de ziekenhuisapotheker kan aanpakken is het omzetten, waar mogelijk, van aerosolen voor inhalatie naar poederinhalatoren. Het blijkt namelijk dat aerosolen, zoals diCl-diF-methaan gas een GWP heeft van 10.900, en norflurane van 1430. Dit is veel effectiever dan bijvoorbeeld een boom planten (zie dia).

De ziekenhuizen hebben een groot aandeel in de uitstoot van gasen. Als we kijken naar de anesthesiegassen, dan is de uitstoot van desfluraan gelijk aan 2540x de uitstoot van CO2. De Global Warming Potential (GWP) van desfluraan is dan 2540. Isofluraan is nu het goedkoopste gas met een GWP van 510, sevofluraan slechts 130, en is daarmee het meest gebruikte gas in het ziekenhuis waar Harjans werkt. Het gebruik van NO (GWP is 298) is in dat ziekenhuis streng gereduceerd. Met deze keuzen bespaart het ziekenhuis jaarlijks 2700 ton CO2, een equivalent van



What can the hospital pharmacist do?

- Economy** (Icon: coins)
- Supplying ability** (Icon: truck)
- Localisation of production site** (Icon: globe and factory)

Why not consider sustainability in the acquisition process?

- data about companies' CO₂ footprint
- measures to lower CO₂ footprint

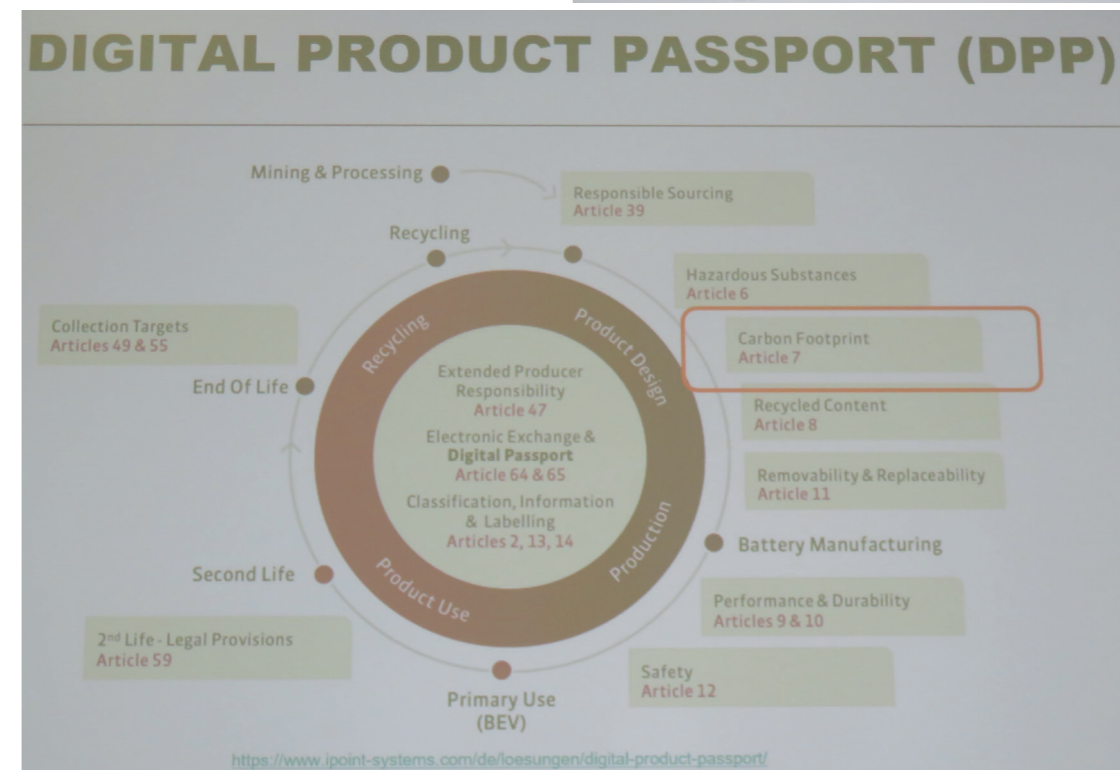
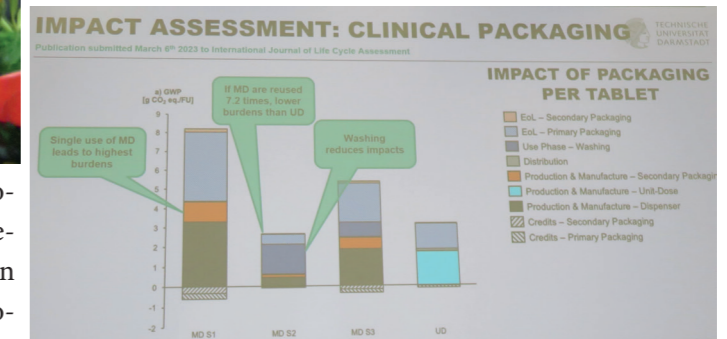
Julian Baehr (Germany): The Green Hospital



gelijke uitstoot bij hun producten. Het DPP geldt al sinds 2014 voor grote bedrijven, en gaat gelden per 2026 voor middelgrote en in 2027 voor kleine bedrijven. (zie dia). Het DPP geeft per product aan wat de Carbon Footprint is. Een belangrijk kenmerk is "Carbon-neutral" op de verpakking.

Baehr introduceert de veel gebruikte methode om de impact van een product op het milieu te meten, de Life Cycle Assessment. Met deze methode heeft hij onderzocht of het verpakken in unit-dose van medicijnen schadelijk is in termen van CO2. Alle verpakkingen worden vertaald in Global Warming Potential (GWP). Het blijkt na onderzoek dat unit-dose niet méér belastend is, gemeten als GWP, dan andere verpakkingen.

Baehr laat ons kennismaken met het Digital Product Passport (DPP), een rapport waarin beschreven staat hoe bedrijven zich kunnen aanpassen aan de verantwoordelijkheden voor een zo groen mo-



U kunt de
hoogrisicopatiënten
uit het **ziekenhuis** houden

86%
relatieve
risicoreductie op
ziekenhuisopname
en sterfte



PAXLOVID in
drie minuten op
www.pfizerpro.nl

Ook voor beschikbaarheid
en meest recente informatie

Start meteen met
PAXLOVID na een
positieve COVID-19 test

PaxlovidTM 

(nirmatrelvir 150 mg tablets | ritonavir 100 mg tablets)

Meest gemelde bijwerkingen: dysgeusie, misselijkheid, diarree,
hoofdpijn en braken¹
Ref 1: SmPC

PP-PAX-NLD-0183

 Pfizer