

dep. 29/7/02

CVZ

College voor zorgverzekeringen

Prof. J.H. Bavincklaan 2
1183 AT Amstelveen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Postbus 396
1180 BD Amstelveen

(020) 347 55 55
(020) 647 34 94

info@cvz.nl
www.cvz.nl

Uw brief van
7-5-2002

Uw kenmerk
Farmatec/2282609

Datum
26 juli 2002

Ons kenmerk
Farmacie/22034491

Behandeld door/Documentnummer
Van Luijn/CFH/Br

Doorkiesnummer
(020) 34 75 623

Onderwerp
CFH-rapport 02/09: hydromorfon (Palladone®),
thyrotropine alfa (Thyrogen®),
Niet-geconserveerde oogdruppels

Geachte heer Bomhoff,

In de brief van 7 mei 2002 heeft u het CVZ verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren over o.a. de geneesmiddelen hydromorfon (Palladone®) en thyrotropine alfa (Thyrogen®). Daarnaast heeft u op 3 april 1998 verzocht om een herbeoordeling van de niet-geconserveerde oogdruppels. Deze beoordelingen zijn inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 02/09, dat als bijlage is toegevoegd.

Hydromorfon (Palladone®) is bestemd voor de behandeling van ernstige pijn bij patiënten met kanker. Het is als onderling vervangbaar beoordeeld met morfine en oxycodon. Voorgesteld wordt om Palladone® op te nemen op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp in cluster 0N02AAA0 met als standaarddosis 12 mg.

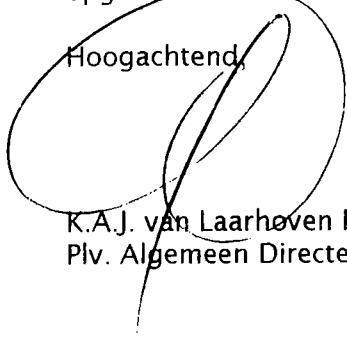
Thyrotropine alfa (Thyrogen®) is bestemd voor gebruik bij lichaamsscintigrafie met radioactief jood in combinatie met de bepaling van het thyreoglobulinegehalte bij de detectie van schildklierresten en gedifferentieerd schildklierkanker. Thyrotropine alfa is niet onderling vervangbaar en heeft mogelijk een therapeutische meerwaarde voor een beperkte groep patiënten. Over een grotere doelmatigheid kan op basis van een farmaco-economische studie geen goed onderbouwde uitspraak worden gedaan. Opname in het GVS leidt tot meerkosten; deze zijn gering (€ 5.000 - 9.400) als het gebruik zich beperkt tot patiënten bij wie sprake is van een meerwaarde. Het gedifferentieerde schildklier carcinoom heeft een geringe incidentie en prevalentie, waardoor behandeling en controle in gespecialiseerde centra dient plaats te vinden. De toediening van thyrotropine alfa kan uit praktische overwegingen elders plaatsvinden.

De niet geconserveerde oogdruppels zijn in het GVS opgenomen in dezelfde clusters als de geconserveerde oogdruppels. Naar aanleiding van een groot aantal brieven van behandelaren en patiënten is aan het CVZ gevraagd de positie van de niet geconserveerde oogdruppels binnen het GVS te heroverwegen. De vraag hierbij is of het al of niet aanwezig zijn van een conserveermiddel kan leiden tot een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen de producten.

Voor de beantwoording van deze vraag heeft de Commissie Farmaceutische Hulp een literatuurstudie uitgevoerd, de problematiek nader onderzocht en externe deskundigen geraadpleegd. Op grond van deze bevindingen is de commissie tot de conclusie gekomen dat voor een bepaalde groep patiënten de conserveermiddelvrije geneesmiddelen een duidelijk therapeutisch voordeel hebben boven de geconserveerde oogdruppels. De conserveermiddelen veroorzaken bij deze patiënten zodanige bijwerkingen dat het gezichtsvermogen zodanig wordt beperkt, dat zij problemen ondervinden bij het dagelijks functioneren.

Dit betekent concreet dat de oogdruppels zonder conserveermiddelen uit de bestaande clusters kunnen worden gehaald en opgenomen in nieuwe clusters op bijlage 1A dan wel opgenomen kunnen worden op bijlage 1B van de Regeling farmaceutische hulp.

Hoogachtend,



K.A.J. van Laarhoven RA
Plv. Algemeen Directeur

Bijlage: 1

Rapport

CFH-rapport 02/09

**hydromorfon (Palladone®)
thyrotropine-alfa (Thyrogen®)
niet-geconserveerde oogdruppels**

Op 25 juli 2002 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 396
1180 BD Amstelveen
Fax (020) 64 73 494
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Document

CFH-Rapp-02-09

Afdeling

Directie Zorg/sector farmacie

Auteur

J.C.F. van Luijn

Doorkiesnummer

Tel. (020) 34 75 623

Inhoud:

pag.

1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. hydromorfon (Palladone®)
3	2.b. thyrotropine-alfa (Thyrogen®)
7	3. Herbeoordeling
7	3.a. Niet-geconserveerde oogdruppels
13	4. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 7 mei 2002
2. Farmacotherapeutisch rapport Palladone®
3. Farmacotherapeutisch rapport Thyrogen®
4. FarmacoEconomisch rapport Thyrogen®
5. Financiële analyse Thyrogen®
6. GVS-indeling oogpreparaten 1A

1. Inleiding

In de brief van 7 mei 2002 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College van zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Palladone® en Thyrogen®. Dit rapport bevat tevens een oordeel over niet-geconserveerde oogdruppels naar aanleiding van het verzoek van de minister in de uitvoeringstoets van 3 april 1998.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. hydromorfon (Palladone®)

Samenstelling Hydromorfon(hydrochloride). Capsule 1,3 en 2,6 mg. Capsule met gereguleerde afgifte 4, 8, 16 en 24 mg.

Indicatie Behandeling van ernstige pijn bij kankerpatiënten.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor hydromorfon te clusteren met andere opioïden zoals morfine en oxycodon en hydromorfon te plaatsen op bijlage 1A in cluster 0N02AAA0.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Middelen worden op bijlage 1A geplaatst indien sprake is van onderlinge vervangbaarheid met andere reeds beschikbare verwante geneesmiddelen.

Verwante geneesmiddelen

Indien bij de behandeling van ernstige pijn bij kanker een opioïd is geïndiceerd is oraal morfine de eerste keus. Voor de beoordeling voor opname in het GVS is hydromorfon vergeleken met morfine.

2.a.3. Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortige wijze van werking/werkingsmechanisme Morfine werkt voornamelijk op de μ -receptor maar bindt ook aan de κ -receptor. Morfine werkt ook direct op de zenuwplexus van de darmwand (en veroorzaakt daardoor obstipatie). Hydromorfon grijpt aan op de μ -receptor; de farmacologische werking wijkt weinig af van die van morfine. De analgetische potentie van hydromorfon vs morfine staat in een verhouding van ongeveer 5-10 : 1. Volgens de 1B-tekst zijn er uit klinisch onderzoek aanwijzingen dat de werkzaamheid minder is dan die van morfine.

Gelijksoortig indicatiegebied De geregistreerde indicatie van hydromorfon (zowel met gereguleerde als directe afgifte) is behandeling van ernstige pijn bij kankerpatiënten. De geregistreerde indicatie van morfine oraal (zowel met gereguleerde als directe afgifte) is

ernstige pijn die behandeling met opioïden noodzakelijk maakt.

Gelijke toedieningsweg

Hydromorfon met gereguleerde en met directe afgifte worden oraal toegediend. Morfine met gereguleerde en met directe afgifte worden ook oraal toegediend.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Hydromorfon kan worden toegepast bij volwassen en kinderen ouder dan 12 jaar. Morfine kan zowel bij volwassenen als bij kinderen worden toegepast.

Klinisch relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van hydromorfon, dat als bijlage is bijgevoegd. De belangrijkste bevindingen worden hieronder weergegeven. De conclusie is gebaseerd op vergelijking met andere middelen aan de hand van de eigenschappen werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruikersgemak. Bij de geregistreerde indicatie (behandeling van ernstige pijn bij kanker) is er slechts 1 gepubliceerde kortdurende studie beschikbaar waarin hydromorfon retard is vergeleken met morfine retard. In deze studie waren er geen verschillen in werkzaamheid tussen hydromorfon en morfine. Wel wordt opgemerkt dat eventuele verschillen in werkzaamheid moeilijk te meten zijn omdat er is uitgegaan van een stabiele pijncontrole met een lage pijnscore. Volgens de aanbevelingen van de European Association for Palliative Pain Care (EAPC) zijn er geen grote verschillen in hydromorfon en morfine in werkzaamheid wanneer zij worden gebruikt in equi-analgetische doseringen. Op basis van de beschikbare gegevens konden geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen worden vastgesteld.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat hydromorfon onderling vervangbaar is met morfine.

2.a.5. Standaarddosering

Voor de berekening van een vergoedingslimiet moet een standaarddosering worden vastgesteld. Uitgangspunt daarbij is de DDD (defined daily dose), zoals vastgesteld onder verantwoordelijkheid van de WHO. Door de WHO is voor hydromorfon een DDD vastgesteld van 4 mg. De dosering van hydromorfon is sterk individueel bepaald. De aanvangsdosering is volgens de registratietekst 1,3-2,6 mg elke 4-6 uur of 4 mg tweemaal per dag van het retardpreparaat, waarna de dosering wordt verhoogd op geleide van de pijn. Er is geen maximale dosering vastgesteld.

Geconcludeerd moet worden dat de DDD buiten de doseringsrange in de registertekst valt en daarom niet kan dienen als standaarddosering in het GVS. Volgens de registertekst

heeft 1 mg hydromorfon een werking die overeenkomt met 7,5mg (5-10mg) morfine. Uitgaande van een vastgestelde standaarddosering van 100mg voor morfine betekent dit afgerond een standaarddosering van 12mg voor hydromorfon.

2.a.6. Conclusie plaats Palladone® in GVS

Hydromorfon is onderling vervangbaar met morfine; Palladone® capsule 1,3mg en 2,6mg en Palladone® capsule met gereguleerde afgifte 4mg, 8mg, 16mg en 24mg komen derhalve in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp met als standaarddosering 12mg.

2.b. thyrotropine-alfa (Thyrogen®)

Samenstelling

Poeder voor injectievloeistof 0,9 mg.

Indicatie

Voor gebruik bij lichaamsscintigrafie met radioactief jodium en bepaling van het thyreoglobulinegehalte (Tg) in serum ter detectie van schildklierresten en goed gedifferentieerde schildklierkanker in patiënten na thyreoïdectomie die een hormoonsuppressietherapie volgen (THST).

2.b.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt dat thyrotropine alfa in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B van het GVS, omdat het een therapeutische meerwaarde heeft en bovendien kosten-effectiever is dan de thans gebruikelijke methode van het onttrekken van toediening van schildklierhormoon.

2.b.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de onderlinge vervangbaarheid komen geen andere geneesmiddelen in aanmerking. De huidige diagnostiek van schildklierresten en goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom na thyreoïdectomie bestaat uit het onttrekken van schildklierhormoon suppletie therapie.

2.b.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Thyrotropine alfa is niet onderling vervangbaar met enig ander middel en komt daarmee in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1b van het GVS.

Voor eventuele opname op bijlage 1B is het noodzakelijk dat de plaats van thyrotropine alfa (therapeutische waarde) bij de diagnostiek van resterende kankercellen na thyreoïdectomie in verband met een schildkliercarcinoom wordt vastgesteld. Daarnaast moet worden vastgesteld of er sprake is van een doelmatige toepassing als diagnosticum.

2.b.4. Therapeutische waardebeoordeling

De therapeutische waarde van thyrotropine alfa is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Bij de beoordeling is thyrotropine alfa vergeleken met de standaarddiagnostiek bij follow-up van goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom. De belangrijkste bevindingen worden hieronder weergegeven. Een uitgebreide beschrijving van de therapeutische waardebeoordeling vindt u in het farmacotherapeutisch rapport van thyrotropine alfa dat als bijlage is meegestuurd.

Voor de optimale diagnose van resterende kankercellen via radio-actief jood scintigrafie of thyreoglobulinebepalingen is een hoge serumspiegel van TSH nodig om de opname van radioactief jood en de afscheiding van Tg uit schildkliercellen te bevorderen. De standaardmethode voor het verhogen van de TSH-spiegel bestaat uit tijdelijk (4-6 weken) onthouden van de suppressieve behandeling met schildklierhormoon, waardoor de patiënten gewoonlijk symptomen van hypothyreoïdie gaan vertonen. De periode van hypothyreoïdie kan worden bekort door gedurende twee weken liothyronine (T3) te geven. Indien desondanks hinderlijke bijwerkingen blijven bestaan kan men, zeker bij afwezigheid van Tg-antilichamen, een Tg bepaling doen terwijl de substitutie met schildklierhormoon wordt voortgezet.

Met gebruik van thyrotropine alfa wordt de voor de diagnostische procedures benodigde TSH-stimulatie bereikt, terwijl de patiënten euthyreotisch blijven doordat zij de behandeling met schildklierhormoon kunnen voortzetten.

Op basis van de beschikbare literatuur kan worden geconcludeerd dat de diagnostische validiteit vooralsnog matig is. Het gebruik kan worden overwogen bij patiënten zonder endogeen TSH als gevolg van comorbiditeit, namelijk (pan)hypopituitarisme. Daarnaast kan het worden ingezet bij patiënten die zeer ernstige, invaliderende klachten hebben tijdens het stopzetten van de schildklierhormoon suppletie therapie, ondanks gebruik van liothyronine, en bij wie een Tg bepaling tijdens gebruik van schildklierhormoon als follow-up parameter niet voldoende is (initieel slechte uitgangssituatie). Voor deze beperkte groep patiënten heeft thyrotropine alfa mogelijk een therapeutische meerwaarde; specifiek onderzoek daarbij heeft niet plaatsgevonden. Diagnostiek met thyrotropine alfa wordt niet geadviseerd bij patiënten bij wie de kans groot is, dat na het onderzoek behandeling met radioactief jood zal volgen. Het belangrijkste voordeel van het gebruik van thyrotropine alfa voor de patiënt is dat mogelijke klachten ten gevolge van hypothyreoïdie worden vermeden. Gebruik van thyrotropine alfa heeft een positieve invloed op de kwaliteit van leven; niet voor alle domeinen is een significante verbetering gevonden en uit onderzoek blijkt geen duidelijke verklaring voor wel gevonden

verschillen. Bij klinische studies met thyrotropine alfa zijn tot nu toe in tegenstelling tot de onttrekkingsmethode, geen gevallen van tumorgroei gemeld. Het gedifferentieerde schildkliercarcinoom heeft een geringe incidentie en prevalentie, waardoor behandeling en controle in gespecialiseerd centra dient plaats te vinden. De toediening van thyrotropine alfa kan uit praktische overwegingen elders plaatsvinden.

2.b.5. Conclusie therapeutische waarde

De diagnostische validiteit van thyrotropine alfa lijkt op basis van het beschikbare onderzoek matig. Voor een zeer beperkte groep patiënten heeft thyrotropine alpha mogelijk een therapeutische meerwaarde

2.b.6. Beoordeling doelmatigheid

Voor de beoordeling van de doelmatigheid is een farmaco-economische analyse uitgevoerd. In deze analyse is thyrotropine alfa vergeleken met de met de standaarddiagnostiek bij follow-up van goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom, namelijk de onttrekking van schildklierhormoon. Op basis van de farmaco-economische analyse kan echter geen uitspraak worden gedaan over een grotere doelmatigheid van thyrotropine alfa (zie bijlage). De uitgevoerde analyse is geen volledige farmaco-economische analyse omdat de effecten niet gekwantificeerd zijn. De kosten-effectiviteitsanalyse is niet op de juiste wijze uitgevoerd.

Wat de effecten betreft is bij gebruik van thyrotropine alfa mogelijk sprake van een verbetering van de kwaliteit van leven omdat hinderlijke symptomen van hypothyroidie als gevolg van het onttrekken van het schildklierhormoon niet optreden. Deze effecten zijn wel gemeten, echter niet gekwantificeerd en daardoor niet bruikbaar voor een economische evaluatie. De directe kosten binnen de gezondheidszorg en de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg zijn berekend met behulp van een groot aantal aannames. De verlaging van het productieverlies die bij gebruik van thyrotropine alfa zou optreden zijn gebaseerd op een enkele studie bij een beperkte groep patiënten, waarbij geen onderzoek heeft plaats gevonden naar de werkelijke kosten. De robuustheid van de resultaten is onduidelijk vanwege het ontbreken van een volledig onderbouwde gevoeligheidsanalyse.

2.b.7. Conclusie beoordeling doelmatigheid

Op basis van de farmaco-economische analyse kan geen uitspraak worden gedaan over een grotere doelmatigheid van thyrotropine alfa ten opzichte van de standaarddiagnostiek bij follow-up van goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom, namelijk de onttrekking van schildklierhormoon.

2.b.8. Financiële analyse

Opname van thyrotropine alfa in het GVS heeft gevolgen voor de kosten ten laste van het gezondheidszorgbudget en voor de kosten ten laste van het farmaciebudget. Hierover is een inschatting gemaakt (zie bijlage). Voor de berekening van de kosten is uitgegaan van het gebruik bij alleen die patiënten waarbij mogelijk sprake is van een therapeutische meerwaarde (zie 1.a.4.) en van het gebruik bij alle patiënten waarbij een scintigram is geïndiceerd. Gezien de onzekerheid rond de aantallen patiënten, het aantal scintigrammen per patiënt en het wel of niet optreden van extra kosten dan wel besparingen is geen goede raming van de kostenconsequenties te maken. Wel kan worden gesteld dat de meerkosten ten laste van het gezondheidszorgbudget ergens tussen de € 5.000 en € 9.400 liggen als het gebruik van thyrotropine alfa beperkt wordt tot patiënten waarbij sprake is van een therapeutische meerwaarde.

Als iedereen waarbij een scintigram is geïndiceerd thyrotropine alfa zou gebruiken zouden de meerkosten tussen de € 250.000 en € 468.000 liggen.

2.b.9. Conclusie financiële analyse

Opname van thyrotropine alfa in het GVS leidt tot meerkosten ten laste van zowel het farmaciebudget als het gezondheidszorgbudget. Deze beperken zich tot maximaal € 9.400 als het gebruik zich beperkt tot patiënten waarbij mogelijk sprake is van een therapeutische meerwaarde.

2.b.10. Eindconclusie

Thyrotropine alfa heeft mogelijk een therapeutische meerwaarde voor een beperkte groep patiënten. Over een grotere doelmatigheid kan geen goed onderbouwde uitspraak worden gedaan. Opname in het GVS leidt tot meerkosten; deze zijn gering als het gebruik zich beperkt tot patiënten bij wie duidelijk is gebleken dat het stoppen van de suppressietherapie leidt tot zeer ernstige, invaliderende klachten en bij wie een Tg bepaling tijdens gebruik van schildklierhormoon als follow-up parameter niet voldoende is (initieel slechte uitgangssituatie) en tot patiënten zonder endogeen TSH.

2.b.11. Bijlagen

- [1] Farmacotherapeutisch rapport
- [2] Farmaco-economisch rapport
- [3] Financiële analyse

3. Herbeoordeling

3.a. Niet-geconserveerde oogdruppels

3.a.1. Inleiding

In haar brief van 3 april 1998 vraagt de toenmalige minister van VWS naar aanleiding van een groot aantal brieven van behandellaren en patiënten de positie van de niet geconserveerde oogdruppels binnen het GVS te heroverwegen. De vraag hierbij is of het al of niet aanwezig zijn van een conserveermiddel kan leiden tot een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen de producten.

Basis voor de huidige indeling is het advies van de Commissie Vergoedingslimieten Geneesmiddelen van 21 december 1993. Hierin gaf zij aan dat er bij een groep patiënten een indicatie voor ongeconserveerde oogdruppels kan bestaan, maar dat gezien de geringe frequentie hiervan, er geen reden is om de ongeconserveerde oogdruppels niet in één cluster met geconserveerde oogdruppels te plaatsen.

Gezien dit advies zijn de geconserveerde en niet geconserveerde oogdruppels, veelal in unit dose, in één cluster geplaatst.

Dit had tot gevolg dat de voor de niet geconserveerde oogdruppels veelal aanzienlijk moet worden bijbetaald.

3.a.2. Beschouwing

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft voor de herbeoordeling de volgende activiteiten ondernomen:

- Een literatuurstudie naar de voordelen van de niet geconserveerde geneesmiddelen boven de geconserveerde geneesmiddelen.
- Exploratie van nader onderzoek naar de problematiek rond de conserveermiddelen in oogdruppels.
- Raadpleging van externe deskundigen.

Literatuurstudie

Ter beantwoording van de vraag of er een klinisch relevant verschil bestaat tussen geconserveerde en niet geconserveerde oogdruppels is een literatuurstudie uitgevoerd.

Resultaten

In onderstaande tabel zijn enkele studies opgenomen waarin een vergelijking werd gemaakt tussen oogdruppels met en zonder conserveermiddel.

Studie	Interventie	Resultaat
Baouin et al. 1998 ¹ n=30 gezonde vrijwilligers	2% carteol met of zonder benzalkoniumchloride (0,005)%	De break up time (BUT) was significant gereduceerd door carteol met conserveermiddel. Conserveermiddelvrije toediening gaf geen significant verschil in BUT.

		Benzalkoniumchloride verandert de stabiliteit van de traanfilm en reduceert de BUT door zijn surfactant eigenschappen.
Kuppens et al. 1995 ² n=20 patiënten	Timolol met of zonder benzalkoniumchloride	Een gemiddelde toename van 28% in de individuele traanturnover is waargenomen na overschakeling op conserveermiddelvrije oogdruppels. De BUT waarden verschillen niet. 10 patiënten klaagden over brandend gevoel van droge ogen bij oogdruppels met benzalkoniumchloride. Deze klachten namen af of verdwenen na overschakeling op conserveervrije oogdruppel. 9 patiënten gaven de voorkeur aan de conserveervrije oogdruppel
De Jong et al. 1994 ³ n=21 patiënten	Timolol met of zonder benzalkoniumchloride (0,01%)	De barrière functie van het corneale epitheel verbeterde bij conserveermiddelvrije oogdruppels (een gemiddelde afname van de permeabiliteit van 27%) De corneale autofluorescentie (indicatie voor corneale metabolisme) waarden waren hoger bij conserveervrije oogdruppels (gemiddelde toename 6%).
Marquardt et al. 1991 ⁴ 3 verschillende patiëntengroepen	Timolol zonder conserveermiddel	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bij patiënten die eerder niet met glaucoommiddelen zijn behandeld, is er geen significant verschil waargenomen (n=26). 2. Bij voorbehandelde patiënten zonder complicaties is een toename van de BUT waargenomen (n=26). 3. Bij doorbehandelde patiënten met complicaties (brandend gevoel, roodheid, tranende ogen) (n=20) is een toename van de BUT waargenomen. <p>Geconcludeerd wordt dat benzalkoniumchloride een negatieve invloed heeft op de stabiliteit van de precorneale traanfilm en de BUT verkort. Dit wordt veroorzaakt door de cytotoxiciteit van de oppervlakte actieve stof op het epitheel van het hoornhuidoppervlak.</p>

Uit de literatuurstudie komt naar voren dat over dit onderwerp weinig is gepubliceerd. De meeste studies zijn dierexperimenteel of in vitro opgezet. Uit de studies vermeld in de tabel komt op basis van de break up time (BUT) metingen dat oogdruppels zonder conserveermiddel beter te verdragen zijn. De BUT is de tijd die voorbij gaat voordat de traanfilm op de aan lucht blootgestelde cornea wordt onderbroken. De BUT meting is een methode om traanfilmstabiliteit te diagnosticeren. Deze studies zijn bij kleine groepen patiënten uitgevoerd. Hieruit komt een aanwijzing dat de conserveer-

middelen in oogdruppels een negatief effect (toxisch) op de traanfilm hebben.

Ook elders in de literatuur zijn er aanwijzingen dat conserveermiddelen in oogdruppels toxisch zijn voor het oculair oppervlak. Chronisch gebruik van conserveermiddelen in oogdruppels wordt in relatie gebracht met irritatie, tranenvloed, hyperemie, fotofobie en corneaal oedeem. Zonder direct vergelijkbaar onderzoek is echter moeilijk aan te geven of deze bijwerkingen veroorzaakt worden door het werkzaam bestanddeel van de oogdruppels danwel door het conservans. Polak geeft in Meyler's side effects of drugs (13^e editie) aan dat conserveermiddelen in oogdruppels toxische bijwerkingen veroorzaken op het corneaal epitheel en endotheel.

Conserveermiddelen bevattende oogdruppels dienen niet te worden gebruikt bij aandoeningen van het oculair oppervlak, bij perforaties van het oog of tijdens operaties.

Allergische conjunctivitis en blepharitis zijn in relatie gebracht met het gebruik van benzalkoniumchloride en kwikzouten. Chronisch gebruik van benzalkoniumchloride kan leiden tot schade.

Bij patiënten die oogdruppels gebruiken met benzalkoniumchloride als conserveermiddel is een hogere incidentie van endotheel schade, epitheel oedeem en bulleuze keratopathie waarschijnlijk gemaakt op basis van in vitro proeven en ervaringen.

Thiomersal veroorzaakt blepharoconjunctivitis en keratitis punctata bij contactlensdragers.

Allergische reacties zijn bekend van thiomersal, benzalkoniumchloride, chloorhexidine en parahydroxybenzoëzure esters. Om uitsluitsel te krijgen over de vraag of de allergische reactie wordt veroorzaakt door de werkzame stof of het conservans kunnen plakproeven worden gebruikt.

In het Geneesmiddelen Bulletin gaven Polak en Bijl⁵ onlangs aan dat conserveermiddelen in oogdruppels de oorzaak zijn van allergische of toxische reacties. Met toxische reacties van het conserveermiddel dient rekening te worden gehouden wanneer oogdruppels vaker dan drie- tot zesmaal per dag en langdurig worden toegediend.

Conclusie

Uit de literatuurstudie komt naar voren dat er sterke aanwijzingen zijn dat voor een groep patiënten de conserveermiddelvrije oogdruppels klinisch relevant verschillen van de oogdruppels met conserveermiddel. Voor de onderbouwing hiervan ontbreekt echter voldoende klinisch onderzoek.

Oriëntatie op nader onderzoek

Om na te gaan of nader onderzoek is aangewezen is door de Commissie Beleidsonderzoek Geneesmiddelen en Hulpmiddelen (BOGH) van het CVZ een onderzoek gedaan naar de omvang van de problematiek.

Uitvoering

De inventarisatie van de omvang (volume en kosten) van het chronisch gebruik van conserveermiddelvrije oogdruppels is door het Geneesmiddel Informatie Project van het CVZ uitgevoerd. Hierbij werd gekeken naar de periode 1996-1996. Uit deze inventarisatie blijkt dat het aandeel voorschriften voor oogdruppels zonder conserveermiddel 1,5-2% bedraagt van alle voorgeschreven oogdruppels. Deze situatie is redelijk stabiel. Verder zijn de conserveermiddelvrije oogdruppels voor eenmalig gebruik verantwoordelijk voor ruim 80% van de GVS-bijbetaling voor oogdruppels. Het grootste gedeelte hiervan komt voor rekening van gebruikers voor kunsttranen en voor prednisolon oogdruppels zonder conserveermiddel. Dit wordt mede veroorzaakt doordat voor enkele groepen er wel oogdruppels zonder conserveermiddel zijn waarvoor niet hoeft te worden bijbetaald. Tevens bleek uit de GIP-analyse dat er ongeveer 13000 gebruikers van oogdruppels zonder conserveermiddel voor eenmalig gebruik zijn. Naar schatting 40% hiervan kan worden aangemerkt als chronisch gebruiker. De inventarisatie van gerelateerde verstrekkingsgeschillen is door de afdeling Accountancy en Onderzoek van het CVZ uitgevoerd. Deze inventarisatie besloeg de periode 1994-2000. De conclusie van het onderzoek is dat er in de jaren 1994 tot en met mei 2000 jaarlijks geen of slechts één verstrekkingsgeschil/beroepszaak betreffende oogdruppels zonder conserveermiddel is geweest. Alleen 1996 en 1999 wijken van dit beeld af, maar ook in deze jaren betrof het niet meer dan 14 zaken.

Verder is door het secretariaat van het CVZ overleg gevoerd met de Nationale Vereniging Sjögrenpatiënten. Deze vereniging heeft in het verleden meerdere malen aangegeven problemen te hebben met de clustering van verschillende typen oogdruppels (met en zonder conserveermiddelen) en de hieruit voortvloeiende vergoedingslimieten (cq eigen bijdrage). Uit het gevoerde overleg bleek dat de problematiek voor de genoemde vereniging nog wel actueel was, zij het dat men niet kon aangegeven hoe groot de omvang is (het aantal reacties op een enquête was gering). Wel is het zo dat voor een aantal patiënten, met name als het gaat om het gebruik van kunsttranen, er jaarlijks sprake kan zijn van een substantiële eigen bijdrage ten behoeve van de genoemde middelen. Aangegeven werd verder dat in een onbekend aantal gevallen de situatie zich op één of andere manier heeft opgelost (bijv. doordat de ziektekostenverzekeraar de middelen wel volledig vergoedt; of doordat de apotheker de middelen zelf bereidt). Dit geldt echter niet voor alle patiënten.

Conclusie

De BOGH heeft op basis van deze inventarisatie de volgende conclusies getrokken:

1. De omvang van de problematiek betreffende

conserveermiddelvrije oogdruppels zowel wat betreft kosten als volume, als eigen bijdrage over de afgelopen jaren is beperkt. De problematiek lijkt met name betrekking te hebben op één soort middelen, te weten kunsttranen. Daarnaast is er een zeer kleine groep chronische gebruikers van conserveermiddelvrije prednisolon oogdruppels die mogelijk op jaarbasis een aanmerkelijke eigen bijdrage aan de kosten van dit middel moet leveren.

2. De omvang van de aan de problematiek gerelateerde verstrekkingengeschillen is zeer beperkt. Met uitzondering van 1996 gaat het om slechts enkele beroepszaken per jaar (de beroepszaken uit 1996 komen met name voort uit het uitsluiten uit het GVS van een groot aantal geneesmiddelen, waaronder een aantal oogmiddelen, in het kader van uitdunning van het pakket (1 april maatregel)).
3. Gezien het bovenstaande is verder onderzoek betreffende deze problematiek niet zinvol.

Raadpleging externe deskundigen

Daar uit voorgaande acties nog onduidelijk is welke patiënten aangewezen zijn op oogdruppels zonder conserveermiddel zijn enkele oogartsen hieromtrent geraadpleegd.

Resultaat

De CFH komt op basis van de reactie van de oogartsen tot de conclusie dat er een beperkte groep patiënten is die is aangewezen op conserveermiddelvrije oogdruppels.

Het betreft de volgende groepen:

1. Patiënten die overgevoelig zijn voor één of meer conserveringsmiddelen en daardoor niet uitkomen met de beschikbare geconserveerde oogdruppels.
2. Patiënten die een perforerende hoornvliestransplantatie hebben ondergaan of corneale epithelisatie beschadigingen hebben.
3. Patiënten die oogdruppels chronisch en frequent gebruiken. Te denken valt hierbij aan glaucoompatiënten die meerdere oogdruppels gebruiken en aan patiënten met een verminderde traansecretie, een keratoconjunctivitis sicca of aandoeningen die tot uitdroging van het hoornvlies kunnen leiden (Sjögren-syndroom): degeneratieve neurologische afwijkingen (die tot een verminderde lidslag leiden), exophthalmus.

De CFH merkt hierbij op dat overgevoeligheid tegen conserveringsmiddelen een relatief klein aantal patiënten betreft.

Ook de onder 2 vermelde groep patiënten is klein en in het algemeen betreft het geen chronische toepassing.

Bij glaucoompatiënten worden oogdruppels chronisch toegepast. Bij een beperkt aantal patiënten, vooral als de frequentie van toediening hoog is, ontstaan problemen door

de conserveermiddelen. In deze gevallen kunnen niet geconserveerde oogdruppels zijn aangewezen.

Uit onderzoek blijkt dat zich vooral problemen voordoen bij de behandeling van droge ogen.

Uitgangspunt bij de behandeling van droge ogen dient te zijn om de patiënt vrij te krijgen van traansubstitutie. Daarbij berust de behandeling van droge ogen op enkele peilers:

1. gebruik van lage dosis corticosteroiden gedurende een langere termijn (maanden) in een alternerend schema op basis van de ontstekingsreactie (roodheid van het oog). De behandeling met corticosteroiden dient nadrukkelijk onder kritische oogheelkundige supervisie plaats te vinden.
2. het dragen van een kappenbril.
3. een chirurgische afsluiting van de traanafvoerwegen.
4. beperken van de frequentie van het druppelen met een traansubstituut. De druppelfrequentie zal bij voorkeur onder de 5 X per dag blijven, toediening van een langer werkende indifferente ooggel (gedurende de nacht) kan hierbij helpen.

Het is niet juist zondermeer alle patiënten met droge ogen als een homogene groep te beschouwen omdat de ernst van de traanklierdysfunctie sterk kan variëren en het hoornvliesepitheel bij vele patiënten niet of nauwelijks is aangetast. De toepassing van niet geconserveerde oogdruppels is met name van belang bij patiënten met een chronische aantasting van de integriteit van het hoornvliesepitheel. In een dergelijke situatie kan de frequente toepassing van een toxisch middel, bv een conserveermiddel, nadelig zijn voor de functie en het herstel van het kwetsbare hoornvliesepitheel. De aantasting van het hoornvliesepitheel kan de oogarts in detail beoordelen met behulp van een biomicroscop. Wanneer er sprake is van een ernstige aandoening van het hoornvlies van een of van beide ogen die niet goed reageert op de behandeling van een conserveermiddelvrij product zal een proef met conserveermiddelvrije oogdruppels worden gedaan. Hieruit kan naar voren komen of de patiënt voordeel heeft bij toepassing van dit conserveermiddelvrije geneesmiddel.

3.a.3. Conclusie

De CFH is van mening dat voor een groep patiënten de conserveermiddelvrije geneesmiddelen een duidelijk therapeutisch voordeel hebben boven de geconserveerde oogdruppels.

Het betreft hier de volgende situaties:

- Aangetoonde allergie tegen de in geconserveerde oogdruppels gebruikte conservantia.
- Situaties waarin conservantia zijn gecontra-indiceerd zoals na perforerende hoornvliestransplantaties en corneale epithelisatie beschadigingen.
- Bij chronisch frequent gebruik van oogdruppels, mn. bij droge oogsyndroom en glaucoom, waarbij het

conserveermiddel aanleiding geeft tot bijwerkingen. Het is niet exact bekend hoe groot deze groep is, het is echter een relatief klein groep patiënten. Voor deze groep is de beschikbaarheid van de conserveermiddelvrije oogdruppels van groot belang.

Er is een groep patiënten waarbij conserveermiddelen in oogdruppels zodanige bijwerkingen veroorzaken dat het gezichtsvermogen wordt beperkt, zodanig dat zij problemen hebben bij het dagelijks functioneren.

De CFH is daarom van mening dat de geconserveerde oogdruppels en de niet geconserveerde oogdruppels die voor de hiervoor aangegeven groepen van belang zijn, niet als onderling vervangbaar kunnen worden beschouwd.

Voor wat betreft de oogdruppels zonder conserveermiddel hoeft er geen onderscheid te worden gemaakt tussen de preparaten voor éénmalig gebruik en de preparaten voor meermalig gebruik (COMOD-preparaten) daar een klinisch relevant verschil tussen deze preparaten niet hoeft te worden aangenomen.

3.a.4. Gevolgen voor het CVS

De huidige indeling van oogpreparaten op bijlage 1A is vermeld op bijlage 1.

De situatie die ontstaat, indien de oogdruppels zonder conserveermiddel die chronisch worden toegepast in een aparte cluster worden geplaatst, wordt weergegeven op bijlage 2. Hierbij zijn de standaarddoseringen niet vermeld omdat daarin geen wijziging is aangebracht.

3.a.5. Literatuur

¹ Baudouin C, de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol.* 1998 Jan;82(1):39-42.

² de Jong C, Stolwijk T, Kuppens E, de Keizer R, van Best J. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1995 Apr;79(4):339-42.

³ De Jong et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994 Apr;232(4):221-4.

⁴ Marquardt R, Schubert T. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1991 Aug;199(2):75-8. German.

⁵ Polak PCB, Bijl D. Bijwerkingen van geneesmiddelen in de oogheelkunde; *Geneesmiddelenbulletin.* 36(6): 63-67. 2002.

4. Conclusie

Hydromorfon (Palladone®) is onderling vervangbaar met morfine. Palladone kan worden geplaatst op bijlage 1A in groep 1N02AAAO V met een standaarddosering van 12 mg.

Thyrotropine-alfa (Thyrogen®) is niet onderling vervangbaar.
Op basis van het beschikbare onderzoek lijkt de diagnostische validiteit van thyrotropine-alfa matig. Het is voor een beperkte groep patiënten dat thyrotropine-alfa mogelijk een therapeutische meerwaarde heeft.

Niet-geconserveerde oogdruppels en geconserveerde oogdruppels zijn niet onderling vervangbaar.
Conserveermiddelvrije oogdruppels hebben in een aantal specifieke situaties een therapeutisch voordeel.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Prof. Dr. F.W.J. Gribnau

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

b/a 

J.C.F. van Luijn, farmaceutisch adviseur

bijlage: 1

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Farmacie en geneeskundige technologie (FARMATEC)

Aan de Voorzitter van het
College voor zorgverzekeringen
Postbus 396
1100 BD AMSTELVEEN

Ons kenmerk	inlichtingen bij	Doorkiesnummer	Den Haag
Farmatec/2282609		070 - 340 7330	7 mei 2002
Onderwerp		Bijlage(n)	Uw brief
Uitvoeringstoets mei 2002		div.	-

Hierbij verzoek ik u voor de volgende geneesmiddelen een inhoudelijke toetsing uit te voeren omtrent plaatsing op de bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp 1996 (hierna: de regeling). Indien een geneesmiddel naar uw oordeel niet in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1A, verzoek ik u voor het betreffende geneesmiddel een inhoudelijke beoordeling op therapeutische waarde en doelmatigheid uit te voeren, dit in het kader van de eventuele opname op bijlage 1B van de regeling.

NCE's

Palladone, capsules met gereguleerde afgifte	RVG 22162
Forlax, oplossing voor drank	RVG 23013
Thyrogen, poeder voor oplossing voor suspensie	EU/1/99/122/002

Nieuwe presentatie

Glucovance, tabletten	RVG 27245/46
-----------------------	--------------

Beslissing minister

Bijgevoegd treft u aan een kopie van de brieven gericht aan de fabrikanten van de geneesmiddelen Reductil, Valcyte en Zyvoxid, waarin de beslissing van de minister omtrent deze geneesmiddelen is vermeld.

Voortzetting toetsing

Voor de goede orde verzoek ik u tevens de toetsing voort te zetten ten aanzien van de onderwerpen waarvan deze nog niet is afgerond en voor zover uw verslag dit verzoek niet heeft gekruist. Een recapitulatie van deze onderwerpen treft u aan in bijlage 1 bij dit verzoek.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
namens deze,
het Hoofd van de Unit Farmacie en Geneeskundige Technologie,

mw mr A.J. Hennis

Postbus 18114
2500 BC DEN HAAG
Telefoon (070) 340 79 11
Fax (070) 340 7426

Bezoekadres:
Wijnhaven 18
2511 GA DEN HAAG

Correspondentie uitsluitend
richten aan het postadres
met vermelding van de
datum en het kenmerk van
deze brief.
Internetadres:
www.minvws.nl

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Blad

2

Kenmerk

Farmatec/2282609

VVF'S

Bijlage 1

Recapitulatie van aanvragen aan de CFH waarover nog geen mening is uitgebracht.

Op het moment waarop de aanvraag wordt verzonden waarvan deze bijlage een onderdeel is, is de toetsing van de volgende onderwerpen nog niet afgerond:

Aanvraag d.d. 4 april 2002

Kineret 100 mg

EU/1/02/203/002.

Viread 245 mg

EU/1/01/200/001

Heroverweging Menopur

Heroverweging Vioxx

Aanvraag d.d. 3 augustus 2001

Ovidrelle

EU/1/00/165/001

Herbeoordeling Novonorm

Aanvraag d.d. 3 november 2000

Normaal immunoglobuline i.v.

Aanvraag d.d. 3 april 1998

De niet geconserveerde oogdruppels

Farmacotherapeutisch rapport hydromorfon (Palladone®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel hydromorfon (Palladone®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Standaardtherapie	morfine
Werkzaamheid/ Effectiviteit	Bij de geregistreerde indicatie (behandeling van ernstige pijn bij kanker) slechts 1 gepubliceerde kortdurende studie: hierin geen verschillen in werkzaamheid
Bijwerkingen	Met hydromorfon kunnen in principe dezelfde bijwerkingen kunnen optreden als met morfine. Langer durend direct vergelijkend onderzoek ontbreekt.
Toepasbaarheid	geen grote verschillen; morfine kan ook bij kinderen <12 jaar worden ingezet
Gebruiksgemak	geen verschil
Ervaring	voldoende ervaring (op basis van aantal verpakkingen)
Kosten	Op basis van de DDD's zijn de kosten met hydromorfon vergelijkbaar met morfine.
Eindconclusie	vanwege het ontbreken van voldoende gegevens over de werkzaamheid t.o.v. alternatieven kan de plaats van hydromorfon in de behandeling van ernstige pijn bij kankerpatiënten niet worden vastgesteld

2. Inleiding

Geneesmiddel	hydromorfon.
Samenstelling	Capsule 1,3 en 2,6 mg. Capsule met gereguleerde afgifte 4, 8, 16 en 24 mg.
Indicatie	Behandeling van ernstige pijn bij kankerpatiënten.
Dosering	Begindosering 1,3-2,6 mg elke 4-6 uur of 4 mg van het retardpreparaat tweemaal per dag; bij onvoldoende pijnstilling op geleide van de pijn door per 24 uur de dosering met 25-50% te verhogen. Er bestaat geen maximum wanneer wordt gedoseerd op geleide van de pijn. Eén mg hydromorfon heeft een werking die ongeveer overeenkomt met 7,5mg morfine. Bij overschakelen van morfine naar hydromorfon moet worden gestart met 1/2 tot 2/3 van de berekende dosis.
Werkingsmechanisme	Hydromorfon grijpt voornamelijk aan op de μ receptor; de

farmacologische werking wijkt weinig af van die van morfine

**Door de fabrikant
aangegeven plaats
binnen de therapie.** gelijkwaardig met morfine

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.(zie bijl. 1)

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Voor de behandeling van ernstige pijn bij maligniteiten wordt de WHO pijnladder toegepast (zie Farmacotherapeutisch Kompas 2002, hoofdstuk XV/C/20).

De indeling in 'fasen' (volgens de WHO) bestaat uit 'fasegewijs' groeperen van pijnstillende middelen, waarbij elke volgende fase 'sterker' werkende middelen omvat. Veelal wordt gebruik gemaakt van een indeling in vier fasen waarbij, beginnend met middelen uit de fase 1-groep, de patiënten -indien zij (bij juiste dosering) onvoldoende pijnstilling ondervinden - per definitie in aanmerking komen voor middelen uit de fase 2-groep. Dezelfde procedure geldt voor de overgangen van fase 2 naar fase 3 en van fase 3 naar fase 4. Indien na verloop van tijd de dosering van een opioïd relatief snel moet worden verhoogd, dient wijziging van het opioïd (opioïdrotatie) te worden overwogen.

Fase 1 bestaat uit toepassing van een analgeticum, bv paracetamol of een NSAID. Fase 2 (toevoeging van codeïne aan het analgeticum) wordt tegenwoordig vaak overgeslagen. In fase 3 wordt overgegaan op behandeling met een opioïd, geschikt voor de behandeling van ernstige pijn. De voorkeur gaat uit naar morfine als tablet of capsule met gereguleerde afgifte. In deze vorm valt de gewenning waarvoor men vaak zo beducht is erg mee. De dosis van morfine kan enorm variëren en kent eigenlijk geen plafond. Alternatieven zijn fentanyl pleister en methadon (en evt. oxycodon). In fase 4 komt toediening van opioïden langs parenterale weg in aanmerking (continue toediening, subcutaan of intraveneus).

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Standaardbehandeling bij de behandeling van chronische ernstige pijn bij maligniteiten, waarbij toepassing van een opioïd noodzakelijk is, zijn morfine tabletten of capsules met gereguleerde afgifte. In eerste instantie is hydromorfon daarom vergeleken met morfine. Daarnaast is onderzocht of toepassing van hydromorfon van waarde is indien morfine (of alternatieven als fentanyl pleister en methadon) vanwege bijwerkingen niet meer kan worden toegepast.

3.c. Methodiek van beoordeling

De therapeutische waarde van hydromorfon is beoordeeld op de criteria werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruikersgemak. Op de invloed op de kwaliteit van leven wordt alleen ingegaan indien daar specifiek onderzoek naar is gedaan.

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in gerenommeerde (peer review) tijdschriften. Single dose studies zijn niet meegenomen in de beoordeling, alsmede studies waarin de verschillende toedieningsvormen van hydromorfon met elkaar zijn vergeleken. Bij de geregistreerde indicatie (behandeling van ernstige pijn bij kanker) is er slechts 1 gepubliceerde studie (gerandomiseerd, cross-over, dubbelblind, dubbeldummy) waarin

hydromorfon retard is vergeleken met morfine retard beschikbaar. In het artikel van Lindena et al zijn 3 niet gepubliceerde studies beschreven van hydromorfon retard tegen morfine; uitgebreide beschrijving van deze studies ontbreekt en deze studies zijn daarom niet in dit rapport opgenomen.¹ Verder is een Cochrane review meegenomen welke studies over hydromorfon bij zowel acute en chronische pijn omvat en de richtlijnen van de EAPC.

4. Overwegingen

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

T.o.v. standaardbehandeling:

De *werkzaamheid* is beoordeeld op parameters als gebruik rescuemedicatie en pijnscore via VAS schaal en categorische schaal (1-6) op 3 tijdstippen op de laatste dag van de run-in periode en van de behandelingsperiode. Ook is gevraagd naar de voorkeur van de patiënt voor een behandeling.

Studie	Geneesmiddelen	Resultaat	Opmerkingen
Moriarty et al ² n=89	hydromorfon retard 2dd vs morfine retard (MS Contin) 2dd, 3 dagen dosis morfine gelijk aan run-in periode, hydromorfondosering berekend op basis van potentieratio 7.5:1	<u>Gebruik rescuemedicatie</u> (primaire effectparameter): geen sign. verschil tussen beide behandelingen 70 patiënten hadden met géén van beide behandeling rescuemedicatie nodig. <u>Pijnscore volgens VASschaal:</u> 8.47-10.43 mm Uit tabel blijkt geen significante verschillen in de metingen van vlak voor de ochtend of avond en in de meting 6-uur na de ochtend dosis.	– run-in periode van 1-3 dagen op huidige morfinedosering ter bevestiging stabiele pijncontrole – geen wash-out tussen 1 ^e en 2 ^e behandelingsperiode; om carry-over effecten uit te sluiten zijn alleen data van de laatste 24 uur meegenomen. – rescuemedicatie (morfine, heroïne, dextromoramide) toegestaan

Het betreft hier dus een vrij korte (3 dagen) studie, waarvan slechts summiere gegevens is het artikel van Moriarty zijn opgenomen. Wel wordt opgemerkt dat omdat er uitgegaan is van een stabiele pijncontrole met een lage pijnscore eventuele verschillen in werkzaamheid moeilijk te meten kunnen zijn.

In een Cochrane review met studies over hydromorfon bij zowel acute en chronische pijn werd opgemerkt dat de helft van de onderzochte studies van slechte kwaliteit was.³ In het algemeen werd geconcludeerd dat aan de hand van de beperkte literatuur betreffende hydromorfon er weinig verschil kon worden vastgesteld tussen morfine en hydromorfon. In de conclusies is niet apart ingegaan op chronische pijn bij kanker.

Conclusie:

Bij de geregistreerde indicatie (behandeling van ernstige pijn bij kanker) is er slechts één gepubliceerde kortdurende studie beschikbaar waarin hydromorfon retard is vergeleken met morfine retard. In deze studie waren er geen verschillen in werkzaamheid tussen hydromorfon en morfine. Wel wordt opgemerkt dat omdat er uitgegaan is van een stabiele pijncontrole met een lage pijnscore eventuele verschillen in werkzaamheid moeilijk te meten kunnen zijn.

Bij opioïdrotatie: Naast de studie van Moriarty zijn in het dossier een aantal studies opgenomen waarin is onderzocht of hydromorfon kan worden toegepast indien het gebruik van morfine niet meer mogelijk is (bv door bijwerkingen) in kader van de z.g. opioïdrotatie. Dit zijn echter retrospectieve studies en geen dubbelblind vergelijkende onderzoeken.

In een retrospectieve studie van Bruera is gekeken naar patiënten die vanwege klinische redenen (bijwerkingen of onvoldoende pijnstilling) werden omgezet van morfine op hydromorfon (36), van hydromorfon op morfine (12) en van hydromorfon op methadon (65).

⁴ De belangrijkste reden van omzetting van morfine op hydromorfon en van hydromorfon op morfine was het optreden van bijwerkingen. Opvallend is dat een lagere dosisratio dan in eerdere studies werd gevonden: van morfine naar hydromorfon 5,33 (4,9-6,4) en van morfine naar hydromorfon 0,28 (0,22-0,33). Vanwege de aparte kenmerken van de methadongroep wordt hier niet apart op ingegaan. In de retrospectieve studie van Lawlor werden vanwege bijwerkingen 44 patiënten omgezet van morfine op hydromorfon en 47 van hydromorfon op morfine.⁵ De studie had als doel de equi-analgetische dosis te bepalen. De dosisratio in deze studie was gemiddeld 4,29. Voor en na rotatie was geen verschil in pijnintensiteit. In de studie van de Stoutz is het effect van opioïdrotatie bestudeerd bij 80 patiënten, waarvan er 53 werden omgezet van morfine op hydromorfon.⁶ De redenen waren m.n. bijwerkingen en verder onvoldoende pijnstilling. Na opioïdrotatie was er een significante verbetering van de gemiddelde pijnscore en verbetering van de voornaamste symptomen die reden waren voor opioïdrotatie.

Uit deze studies blijkt dat indien in het kader van opioïdrotatie patiënten vanwege bijwerkingen werden omgezet van morfine op hydromorfon bij deze patiënten een tenminste even goede pijnstilling als met morfine werd bereikt. Of hydromorfon hierbij van voordeel is boven andere alternatieven als methadon, oxycodon of fentanylpleister is niet onderzocht. In een direct vergelijkend (dus niet in kader van opioïdrotatie) cross-over studie bij 44 patiënten met kanker bleken hydromorfon en oxycodon niet significant verschillend in pijnstilling en rescue-medicatie.⁷

Conclusie:

Plaatsbepaling van hydromorfon t.o.v. andere alternatieven bij opioïdrotatie is nog niet duidelijk.

Internationale richtlijnen:

In het artikel van Hanks et al worden de herziene en geactualiseerde richtlijnen van de expert werkgroep van de European Association for Palliative Pain Care (EAPC) betreffende het gebruik van morfine en recent geïntroduceerde alternatieven in de behandeling van kankerpijn beschreven.⁸ Sinds de publicatie van de richtlijnen van de EAPC in 1996 zijn er een aantal alternatieven voor morfine beschikbaar gekomen. Dit zijn niet zozeer NCE's maar nieuwe toedieningsvormen van bestaande geneesmiddelen. Er zijn echter maar weinig direct vergelijkende RCT data. Daarom is de EAPC gekomen met herziene aanbevelingen waarin ook deze alternatieve opioïden zijn meegenomen. Hierbij is de mate van evidence bij elke aanbeveling aangegeven. In de aanbevelingen van de EAPC wordt over hydromorfon aangegeven dat er geen grote verschillen in hydromorfon en morfine in werkzaamheid en bijwerkingen wanneer zij worden gebruikt in equi-analgetische doseringen (evidence A). Gesteld wordt dat hydromorfon en oxycodon indien beschikbaar in zowel gereguleerde als directe orale afgifte effectieve alternatieven zijn voor orale morfine

Het standpunt van de EAPC inzake de andere alternatieven is dat de werkzaamheid van oxycodon vergelijkbaar met morfine is (evidence A). Het gebruik van methadon is gecompliceerder dan andere opioïden vanwege interindividuele verschillen in plasmahalwaardetijd, werkingsduur en relatieve analgetische potentie; gebruik door niet specialisten wordt niet aanbevolen (evidence C). Transdermaal fentanyl kan het beste gereserveerd worden voor patiënten met stabiel opioïd behoefte. Het kan van voordeel zijn bij patiënten die geen oraal morfine kunnen gebruiken (evidence B).

Conclusie:

Volgens de aanbevelingen van de EAPC zijn er geen grote verschillen in hydromorfon en morfine in werkzaamheid wanneer zij worden gebruikt in equi-analgetische doseringen.

4.b. Bijwerkingen

Volgens de registratietekst kunnen voorkomen: sufheid of sedering, obstipatie, misselijkheid en braken, (orthostatische) hypotensie, stemmingsveranderingen, hallucinaties, verwardheid, nachtmerries, anorexie, duizeligheid, zweten, droge mond, anorexie, visusstoornissen (miosis), urineretentie, spasmen van de galwegen, allergische huidreacties zoals urticaria en pruritus. Ademhalingsdepressie kan optreden. Deze bijwerkingen zijn niet verschillend met die van in de registratietekst van morfine.

In de kortdurende (3 dagen) vergelijkende studie met morfine van Moriarty waren er geen significante verschillen in bijwerkingen. Uit PMS gegevens (waarbij de pijn bij de meeste patiënten veroorzaakt werd door kanker) blijken de gerapporteerde bijwerkingen met name moeheid, misselijkheid, braken en obstipatie te zijn.

Conclusie:

Met hydromorfon kunnen in principe dezelfde bijwerkingen kunnen optreden als met morfine. Langer durend direct vergelijkend onderzoek ontbreekt.

Volgens de aanbevelingen van de EAPC zijn er geen grote verschillen in hydromorfon en morfine in bijwerkingen wanneer zij worden gebruikt in equi-analgetische doseringen.

4.c. Ervaring

De indicatie van hydromorfon varieert enigszins in de verschillend Europese landen maar is in de meeste landen: behandeling van ernstige pijn. In Nederland en een aantal andere landen is de indicatie wat beperkter, n.l. behandeling van ernstige pijn bij kanker.

Volgens de fabrikant zijn er ruim 24 miljoen capsules verkocht. Alhoewel hydromorfon in Europa nog geen drie jaar op de markt kan gezien het aantal verpakkingen de ervaring als *voldoende* worden beschouwd.

Conclusie:

voldoende ervaring

4.d. Toepasbaarheid

In het algemeen gelden voor hydromorfon dezelfde contra-indicaties en waarschuwingen en voorzorgen als voor morfine.

Morfine met directe afgifte heeft echter wel een breder indicatiegebied. Verder kan morfine ook bij kinderen worden ingezet.

Conclusie:

geen grote verschillen; morfine kan ook bij kinderen <12 jaar worden ingezet.

4.e. Gebruiksgemak

Hydromorfon capsules met gereguleerde afgifte worden evenals morfine met gereguleerde afgifte tweemaal per dag ingenomen. Hydromorfon capsules (directe afgifte) worden evenals morfine elke 4-6 uur ingenomen. Van morfine met directe afgifte zijn ook nog andere toedieningsvormen (drank, injectie, zepillen).

Conclusie:

geen verschil, zowel met directe als met gereguleerde afgifte.

4.g. Kosten

Hierbij is hydromorfine vergeleken met de standaardbehandeling met morfine en met de mogelijk alternatieve opioïden methadon, fentanyl pleister of oxycodon.

<i>stofnaam</i>	<i>preparaatnaam + toedieningsvorm</i>	<i>DDD</i>	<i>kosten per 30 dagen in euro</i>
hydromorfon retard	Palladone 4, 8, 16, 24 mg	4 mg	53,89*
morfine retard	morfine retard 10, 30, 60 100 mg Kapanol 20, 50, 100 mg MSContin 10, 15, 30, 60, 100 mg Noceptin 10, 30, 60 100 mg Skenan 30 mg	100 mg	49,35 54,66 53,08 48,33 62,40
hydromorfon (directe afgifte)	Palladone 1,3 en 2,6 mg	4 mg	62,40
morfine (directe afgifte)	Sevredol tablet 10, 20 mg	100 mg	62,40
oxycodon	Oxycontin 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg	30 mg	62,41
methadon	methadon drank 2 mg/ml Symoron tabl 5 mg	25 mg	4,25 13,74
fentanyl pleister	Durogesic pleister 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg	0,6 mg	46,48 - 57,75

* door toepassing van de WGP kan de prijs dalen tot €26,37

Opgemerkt wordt dat de verhouding in DDD's tussen hydromorfon en morfine afwijkt met de in de literatuur vermelde potentieratio's. Ook valt de DDD van hydromorfon buiten de doseringsrange zoals gegeven in de registratietekst.

Conclusie:

Op basis van de DDD's is de kosten met hydromorfon vergelijkbaar met morfine.

4.h. Bijzonderheden

Internationaal is hydromorfon sinds 1926 in de handel en is ook bekend onder de naam Dilaudid®.

5. Conclusie

Bij de geregistreerde indicatie (behandeling van ernstige pijn bij kanker) is er slechts 1 gepubliceerde kortdurende (3 dagen) studie beschikbaar waarin hydromorfon retard is vergeleken met morfine retard..

In deze studie zijn er geen verschillen in werkzaamheid tussen hydromorfon en morfine. Volgens de aanbevelingen van de EAPC zijn er geen grote verschillen in hydromorfon en morfine in werkzaamheid en bijwerkingen wanneer zij worden gebruikt in equi-analgetische doseringen. Indien in het kader van opioïdrotatie patiënten vanwege bijwerkingen werden omgezet van morfine op hydromorfon werd met hydromorfon een tenminste even goede pijnstilling als met morfine bereikt. Hydromorfon is hierbij niet vergeleken met andere alternatieven als methadon, oxycodon of fentanylpleister..

6. CFH-advies

Bij de behandeling van chronische hevige pijn bij maligniteiten is morfine met gereguleerde afgifte de eerste keus. Indien hier niet mee uitgekomen wordt kunnen methadon, transdermaal fentanyl of eventueel oxycodon met gereguleerde afgifte worden toegepast. Of hydromorfon hierbij van voordeel is boven de andere alternatieven is niet onderzocht.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 juli 2002

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk XV/B van het Farmacotherapeutisch Kompas.

7. Literatuur

¹ Lindena G, Arnau H, Liefhold J. Hydromorphone – Review of pharmacological properties and therapeutic efficacy with special regard to a controlled release preparation. *Schmerz* 1998; 3: 196-204.

² Moriarty M, McDonald CJ, Miller AJ. A randomised crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *J Clin Research* 1999; 2: 1-8.

³ Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain (Cochrane review). In *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: update software.

⁴ Bruera E, Pereira J, Watanabe S, et al. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 1996; 78: 852-7.

⁵ Lawlor P, Turner K, Hanson J, et al. Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain* 1997; 72: 79-85.

⁶ De Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Management* 1995; 10: 378-84.

⁷ Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *American Cancer Society* 1997; 1428-1437.

⁸ Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Expert Working Group on the Research Network of the European Association for Palliative Care. *Brit J Cancer* 2001; 84: 587-93.

Farmacotherapeutisch rapport thyrotropine alfa (Thyrogen®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel thyrotropine alfa. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Standaardtherapie	De standaardmethode voor het verhogen van de TSH-spiegel bestaat uit het tijdelijk onthouden van schildklierhormoonvervangers, waarbij liothyronine kan worden gegeven indien de hypothyreoïde periode slecht wordt verdragen.
Werkzaamheid/ Effectiviteit	De diagnostische validiteit van thyrotropine lijkt op grond van de beschikbare literatuur matig.
Bijwerkingen	Misselijkheid, hoofdpijn, vermoeidheid, braken, griepsymptomen en bij < 2% lichte overgevoelighedsreacties. Bij gebruik van thyrotropine alfa wordt een hypothyreoïde fase, zoals bij onttrekking van schildklierhormoon, vermeden.
Toepasbaarheid	Wegens het ontbreken van gegevens kan thyrotropine niet toegepast worden bij kinderen. Indien de kans groot is dat na het onderzoek behandeling met radioactief jood volgt, wordt gebruik van thyrotropine alfa niet aanbevolen. De standaarddiagnostiek met onttrekking van schildklierhormoonvervangers kan niet worden toegepast indien endogeen TSH ontbreekt of indien zeer ernstige, invaliderende klachten optreden ten gevolge van de hypothyreoïdie.
Gebruiksgemak	Bij gebruik van thyrotropine alfa kan de controlediagnostiek binnen 1 week worden afgerond. Bij de standaarddiagnostiek is sprake van een 4-6 weken durende onttrekkingsfase van schildklierhormoon voorafgaande aan de diagnostiek, terwijl de patiënt vervolgens opnieuw dient te worden ingesteld op schildklierhormoon.
Ervaring	De ervaring met thyrotropine alfa is beperkt.
Kosten	Thyrotropine alfa is aanzienlijk duurder dan de standaarddiagnostiek.
Eindconclusie	De diagnostische validiteit van thyrotropine alfa is vooralsnog matig. De indicatie is beperkt tot patiënten zonder endogeen TSH als gevolg van comorbiditeit ((pan)hypopituitarisme) en in geval van zeer ernstige, invaliderende klachten tijdens stopzetten schildklierhormoon suppletie therapie (ondanks gebruik van liothyronine) en bij wie een Tg bepaling tijdens gebruik van schildklierhormoon als follow-up parameter niet voldoende is.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Thyrotropine alfa (recombinant humaan thyroïd-stimulerend hormoon).
Samenstelling	Poeder voor oplossing voor injectie 0,9 mg.
Indicatie	Bij lichaamsscintigrafie met radioactief jood en bepaling van het thyreoglobulinegehalte (Tg) in het serum ter detectie van schildklierresten en goed gedifferentieerde schildklierkanker in patiënten na thyroïdectomie die een hormoonsuppressietherapie volgen (THST).
Werkingsmechanisme	De biochemische eigenschappen van thyrotropine alfa zijn vergelijkbaar met die van het natuurlijke humane schildklierstimulerend hormoon (TSH). Binding van thyrotropine alfa aan TSH-receptoren op epitheelcellen in de schildklier stimuleert de opname van jodium, evenals synthese en het vrijkomen van thyreoglobuline, trijoodthyronine (T3) en thyroxine (T4).
Door de fabrikant aangegeven plaats binnen de therapie.	De fabrikant staat op het standpunt dat thyrotropine alfa een meerwaarde heeft ten opzichte van de traditionele onttrekkingsmethode, waarbij patiënten langdurig blootstaan aan een verhoogde TSH-spiegel.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerst volgende Farmacotherapeutisch Kompas.(zie bijl. 1)

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Onder het gedifferentieerde schildkliercarcinoom worden het papillaire en het folliculaire schildkliercarcinoom verstaan.

Behandeling van het gedifferentieerde schildkliercarcinoom bestaat uit een (bijna) totale thyroïdectomie, na 4 weken gevolgd door een ablatieve behandeling met radioactief jodium. Deze ablatieve behandeling moet ervoor zorgen dat al het resterende schildklierweefsel wordt geëlimineerd, zodat bij de follow-up op een betrouwbare wijze kan worden gebruikgemaakt van het serumthyreoglobuline. Na deze primaire behandeling worden synthetische schildklierhormoonvervangers (levothyroxine, T4) toegediend ter vervanging van endogeen schildklierhormoon en ter onderdrukking van serum TSH-spiegels, zodat geen TSH gestimuleerde tumorgroei kan ontstaan.

Het beleid bij de follow-up is mede afhankelijk van het tumorstadium en de bevindingen van het postoperatieve cq postablatieve scintigram. Bij een beperkt tumorstadium, ontbreken van halsopname aan de zijde van de tumor en een niet detecteerbare serumthyreoglobuline (Tg) bij poliklinische controle kan volstaan worden met follow-up op het klinische beeld en het vervolgen van het serum Tg gehalte. In andere gevallen is het raadzaam om ten minste

eenmaal na adequate T4 onttrekking en na 4 dagen jodiumarm dieet een serum Tg te bepalen en aansluitend een diagnostisch scintigram te vervaardigen 6-12 maanden na de ablatiedosis.

Indien een tumorrest of recidief wordt gevonden moet de suppletietherapie gestopt worden en volgt ablatietherapie met radioactief jodium. Vervolgens moet er na deze ablatietherapie weer een scan en Tg bepaling worden gedaan na tijdelijk stoppen van de suppletietherapie.

In deze onttrekkingsperiode, die 4-6 weken duurt, kunnen patiënten tekenen en symptomen van hypothyreoïdie ervaren. Indien deze symptomen slecht door een patiënt wordt verdragen kan, gedurende 14 dagen liothyronine (3 dd 12,5 mg) worden gegeven. Een ander alternatief vormt het bepalen van het serum Tg terwijl wordt doorgegaan met schildklierhormoonvervangers. Bij deze patiënten kan in dat geval geen lichaamsscintigram worden uitgevoerd.

Wanneer het controlescintigram 6-12 maanden na de primaire behandeling door thyreoïdectomie en ablatie geen opname van radioactief jodium toont, kan men over het algemeen volstaan met het blijven vervolgen van het serum Tg.

De incidentie van klinisch manifest gedifferentieerd schildkliercarcinoom bedraagt in Nederland 2-4 per 100.000 inwoners per jaar.¹ De relatieve frequentie van het papillaire schildkliercarcinoom bedraagt ca 65%, die van het folliculaire schildkliercarcinoom ca 15%. Het voorkomen van het papillaire schildkliercarcinoom is tussen de leeftijd van 10-60 jaar en dat van het folliculaire schildkliercarcinoom tussen de 30 en 70 jaar, terwijl de 10-jaars overleving bij adequate behandeling 85-95% en resp. 50-70% bedraagt.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De standaardmethode voor het verhogen van de TSH-spiegel bestaat uit het tijdelijk onthouden van schildklierhormoonvervangers, waarbij liothyronine kan worden gegeven indien de hypothyreoïde periode slecht wordt verdragen.

Indien het maken van een lichaamsscintigram niet direct noodzakelijk is, kan eventueel worden volstaan met een serum Tg bepaling, terwijl de behandeling met schildklierhormoonvervangers doorgaat.

3.c. Methodiek van beoordeling

De therapeutische waarde van *thyrotropine alfa* is beoordeeld op de criteria werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruikersgemak. Op de invloed op de kwaliteit van leven wordt alleen ingegaan indien daar specifiek onderzoek naar is gedaan.

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in gerenommeerde (peer review) tijdschriften.

4. Overwegingen

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

De waarde van rTSH bij follow-up na behandeling van gedifferentieerd schildkliercarcinoom is in zes onderzoeken bestudeerd voor de thyreoglobulinebepaling en in vijf onderzoeken voor de totale lichaamsscan. Voor de beoordeling van deze onderzoeken zie bijlage 1.

Voorts is in deze bijlage een overzicht weergegeven van een aantal reviews en "richtlijnen". Tevens wordt het standpunt van twee experts gegeven: een endocrinoloog en een nucleair geneeskundige.

Conclusie:

Op grond van de beschikbare literatuur is de diagnostische validiteit van thyrotropine alfa bij thyreoglobuline bepaling en totale lichaamsscan bij de follow-up na behandeling van het goed gedifferentieerde schildkliercarcinoom, vooralsnog matig.

4.b. Bijwerkingen

Volgens de 1b-tekst: misselijkheid, hoofdpijn, vermoeidheid, braken, duizeligheid, tintelingen, pijn (waaronder pijn op de plek van metastasen), koude rillingen, koorts en griepsymptomen. Lokale symptomen op de plaats van injectie zoals pijn, jeuk, galbulten en uitslag. Lichte overgevoeligheidsreacties zijn bij minder dan 2% van alle patiënten gemeld. Het mogelijk optreden van oedeem op de plaats van hersen of ruggenmergmetastasen kan niet worden uitgesloten: bij 4 van de 55 patiënten met dergelijke metastasen is 1-3 dagen na toediening van thyrotropine alfa acute hemiplegie, hemiparese of pijn opgetreden. Voorbehandeling met corticosteroiden kan worden overwogen voor patiënten met dergelijke metastasen op een scan.²

Tot nu toe zijn in de klinische onderzoeken (n=420) nog geen antilichamen aangetoond tegen thyrotropine alfa bij eenmalige toediening (bij 27 herhaalde toediening). Het optreden van antilichamen die tests op de aanwezigheid van endogeen TSH zouden kunnen verstoren kan niet worden uitgesloten.

Er zijn diverse gevallen van toegenomen tumorgroei gemeld tijdens de fase waarin om diagnostische redenen geen schildklierhormoon werd toegediend, wegens de langdurige verhoging van de TSH-spiegel. Bij klinische studies met thyrotropine alfa zijn tot nu toe geen gevallen van tumorgroei gemeld.

Bij de standaard diagnostische procedure wordt gebruik gemaakt van een onttrekkingsperiode gedurende 4-6 weken. Tijdens deze periode kan de patiënt symptomen van hypothyreoïdie ervaren zoals vermoeidheid, lusteloosheid, depressie, verminderde hartfrequentie, verhoogde gevoeligheid voor kou en toename lichaamsgewicht.

Conclusie: Bij gebruik van thyrotropine alfa wordt een hypothyreoïde fase vermeden. Het gebruik van thyrotropine alfa is niet zonder bijwerkingen. Bij klinische studies met thyrotropine alfa zijn tot nu toe in tegenstelling tot de onttrekkingsmethode, geen gevallen van tumorgroei gemeld.

4.c. Ervaring

De ervaring met thyrotropine alfa is beperkt. In totaal zijn inmiddels 27.205 patiënten met thyrotropine alfa behandeld in met name Amerika en Europa.

Conclusie: De ervaring met thyrotropine alfa is beperkt.

4.d. Toepasbaarheid

Wegens een gebrek aan gegevens bij kinderen dient thyrotropine alfa volgens de 1b tekst alleen onder uitzonderlijke omstandigheden te worden toegediend aan kinderen. Voorzichtigheid is geboden bij overgevoeligheidsreacties op bovien of humaan TSH in de

anamnese. Het gebruik van thyrotropine alfa tijdens zwangerschap is gecontra-indiceerd; het geven van borstvoeding wordt ontraden.

Thyrotropine alfa dient niet toegepast te worden indien de kans groot is dat na het onderzoek behandeling met radioactief jood zal volgen.

De standaarddiagnostiek bij de follow-up van gedifferentieerd schildkliercarcinoom, te weten het onttrekken van schildklierhormoon ter verhoging van de TSH-spiegel, kan niet worden toegepast indien endogeen TSH ontbreekt als gevolg van co-morbiditeit, namelijk het zelden voorkomende (pan)hypopituitarisme. Daarnaast is er een klein aantal patiënten met invaliderende klachten tijdens de onttrekkingsperiode, waarbij onttrekking van schildklierhormoon een probleem vormt. (zie bijlage 1)

4.e. Gebruiksgemak

Thyrotropine alfa wordt in twee doses van 0,9 mg, met een tussenpoos van 24 uur intramusculair toegediend. Het mag alleen worden gebruikt onder toezicht van artsen die ervaring hebben met schildkliercarcinoom. Voor radioactieve lichaamsscintigrafie moet radioactief jodium 24 uur na de laatste thyrotropine alfa injectie worden toegediend. Scannen dient plaats te vinden 48-72 uur na de toediening van radioactief jood. Voor serum Tg bepalingen moet het serummonster 72 uur na de laatste thyrotropine alfa injectie worden genomen.

Bij de standaard onttrekkingsmethode duurt het 4-6 weken voor de TSH-spiegel voldoende is gestegen. Tijdens deze onttrekkingsperiode kan gedurende 2 weken liothyronine worden gegeven om de symptomen van hypothyreoïdie te verlichten. Na het diagnostische scintigram en de serum Tg bepaling dient de patiënt opnieuw op schildklierhormoonvervangers te worden ingesteld, ook dan kan de patiënt nog hinder ondervinden van de symptomen van hypothyreoïdie. Aanwezigheid van Tg-antilichamen kan de bepaling van het serum-Tg onbetrouwbaar maken (meestal fout-negatief). Daarom dient ook altijd de aanwezigheid van Tg -antilichamen te worden bepaald.

Conclusie: Thyrotropine alfa heeft het voordeel dat de follow-up diagnostiek in een korter tijdsbestek (binnen een week) kan plaatsvinden dan de standaarddiagnostiek.

4.f. Kwaliteit van leven

In het onderzoek van Dow et al is de invloed op de kwaliteit van leven door onttrekking van schildklierhormoon ter voorbereiding op een lichaamsscan onderzocht bij 34 patiënten met schildkliercarcinoom.³ Hierbij is een nieuw instrument, de QOL-Thyroid schaal, gebruikt. Deze schaal bestaat uit 41 ziektespecifieke items, die betrekking hebben op 4 domeinen, namelijk het lichamelijk, psychisch, sociaal en spiritueel welbevinden. De kwaliteit van leven is onderzocht op 4 specifieke tijdstippen in relatie tot de lichaamsscan. Er traden significante veranderingen op in lichamelijk, psychische en sociaal welbevinden tijdens de 4 meetmomenten. De grootste veranderingen traden op tussen de 2^e meting op de dag van de scan (maximale onttrekking) en de 4^e meting 4 weken na de scan, wanneer de patiënt weer op schildklierhormoon is ingesteld ($p < 0,05$). Met name trad een significante verandering op in lichamelijke klachten die consistent waren met de metabole en maagdarmkanaal effecten zoals die optreden bij hypothyreoïdie. De onderzoekers merken op dat niet geheel duidelijk is in hoeverre de gevonden verschillen in kwaliteit van leven worden beïnvloed door hypothyreoïdie, angst voor de uitslag van de testen of een combinatie van beide. In dit onderzoek wordt geen melding gemaakt van het gebruik van liothyronine.

In de twee gerandomiseerde, vergelijkende onderzoeken van thyrotropine alfa met onttrekking trad een statistisch significant verschil (resp. $p < 0,001$ en $p < 0,01$) op ten gunste van thyrotropine alfa op de 14 symptomen van hypothyreoïdie gemeten met de Billewicz schaal.⁴ Tevens trad een significante verbetering op van de kwaliteit van leven gemeten op alle domeinen van de POMS (short-form Profile of Mood States) schaal ($p < 0,001$) en de vijf domeinen van de SF-36 schaal (uitvoer van lichamelijke activiteit, dagelijkse activiteit als een resultaat van lichamelijke gezondheid, lichaamspijn en emotionele problemen; $p < 0,01$). Bij deze onderzoeken kan de kanttekening worden geplaatst dat zij niet blind zijn uitgevoerd, patiënten dienden als hun eigen controle. Tevens is geen liothyronine gebruikt ter verkorting van de periode van hypothyreoïdie tijdens de onttrekkingsperiode. De gegevens over de kwaliteit van leven zijn overigens niet uitgewerkt.

Conclusie: Gebruik van thyrotropine alfa heeft een positieve invloed op de kwaliteit van leven; niet voor alle domeinen is een significante verbetering gevonden en uit onderzoek blijkt geen duidelijke verklaring voor de wel gevonden verschillen. Voorts is tijdens de onttrekkingsperiode geen liothyronine ingezet om de periode van hypothyreoïdie te bekorten. De afwezigheid van hypothyreoïdie verschijnselen is in het voordeel van het gebruik van thyrotropine alpha.

4.g. Kosten

De apotheek inkoop prijs voor 2 flacons thyrotropine alfa à 0,9 mg bedraagt 975 euro. De kosten voor schildklierhormoonsubstitutie bedragen ca 1,75 euro per maand.

De kosten voor liothyronine 3 dd 12,5 mcg gedurende 2 weken bedraagt ca 1,86 euro.

Conclusie: Gebruik van thyrotropine alfa, terwijl de suppletie met schildklierhormoon wordt voortgezet, is veel duurder dan onttrekking van het schildklierhormoon en eventueel gebruik van liothyronine gedurende twee weken.

5. Conclusie

Thyrotropine alfa (rhTSH) is geregistreerd voor toepassing bij lichaamsscintigrafie met radioactief jood en bepaling van thyreoglobulinegehalte (Tg) in het serum ter detectie van schildklierresten en goed gedifferentieerde schildklierkanker in patiënten na thyreoïdectomie die een hormoonsuppressietherapie volgen (THST).

Voor de optimale diagnose van resterende kankercellen via radio-actief jood scintigrafie of thyreoglobulinebepalingen is een hoge serumspiegel van TSH nodig om de opname van radioactief jood en de afscheiding van Tg uit schildkliercellen te bevorderen. De standaardmethode voor het verhogen van de TSH-spiegel bestaat uit tijdelijk (4-6 weken) onthouden van de suppressieve behandeling met schildklierhormoon, waardoor de patiënten gewoonlijk symptomen van hypothyreoïdie gaan vertonen. De periode van hypothyreoïdie kan worden bekort door gedurende twee weken liothyronine (T3) te geven. Indien desondanks hinderlijke bijwerkingen blijven bestaan kan men, zeker bij afwezigheid van Tg-antilichamen, een Tg bepaling doen terwijl de substitutie met schildklierhormoon wordt voortgezet.

Met gebruik van thyrotropine alfa wordt de voor de diagnostische procedures benodigde TSH-stimulatie bereikt, terwijl de patiënten euthyreotisch blijven doordat zij de behandeling met schildklierhormoon kunnen voortzetten.

Op basis van de beschikbare literatuur kan worden geconcludeerd dat de diagnostische validiteit vooralsnog matig is. Het gebruik kan worden overwogen bij patiënten zonder endogeen TSH als gevolg van comorbiditeit, namelijk (pan)hypopituitarisme. Daarnaast kan het worden ingezet bij patiënten die zeer ernstige, invaliderende klachten hebben tijdens het stopzetten van de schildklierhormoon suppletietherapie, ondanks gebruik van liothyronine, en bij wie een Tg bepaling tijdens gebruik van schildklierhormoon als follow-up parameter niet voldoende is (initieel slechte uitgangssituatie). Voor deze beperkte groep patiënten heeft thyrotropine alfa mogelijk een therapeutische meerwaarde; specifiek onderzoek daarbij heeft niet plaatsgevonden. Diagnostiek met thyrotropine alfa wordt niet geadviseerd bij patiënten bij wie de kans groot is, dat na het onderzoek behandeling met radioactief jood zal volgen. Het belangrijkste voordeel van het gebruik van thyrotropine alfa voor de patiënt is dat mogelijke klachten ten gevolge van hypothyreoïdie worden vermeden. Gebruik van thyrotropine alfa heeft een positieve invloed op de kwaliteit van leven; niet voor alle domeinen is een significante verbetering gevonden en uit onderzoek blijkt geen duidelijke verklaring voor wel gevonden verschillen. Bij klinische studies met thyrotropine alfa zijn tot nu toe in tegenstelling tot de onttrekkingsmethode, geen gevallen van tumorgroei gemeld. Het gedifferentieerde schildkliercarcinoom heeft een geringe incidentie en prevalentie, waardoor behandeling en controle in gespecialiseerd centra dient plaats te vinden. De toediening van thyrotropine alfa kan uit praktische overwegingen elders plaatsvinden.

6. CFH-advies

Voor thyrotropine alfa bestaat bij de detectie van schildklierresten en goed gedifferentieerd schildklierkanker in patiënten na thyreoïdectomie slechts een beperkte plaats. De diagnostische validiteit is vooralsnog matig. Het kan alleen worden toegepast bij lichaamsscintigrafie in combinatie met de thyroglobulinebepaling, deze combinatie van diagnostische tests is niet altijd noodzakelijk. Het voordeel van thyrotropine alfa is het ontbreken van een periode waarin sprake is van hypothyreoïdie. Het gebruik kan worden overwogen bij patiënten zonder endogeen FSH en bij patiënten waarbij duidelijk is gebleken dat het stoppen van de suppressietherapie leidt tot zeer ernstige, invaliderende klachten.

7. Literatuur

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 juli.

¹ Klerk JMH, Goslings BM, Koppeschaar HPF et al. Behandeling van het gedifferentieerde schildkliercarcinoom met jodium-131: op weg naar een landelijke consensus. Tijdschr Nucl Geneeskd 1999;21(4):139-47.

² Braga M, Ringel MD, Cooper DS. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(11):5148-51.

³ Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. Thyroid 1997;7(4):613-19.

⁴ Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997;337:888-96.

⁵ Haugen BR, Pacini F, Reiners C et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-85.

De effectiviteit en plaatsbepaling van thyrotropine alfa in de diagnostiek

Inleiding

Voor de beoordeling van de plaats van thyrotropine alfa, recombinant TSH, in het GVS is een separate beoordeling uitgevoerd van de effectiviteit van de diagnostiek met behulp van rhTSH in het kader van follow-up na behandeling van het gedifferentieerde schildkliercarcinoom. Daarnaast is de plaats beoordeeld van rhTSH in de diagnostiek.

Literatuuronderzoek

Gezocht werd in:

- Cochrane library (online): voor de systematische reviews, waaronder ook reviews uit de DARE-database
- Medline (Pubmed via internet <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>), Embase drugs and pharmacology (CD-ROM van Silverplatter). Er werd gezocht met behulp van de MESH (Medical Subject Headings): "Thyrotropin" and "Thyroid Neoplasms" and "sensitivity and specificity". Editorials, letters, case-reports, studies bij dieren werden uitgesloten. Er werd geen tijdslimiet toegepast. Op deze wijze werden 27 artikelen gevonden.

Uit de gevonden literatuur werden die artikelen voor verdere beoordeling geselecteerd, die betrekking hadden op de vraagstelling, voor zover op te maken uit de titels en de samenvattingen. De artikelen werden geselecteerd op grond van vooraf opgestelde in- en exclusie criteria: diagnostische waarde van rhTSH bij de follow-up van het goed gedifferentieerde schildkliercarcinoom. Voorts werden de referenties van de gevonden onderzoeken op dezelfde wijze beoordeeld en geselecteerd. Op deze wijze werden 10 artikelen geselecteerd.

Systematische beoordeling van onderzoeken vond plaats met behulp van checklists ter beoordeling van de kwaliteit van medische artikelen.¹

De weergave van de waarde van een test

Waar mogelijk zijn sensitiviteit en specificiteit weergegeven. Tevens wordt de mate van bewijskracht, gebaseerd op het study-design ('level of evidence')^{2,3} aangegeven

Levels of evidence diagnostisch onderzoek:

1a	systematische review (SR) (met homogeniteit) van level 1 diagnostische onderzoeken
1b	onafhankelijke blinde vergelijking van een geschikt spectrum van opeenvolgende patiënten, die allen zowel de index test als de juiste referentie test hebben ondergaan
1c	absolute SpPins en SnNouts
2a	SR (met homogeniteit) van level ≥ 2 diagnostische onderzoeken
2b	onafhankelijke blinde vergelijking van niet opeenvolgende patiënten en/ of beperkt tot een selectief spectrum van patiënten, die allen de diagnostische test en de juiste referentietest ondergingen
3b	onafhankelijke blinde vergelijking van een geschikt spectrum, maar de referentietest niet bij alle patiënten toegepast
4	vergelijking waarbij de referentietest niet onafhankelijk of blind is toegepast en/of onderzoeken die niet aan bovenstaande criteria voldoen
5	expert opinion

Resultaten literatuurstudie

Primaire onderzoeken

Zes onderzoeken werden geselecteerd. De beoordeling van de waarde van rhTSH bij follow-up na behandeling van een gedifferentieerd schildklier carcinoom is samengevat in tabel 1 en 2. Hierin zijn de belangrijkste gegevens van de onderzoeken weergegeven.

De referentietesten zijn wisselend, in sommige gevallen scan-off, in andere gevallen Tg-off en in enkele gevallen beide of klinische parameters. Indien een twee bij twee tabel vermeld werd of gereconstrueerd kon worden uit de resultaten van onderzoek, werd een sensitiviteit en specificiteit berekening gemaakt en aangegeven in de tabel. Van alle onderzoeken werd een 'level' bepaald en weergegeven. Tevens is aangegeven de grootte van de betreffende onderzoeksgroep waarin de waarde van de test bepaald wordt in relatie tot de totale onderzoeksgroep.

Gebruikte afkortingen

Scan-off: Scan, vervaardigd na tijdelijk stoppen van de suppletie therapie, vooraf jodiumarm dieet.
Tg-off: serumthyreoglobuline, bepaald na tijdelijk stoppen van de suppletie therapie
Tg-on: serumthyreoglobuline, bepaald tijdens suppletie therapie
Scan-rhTSH: Scan, vervaardigd tijdens suppletie therapie, na toediening van rhTSH
Tg-rhTSH: serumthyreoglobuline, bepaald tijdens suppletie therapie, na toediening van rhTSH
Tg-ab: thyreoglobuline antilichamen

Thyreoglobulinebepaling na toediening van rhTSH

De onderzoeken naar de waarde van de thyreoglobulinebepaling na toediening van rhTSH in de follow-up diagnostiek na behandeling van het gedifferentieerd schildklier carcinoom, zijn samengevat in tabel 1.

Auteur	n/totaal	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit	Blinde-ring	level	opmerkingen
Pacini 2001 ⁴	72	Tg off Scan off	86% 77%	100% 80%	?	2	consecutieve reeks thyroidectomie en I 131 en zonder anti- Tg antilichamen
Petrich 2000 ⁵	30	Variabel, scan off/Tg off, in verleden	?	?	?	4	consecutieve reeks, referentietest variabel in verleden, antilichamen niet bepaald (stoorfactor)
Haugen 1999 ⁶	194/226 (/229)	Scan off	Niet te berekenen	niet te berekenen	?	4	heterogene groep met variabele treatment status, selectie bias? Tijdstip Tg bepaling onduidelijk
Haugen 2002 ⁷	83/102	Scan off, niet uniform	?	?	Nee	4	retrospectief, heterogene groep met variabele treatment status, geen uniforme referentietest (work up bias)
Robbins 2001 ⁸	107/289	Verscheidene testen samen- gevoegd tot referentietest	86%	82%	Nee	4	retrospectieve studie, waarschijnlijk heterogene groep, uitslag indextest bepaalde keuze referentie test (work-up bias)
Ladenson 1997 ⁹	35/152	Tg off	Niet te berekenen	niet te berekenen	Ja	4	geselecteerde groep, variabele treatment status (selectie bias), aanwezigheid antilichamen onduidelijk. Niet primaire studie opzet.

Tabel 1. Diagnostische onderzoeken naar de waarde van rhTSH bij thyreoglobuline bepaling

De meeste onderzoeken betreffen onderzoek in heterogene groepen d.w.z. in verschillende fasen van de behandeling, maar soms ontbreekt ook een goede beschrijving van de groepen. In één studie werden geen antistoffen tegen thyreoglobuline bepaald waardoor de bepaling zeer onbetrouwbaar kan worden (stoorfactor). Ook de referentietesten zijn divers. De 'level of evidence' van de onderzoeken bedragen 4 (laag), alleen de studie van Pacini⁴ wordt goed beoordeeld (level 2), hoewel het onduidelijk is of blinding heeft plaatsgevonden. Concluderend kan men stellen dat een gerede kans op bias aanwezig is, waardoor de berekende sensitiviteit en specificiteit (in een aantal gevallen was geen 2x2 tabel uit de tekst te destilleren) met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden; de sensitiviteit en specificiteit bedragen maximaal 86% respectievelijk 100% bij gebruik van Tg- of bepaling als referentietest en 77% respectievelijk 80% bij gebruik van de scan- of als referentietest.

Totale lichaamsscan na toediening van rhTSH

De onderzoeken naar de waarde van de totale lichaamsscan na toediening van rhTSH in de follow-up diagnostiek na behandeling van het gedifferentieerd schildkliercarcinoom, zijn samengevat in tabel 2.

Auteur Jaar	aantal patiënten	Referentietest	Sens	spec	blinding	Level	Opmerkingen
Ladenson 1997 ⁹	127/152	Scan off	69%	95%	ja	2b-4	Geselecteerde groep, variabele treatment status (selectie bias)
Haugen 2002 ⁷	83/102	scan off, niet uniform	?	?	nee	4	Retrospectief, heterogene groep met variabele treatment status, geen uniforme referentietest (work up bias)
Robbins 2001 ⁸	109/289	Verscheidene testen samengevoegd tot referentietest	69%	100%	nee	4	Retrospectieve studie, waarschijnlijk heterogene groep, uitslag indextest bepaalt keuze referentie test (work-up bias)
Haugen 1999 ⁶	220/226/(229)	scan off	83%	93%	ja	4	Heterogene groep met variabele treatment status, selectie bias?
Petrich 2000 ⁵	30	scan off Tg off, variabel in verleden	?	?	?	4	Consecutieve reeks, referentietest variabel in verleden en wisselend, antilichamen niet bepaald (stoorfactor)

Tabel 2. Diagnostische onderzoeken naar de waarde van rhTSH bij de totale lichaamsscan

Ook voor de totale lichaamsscan met rhTSH geldt dat de onderzoeken in de meeste gevallen heterogene groepen bevatten, soms niet beschreven of duidelijk met work-up bias en/of selectiebias. De referentietesten in de studie van Robbins⁸ zijn niet valide. De 'level of evidence' van de onderzoeken bedraagt 4 (laag), alleen het onderzoek van Ladenson⁹ wordt beter beoordeeld (level 2b-4), hoewel de onderzoeksgroep onduidelijk is samengesteld. Kortom ook hier een gerede kans op bias, waardoor de berekende sensitiviteit en specificiteit met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd moet worden; de sensitiviteit en specificiteit bedragen maximaal 83% respectievelijk 100%.

'Reviews' en 'richtlijnen'

De gegevens aangeleverd door de fabrikant en de literatuursearch leverden een aantal 'reviews' en 'richtlijnen' op. De belangrijkste gegevens zijn weergegeven in tabel 3. Een officiële richtlijn voor het gebruik van rhTSH ontbreekt.

Auteur	Opmerkingen	Conclusies
De Klerk, 1999 ¹⁰	Poging tot Nederlandse consensus, anno 1999 Nog niets over rhTSH Recentere consensus dan deze is niet bekend.	Bij lage risicopatienten en niet detecteerbare Tg-off, kan follow up op geleide van klinisch beeld en Tg-off evt. Tg -on bepaling plaats vinden. NB Tg-antilichamen stoorfactor, wat de sensitiviteit vermindert.
O.a. Huysmans, 1999 ¹¹	Pagina met diagnostisch gebruik van rhTSH, bij follow up. Status hiervan is tot nog toe onduidelijk. Geen onderbouwing bekend.	Bij Patienten zonder endogeen TSH(agv comorbiditeit) Bij Patienten bij wie off-therapy om medische reden nadelig is/ die veel last hebben van off-therapy, mits Scan-off neg, Tg-off neg, Tg-on neg, en geen Tg-antilichamen.
Mazzaferri, 1999 ¹²	Geen systematische review, Eigen mening,	Diagn. RhTSHgebruik: Als alternatief voor een off-therapysituatie Scan-rhTSH, gecombineerd met Tg-rhTSH.
Ladenson, 2000 ¹³	Geen systematische review	Diagn. RhTSH gebruik: NIET bij verdenking op recidief. NIET te snel om de morbiditeit van off-therapy te omzeilen WEL bij Patienten zonder endogeen TSH(agv comorbiditeit) Patienten met serieuze morbiditeit/complicaties, bewezen in eerdere off-therapysituaties.
Pacini, 1999 ¹⁴	Geen systematische review	Diagn. RhTSH gebruik: Tg-rhTSH, op voorwaarde dat er geen Tg-antilichamen zijn. niets over Scan-rhTSH

Tabel 3. Reviews en "richtlijnen"

Plaatsbepaling rhTSH

Op grond van praktijkervaringen en resultaten van onderzoek kan een algoritme voor diagnostiek in het follow-up traject van het behandelde goed gedifferentieerde schildklier carcinoom worden opgesteld (zie figuur).

Bij iedere patient moet tenminste éénmaal een Scan-off en tenminste éénmaal een Tg-off geschieden. Wanneer de Scan-off geen afwijkingen laat zien en de Tg-off is niet verhoogd^{*)}, dan hoeft er geen Scan-off in de follow up te gebeuren en vaart men op het klinisch beeld en op de Tg-off, evt. Tg-on bepaling bij veel hinder.¹⁰

Ad *)

In alle andere gevallen wordt radioactief jodiumtherapie gegeven.

In dit geval geschiedt follow up wel met behulp van Scan-off, totdat Scan-off geen afwijkingen meer laat zien

Tg-antilichamen

Bij aanwezigheid van Tg-antilichamen zijn Tg-bepalingen minder betrouwbaar, meestal fout negatief. Als het Tg stijgt, of , na eerst niet meetbaar geweest te zijn, ineens wel detecteerbaar is, dan is er een aanwijzing voor een recidief.

(De hoogte van de titer is overigens onbetrouwbaar voor de verdere inventarisatie van het recidief (locatie, ernst)).

Afhankelijk van de uitgangssituatie kan het raadzaam zijn niet op de Tg-bepaling te varen bij aanwezigheid van antilichamen, maar op de Scan-off.

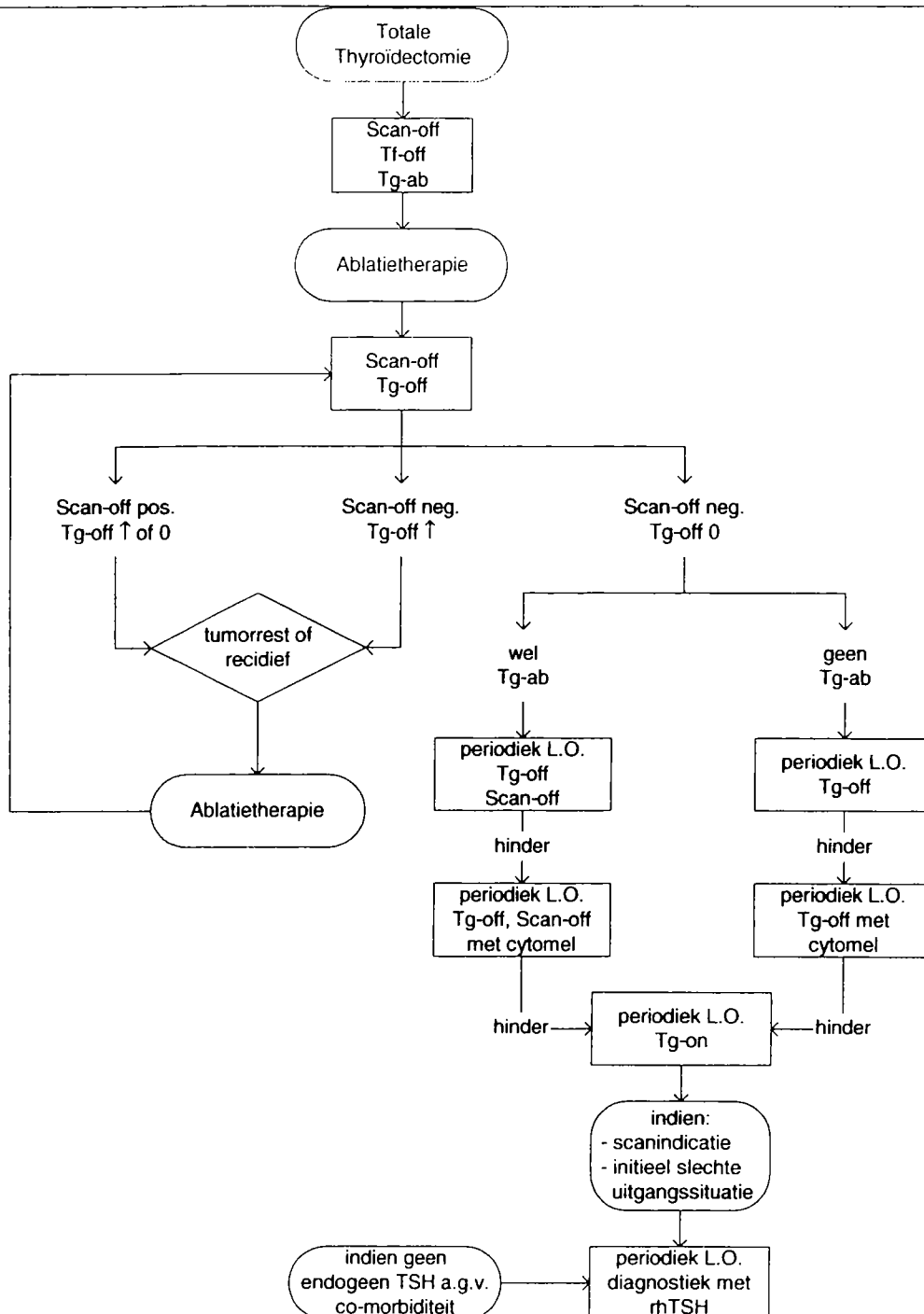
Tegemoetkoming aan hinderlijke symptomen

Als tegemoetkoming aan hinderlijke symptomen in een off-therapysituatie kan *cytomel* (liothyronine) gebruikt worden, waarmee de periode van optreden van hinderlijke symptomen bekort wordt.

Tg-on

Na een negatieve Scan-off en een negatieve Tg-off kan de Tg-on bepaling als follow-up parameter gebruikt worden.

Echter, bij patiënten met een initieel slechte Ausgangssituation, bij wie Tg-on onmeetbaar laag blijft, is het aan te bevelen een Tg-offbepaling te doen, wegens hogere sensitiviteit.



Figuur. Algoritme diagnostiek in follow-up traject goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Toegevoegde waarde van rhTSH:

Voor patiënten die geen endogeen TSH kunnen produceren is rhTSH toepassing geïndiceerd (zeldzaam).

Bij patiënten met zeer ernstige invaliderende klachten in een off-therapyperiode is er een indicatie voor rhTSH.

Een theoretisch toegevoegde waarde: een eventueel tumorrecidief wordt in de follow-up diagnostische fase minder lang blootgesteld aan een hoge TSHspiegel (minder flare-up kans).

Toepassing van rhTSH-diagnostiek:

Gezien de geringe incidentie/prevalentie van schildkliercarcinoom, dient de diagnostiek en behandeling van deze aandoening gecentraliseerd, of onder supervisie van een centrum plaats te vinden. Dit geldt óók voor diagnostiek met rhTSH. De *toediening* van rhTSH hoeft echter niet klinisch plaats te vinden.

Conclusie

Diagnostische waarde van rhTSH

Op dit moment lijkt de diagnostische validiteit voor rhTSH bij thyreoglobuline bepaling en totale lichaamsscan bij de follow-up na behandeling van het goed gedifferentieerde schildkliercarcinoom op grond van de thans beschikbare literatuur van klinische studies nog matig.

Uit resultaten van toekomstig onderzoek zal een voldoende diagnostische validiteit voor rhTSH bij thyreoglobuline bepaling en totale lichaamsscan nader moeten blijken. De CPMP (EMA 2000)¹⁵ stelt dat de sensitiviteit en specificiteit van de thyreoglobuline-bepaling bij gebruik van rhTSH onvoldoende is en altijd gecombineerd moet worden met een totale lichaamsscan. In de studies en reviews^{10,11,12,13,14} wordt over de meerwaarde van deze combinatie van diagnostische tests geen eenduidige uitspraak gedaan; een logistische regressie analyse van de combinatie ontbreekt. Toekomstig onderzoek zal moeten aantonen of alleen een Tg-bepaling met rhTSH in bepaalde situaties voldoende is^{7,13}.

Plaatsbepaling van het gebruik van rhTSH

Afgezien van de ontbrekende bewijskracht van de onderzoeken die thans beschikbaar zijn voor de plaatsbepaling van rhTSH bij de follow-up van patiënten met een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom, betreft het een aandoening met geringe incidentie en prevalentie waarvoor behandeling en controle in gespecialiseerde centra dient plaats te vinden. Een eventueel gebruik van rhTSH bij de diagnostiek waarvoor een (zeldzame) absolute indicatie bestaat en een bescheiden relatieve indicatie, dient liefst in goed opgezet onderzoeksverband plaats te vinden opdat betere informatie over de waarde van dit middel verkregen kan worden.

Een oordeel over de plaatsbepaling op basis van gegevens uit de literatuur die thans voorhanden is:

- Een indicatie voor rhTSH gebruik bij follow-up diagnostiek van een goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom bestaat bij patiënten zonder endogeen TSH als gevolg van comorbiditeit. n.l. (pan)hypopituitarisme (zeer zeldzame aandoening).
- Bij patiënten, die zeer ernstige, invaliderende klachten hebben in een off-therapy situatie, en bij wie een diagnostisch scintigram geïndiceerd is, of bij wie Tg-on

bepaling als follow-up parameter niet voldoende is (initieel slechte Ausgangssituatie), is diagnostiek met rhTSH geïndiceerd.

- Diagnostiek met rhTSH wordt niet geadviseerd bij patiënten, bij wie de kans groot is, dat na het onderzoek behandeling met radioactief jodium zal volgen.

Gelet op de nodige expertise en de zeldzaamheid van de aandoening is toepassing onder supervisie van een centrum aangewezen. De toediening kan om praktische redenen elders plaatsvinden.

Literatuur

1. Formulieren voor het beoordelen van de kwaliteit van medische artikelen. Ontwikkeld door het Cochrane overleg: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Dutch Cochrane Centre (DCC), Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), institute for Medical Technology Assessment (iMTA), College voor Zorgverzekeringen (CVZ), Vereniging voor Integrale Kankercentra (VVIK). Thans EBRO-platform (DCC, CBO, NHG, iMTA, Werkgroep Onderzoek Kwaliteit WOK, Orde van Medisch Specialisten, OMS). Te raadplegen via: www.cbo.nl of www.cochrane.nl.
2. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS et al. Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone 2000.
3. Levels of evidence and grades of recommendations. In: Centre for evidence-based medicine. 1999. Available from: URL: <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>
4. Pacini F, Molinaro E, Lippi F et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5686-90.
5. Petrich T, Börner AR, Weckesser E et al. Follow-up of thyroid cancer patients using rhTSH-preliminary results. Nuklearmedizin 2001; 40: 7-14.
6. Haugen BR, Pacini F, Reiners C et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3877-85.
7. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin et al. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. Thyroid 2002; 12: 37-43.
8. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metabol 2001;86:619-25.
9. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. N Engl J Med 1997;337:888-96.
10. Klerk JMH, Goslings BM, Koppeschaar HPF et al. Behandeling van het gedifferentieerde schildklier carcinoom met jodium-131: op weg naar een landelijke consensus. Tijdschr Nucl Geneesk 1999;21(4):139-47.
11. Huysmans D et al. 1999. "richtlijn"
12. Mazzaferri EL. Recombinant human thyrotropin symposium. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. Thyroid 1999; 9: 421-7.
13. Ladenson PW. Recombinant thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in evaluating patients with thyroid carcinoma. Seminars in Nuclear medicine 2000; XXX: 98-106.
14. Pacini F, Lippi F. Clinical experience with recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): serum thyroglobulin measurement. J Endocrinol Invest 1999; 22: 25-9.
15. EMEA (The European agency for the evaluation of medicinal products). Thyrogen. CPMP/244/99.

Farmaco Economisch rapport thyrotropine alfa (Thyrogen®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het diagnosticum thyrotropine alfa (Thyrogen®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Effecten	De effecten (gegevens over kwaliteit van leven) zijn verkregen uit twee eerder uitgevoerde studies. Deze gegevens zijn niet gekwantificeerd waardoor geen incrementele effecten berekend zijn.
Kosten	De directe kosten binnen de gezondheidszorg en de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg zijn berekend met behulp van een groot aantal aannames. Op basis hiervan zijn de incrementele kosten berekend. Een volledig onderbouwde gevoeligheidsanalyse ontbreekt.
Doelmatigheid	De effecten zijn niet gekwantificeerd waardoor ook geen incrementele effecten zijn berekend. Hierdoor is het niet mogelijk de Incrementele Kosten Effectiviteits Ratio (IKER) te bepalen.
Eindconclusie	Vanwege het ontbreken van een kosten effectiviteits analyse kan niet aannemelijk worden gemaakt dat het gebruik van thyrotropine alfa kosteneffectief is ten opzichte van de huidige standaardmethode van onttrekking van schildklierhormoon.

2. Inleiding

De controle van patiënten op resterende carcinoomcellen na thyreoïdectomie bestaat uit een radioactief-jood scintigrafie en/of thyreoglobuline bepalingen. Voor de optimale diagnose van resterende carcinoomcellen is een hoge serumspiegel van Thyroid Stimulerend Hormoon (TSH) nodig om de opname van radioactief jood en de afscheiding van thyreoglobuline uit eventueel aanwezige schildkliercellen te bevorderen.

De standaardmethode voor het verhogen van de TSH-spiegel (verder te noemen standaardmethode of OTHST) bestaat uit het tijdelijk onthouden van schildklierhormoonvervangers, waarbij liothyronine kan worden gegeven indien de hypothyreoïde periode slecht wordt verdragen (zie ook 3b uit het farmacotherapeutisch rapport). Een nieuwe methode voor het verkrijgen van verhoogde TSH-spiegels is het gebruik van het diagnosticum thyrotropine alfa (recombinant humaan TSH).

In het Quathos-rapport¹ geeft de fabrikant aan dat een kosten-effectiviteitsanalyse is uitgevoerd van thyrotropine alfa ten opzichte van de standaardmethode van onttrekking van schildklierhormoon bij patiënten die na een thyreoïdectomie worden gecontroleerd op resterende carcinoomcellen.

Er wordt gesteld dat het gebruik van thyrotropine alfa een kosten-effectief alternatief is ten opzichte van de huidige standaardmethode van onttrekking van schildklierhormoon. Dit effect wordt veroorzaakt door het voorkomen van hypothyroidie die bij de standaardmethode leidt tot een verlies van kwaliteit van leven en ziekteverzuim.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. De vergelijkende behandeling

Er wordt een vergelijking gemaakt tussen het effect van de behandeling met het diagnosticum thyrotropine alfa en de standaardmethode.

De standaardmethode voor het verhogen van de TSH-spiegel bestaat uit het tijdelijk onthouden van schildklierhormoonvervangers, waarbij liothyronine kan worden gegeven indien de hypothyreoïde periode slecht wordt verdragen. Deze zogeheten onttrekkingsperiode duurt gemiddeld 4 tot 6 weken.

De OTHST behandeling is de behandeling die in de dagelijkse praktijk wordt gezien als de eerste keuze behandeling met bewezen effectiviteit en is daarmee een goede vergelijking voor de behandeling met thyrotropine alfa.

3.b. Studiepopulatie

De geregistreerde indicatie van thyrotropine alfa is als volgt: voor gebruik bij lichaamsscintigrafie met radioactief jood en bepaling van het thyreoglobulinegehalte (Tg) in serum ter detectie van schildklierresten en goed gedifferentieerde schildklierkanker in patiënten na thyreoïdectomie die een hormoonsuppressietherapie volgen (THST).

Het uitgangspunt voor de keuze van de studiepulatie ten behoeve van een farmaco-economische evaluatie is de geregistreerde indicatie van het geneesmiddel. In de huidige studie komt de studiepulatie overeen met de geregistreerde indicatie.

Voor een juiste plaatsbepaling van thyrotropine alfa is een consensus nodig van de beroepsgroep. Deze consensus ontbreekt.

3.c. Studiepesspectief

Er wordt gesteld dat de farmaco-economische evaluatie is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief.

Volgens de farmaco-economische richtlijnen² dient men uit te gaan van het maatschappelijk perspectief. Dit houdt in dat alle kosten en baten meegenomen moeten worden in de analyse. In de onderhavige studie worden alleen de directe kosten binnen de gezondheidszorg en de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg geëvalueerd. Het niet meenemen van de indirecte medische kosten is gerechtvaardigd aangezien het hier een diagnosticum betreft. De reden voor het buiten beschouwing laten van de directe kosten buiten de zorg wordt niet onderbouwd. Voor de effecten worden resultaten met betrekking tot de kwaliteit van leven uit eerder uitgevoerde studies gerapporteerd.

3.d. Analyse periode

De analyse periode van deze farmaco-economische evaluatie bedraagt vier maanden. De onderbouwing die voor deze keuze wordt aangedragen is dat deze periode nodig is voor de eerste beoordeling van een recidief met behulp van lichaamsscintigrafie met radioactief jood en bepaling van het thyreoglobulinegehalte (Tg).

4. Methoden

4.a. Analyse techniek

De farmaco-economische evaluatie wordt door de fabrikant beschreven als een kosten-effectiviteitsanalyse waarin zowel de kosten (totale- en incrementele) als effecten van beide behandelingen worden gerapporteerd. Het betreft hier echter geen volledige kosten-effectiviteitsanalyse maar een partiële kostenanalyse³, daar zoals bij 3.c. reeds vermeld niet alle kosten meegenomen worden. Daarnaast zijn de effecten niet gekwantificeerd wat bepaling van de incrementele effecten niet mogelijk maakt.

4.b. Effectparameters

De studie maakt gebruik van kwaliteit van leven gegevens van twee eerder uitgevoerde klinische trials van Ladenson⁴ en Haugen⁵.

In deze studies wordt het verschil in kwaliteit van leven tussen de twee behandelingen gemeten met een aandoeningspecifieke lijst (Billewicz-schaal) en generieke lijsten (POMS schaal, SF-36). Dit zijn allen valide vragenlijsten.

Deze kwaliteit van leven gegevens zijn de enige vermelde effectparameters en zijn niet gekwantificeerd noch geïntegreerd in de analyse. Dit leidt ertoe dat de onderhavige studie niet het label "kosten-effectiviteitsanalyse" kan krijgen (zie ook 4.a.).

4.c. Kosten

Kostenidentificatie

De directe kosten binnen de zorg en indirecte kosten buiten de zorg (productieverlies) worden meegenomen in de studie en separaat van elkaar weergegeven.

A) Directe kosten

Voor de directe kosten binnen de gezondheidszorg worden in de studie de volgende aannames gemaakt:

1. Per patiënt vind gemiddeld één diagnostische bepaling plaats (opinie van experts en literatuur: de Klerk⁶).
2. In de toekomst worden geen behandelingen ten gevolge van bijwerkingen van het gebruik van thyrotropine alfa verwacht (opinie van expert).
3. Gedurende de onttrekkingsperiode worden alle patiënten behandeld met liothyronine (12,5 mg tid) gedurende 2 weken (de Klerk⁶ en Schlumberger⁷).
4. Door 50 % van de patiënten behandeld met OTHST wordt de huisarts bezocht tijdens de behandeling (Nijhuis⁸).
5. De gemiddelde behandeling met OTHST duurt vijf weken (De Klerk⁶).
6. 1% van de patiënten behandeld met OTHST wordt opgenomen in het ziekenhuis voor een periode van 2 á 3 weken. Tijdens opname worden geen specifieke diagnostische tests verricht (opinie van expert).

De aannames 2, 4 en 6 worden gemaakt op basis van de mening van experts en beperkte literatuur (met name de studie van Nijhuis⁸).

B) Indirecte kosten

Het productieverlies wordt bepaald met behulp van de frictiekosten-methode. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de volgende aannames:

1. Patiënten die behandeld worden met OTHST hebben gedurende de onttrekkingsperiode 59% verlies aan productieve uren (Nijhuis⁸)
2. Patiënten behandeld met thyrotropine alfa ondervinden geen verlies aan productieve uren aangezien zij geen last hebben van hypothyroïdie (Referentie ontbreekt).
3. De werkloosheidspercentages van de Nederlandse bevolking zijn toepasbaar voor de bestudeerde patiëntengroep (Referentie ontbreekt).
4. De man/vrouw verhouding bedraagt: 30% vs.70% (Referentie ontbreekt).
5. 23% van de patiëntengroep is 65 jaar of ouder waardoor de kosten worden berekend voor 67% van de patiënten (Referentie ontbreekt).
6. De incidentie van schildklierkanker voor patiënten jonger dan 65 is het hoogste voor de leeftijdscategorie 35-50 waardoor voor de berekening van de frictiekosten de leeftijdscategorie 40-44 wordt gebruikt (Visser⁹).

Bij de onderbouwing van een groot aantal aannames ontbreekt een literatuur referentie. De aannames die zijn gebaseerd op de studie van Nijhuis⁸ zijn niet aannemelijk aangezien de interne en externe validiteit van deze studie beperkt is. Het productieverlies in deze studie is enkel gemeten in de OTHST-groep en is niet bepaald voor de thyrotropine alfa groep. Het productieverlies wordt gesteld op 59% productieve uren. Dit percentage is gebaseerd op een deelpopulatie (48%) en is geëxtrapoleerd naar de hele populatie. Voorts omvat deze studie slechts een kleine (n=25) populatie, waardoor er sterk geëxtrapoleerd moet worden voor uitspraken over de totale patiëntengroep. Daarnaast wordt door Nijhuis een aanname gemaakt dat het werkloosheidspercentage van het cohort representatief is voor de Nederlandse populatie. Deze aanname wordt niet geverifieerd.

De toepassing van de frictiekosten-methode voor het bepalen van de kosten van productieverlies wordt onvoldoende beschreven en is daardoor niet transparant.

Kostenmeting

De kosten worden weergegeven in natuurlijke eenheden waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen volume en prijs. De kosten zijn gebaseerd op Nederlandse cijfers. De frictiekosten uit 1998 zijn gecorrigeerd voor het jaar 2002.

Voor de aannames geldt dezelfde kanttekening als gemeld in 4c.

Kostenwaardering

Er worden zowel kostprijzen als tarieven gebruikt bij de waardering van de verschillende kosten parameters.

Het niet consequent gebruiken van kostprijzen dan wel tarieven leidt ertoe dat voor deze studie qua kosten niet eenduidig gekozen is voor het maatschappelijk perspectief (kostprijzen) dan wel het perspectief van de verzekeraar (tarieven).

4.d. Gevoeligheidsanalyse

Aangezien er vele aannames zijn gemaakt zou dit van grote invloed kunnen zijn op de uitkomst van de studie. We hebben dus te maken met een grote mate van onzekerheid waarvoor een gevoeligheidsanalyse noodzakelijk is.

In de gevoeligheidsanalyse worden drie aannames met betrekking tot de behandeling van patiënten met OTHST bekeken. Het betreft de volgende aannames:

- 1) het percentage opnames in een ziekenhuis
- 2) het percentage patiënten dat de huisarts bezoekt
- 3) het percentage verlies aan productieve uren.

5. Uitkomsten

5.a. Effecten

Er wordt beschreven dat uit de klinische trials de volgende resultaten met betrekking tot de kwaliteit van leven worden gevonden:

- Ladenson *et al*⁴: Op alle items van de Billewicz-schaal en de POMS schaal werd een significant verschil ($p < 0,05$) gevonden tussen de Thyrotropine alfa groep en de patiënten met een hypothyroïdie.
- Haugen *et al*⁵: Gemeten met Billewicz-schaal werden significante gepaarde verschillen gevonden t.a.v. kwaliteit van leven (functionaliteit, pijn, emotie, mentale gezondheid) tussen patiënten behandeld met Thyrotropine alfa en patiënten met een hypothyroïdie.

Zoals reeds bij 3.b. en 4.c. aangegeven worden de kwaliteit van leven gegevens niet gekwantificeerd. Zodoende zijn er geen incrementele effecten gerapporteerd.

5.b. Kosten

Er wordt gesteld dat de incrementele kosten van thyrotropine alfa ten opzichte van OTHST € 59.80 bedragen. Zoals te zien is in tabel 1 worden deze kosten met name veroorzaakt door verschillen in de directe kosten binnen de gezondheidszorg (medicatie, kosten bezoek aan hulpverleners, en ziekenhuisopnames) en verschil in indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (productieverliezen).

Bij deze kostenberekening moet worden opgemerkt dat, zoals aangegeven in 4c, niet alle kosten zijn meegenomen in de berekening en dat een aantal kosten zijn berekend met behulp van aannames wat de juistheid van deze berekening ter discussie stelt.

Tabel 1. Kosten van de twee behandelingen

Kosten	Thyrotropine alfa	OTHST	Verschil
Directe kosten binnen de gezondheidszorg			
Huisartsbezoeken tijdens periode van hypothyroidie	0,00	8,95*	-8,95
Scintigrafie en bepaling Tg			
Specialist	122,36	122,36	0,00
Huisarts	35,80	0,00	35,80
Medicatie			
Thyrogen®	975,00	0,00	975,00
Liothyronine	0,00	1,86	-1,86
Levothyroxine	2,66	0,00	2,66
Medicatie voor bijwerkingen	0,00	0,00*	0,00
Diagnostische tests			
Lichaamsscintigrafie*	521,66	521,66	0,00
Tg-meeting*	13,76	13,76	0,00
TSH-meeting*	11,00	11,00	0,00
Ziekenhuisopname	0,00	49,67	-49,67
Follow-up visit			
Specialist	30,59	91,77	-61,17
TSH-meeting	5,50	16,50	-11,00
T4-meeting	5,50	16,50	-11,00
Directe kosten buiten de gezondheidszorg			
Reiskosten + tijd \$?	?	?
Indirecte kosten binnen de gezondheidszorg			
Medische kosten tijdens gewonnen levensjaren #	-	-	-
Indirecte kosten buiten de gezondheidszorg			
Productieverliezen *	0,00	810,00	-810,00
Totale directe kosten	1723,83	854,03	869,80
Totale indirecte kosten	0,00	810,00	-810,00
TOTALE KOSTEN	1723,83	1664,03	59,80

* Deze kosten zijn berekend met behulp van aannames.

\$ Deze kosten zijn niet meegenomen.

Deze kosten zijn niet meegenomen, hetgeen gerechtvaardigd is aangezien het hier een diagnosticum betreft.

S.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

Zoals aangegeven bij 5.a. zijn de effecten niet gekwantificeerd en zijn de incrementele effecten dan ook niet berekend. De incrementele kosten zijn wel berekend en beschreven (zie 5.b.). Hierdoor is het niet mogelijk een KER te bepalen.

5.d. Gevoeligheidsanalyse

Aangezien de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg een groot aandeel hebben in de totale kosten van de behandeling met OTHST en daarmee invloed op de incrementele kosten is een duidelijke onderbouwing van de waarden die in de gevoeligheidsanalyse worden gebruikt noodzakelijk om een juiste inschatting van de waarde van de gevoeligheidsanalyse te krijgen. Deze onderbouwing is onvoldoende. Het percentage verlies aan productieve uren wordt gevarieerd op basis van de opinie van twee experts uit de VS en Canada. Aangezien deze landen niet goed vergelijkbaar zijn met de Nederlandse situatie vanwege de verschillen in het financieringssysteem van de gezondheidszorg zijn de gehanteerde percentages niet representatief¹⁶.

Tevens valt op dat alle aannames die meegenomen zijn in de gevoeligheidsanalyse betrekking hebben op de behandeling met OTHST en niet op behandeling met thyrotropine alfa.

Conclusie

Op basis van de farmaco-economische analyse van Quathos¹ kan geen uitspraak worden gedaan over een grotere doelmatigheid van thyrotropine alfa ten opzichte van de huidige standaardmethode van onttrekken van het schildklierhormoon. De uitgevoerde analyse is geen volledige farmaco-economische analyse omdat de effecten niet gekwantificeerd zijn. De kosten-effectiviteitsanalyse is niet op de juiste wijze uitgevoerd.

Wat de effecten betreft is bij gebruik van thyrotropine alfa sprake van een verbetering van de kwaliteit van leven omdat hinderlijke symptomen van hypothyroïdie als gevolg van het onttrekken van het schildklierhormoon niet optreden. Deze effecten zijn zoals eerder genoemd wel gemeten, echter niet gekwantificeerd en daardoor niet bruikbaar voor een economische evaluatie.

De directe kosten binnen de gezondheidszorg en de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg zijn berekend met behulp van een groot aantal aannames. De verlaging van het productieverlies die bij gebruik van thyrotropine alfa zou optreden zijn gebaseerd op een enkele studie bij een beperkte groep patiënten, waarbij geen onderzoek heeft plaats gevonden naar de werkelijke kosten. De robuustheid van de resultaten is onduidelijk vanwege het ontbreken van een volledig onderbouwde gevoeligheidsanalyse.

6. Bijlage (PhEDAF)

7. Literatuur

- ¹ Quathos. A pharmacoeconomic evaluation of Thyrogen®, 2002.
- ² College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 1999.
- ³ Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen; 2000.
- ⁴ Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human Thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with Thyroid Carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 888-96.
- ⁵ Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J clin endocrinol metab* 1999; 84: 3877-85.
- ⁶ De Klerk JMG, Goslings BM, Koppeschaar HPF, et al. Behandeling van het gedifferentieerde schildkliercarcinoom met jodium-131: op weg naar een landelijke consensus. *Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde* 1999; 21 (4): 139-47.
- ⁷ Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 557-63.
- ⁸ Nijhuis TF, vn Weperen W, de Klerk JMH. Costs associated with the withdrawal of thyroid hormone suppression therapy during the follow-up treatment of well differentiated thyroid cancer. *Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde* 1999; 21 (3): 98-100.
- ⁹ Visser O, Coebergh JWH, Schouten LJ, Dijck JAAM (editors): *Incidence of cancer in the Netherlands, 1997*.
- ¹⁰ Gerdtham UG *et al*, 'Factors affecting health spending: a cross-country econometric analysis'. In: Organisation for Economic co-operation and development (OECD). *New directions in health care policies: improving cost control and effectiveness*. Paris: OECD; 1996.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van

.....

Financiële analyse van opname van thyrotropine alfa (Thyrogen®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Bij patiënten van wie de schildklier verwijderd is (thyroïdectomie) vindt nadien controle plaats op aanwezigheid van schildklierresten en goed gedifferentieerde schildklierkanker. Dit gebeurt met behulp van radioactief jodium scintigrafie en/of een serum thyreoglobulinebepaling. Voor deze bepaling is een hoge serumspiegel van thyroïd stimulerend hormoon (TSH) nodig. De patiënt krijgt na de thyroïdectomie synthetische schildklierhormoonvervangers toegediend ter vervanging van het eigen schildklierhormoon én ter onderdrukking van endogene TSH-productie, aangezien TSH de groei van resterende carcinoomcellen kan stimuleren. Om toch een hoge spiegel van TSH te verkrijgen wordt de toediening van deze synthetische schildklierhormoonvervangers gedurende enkele weken gestaakt (huidige methode). In deze periode, de onttrekkingsperiode, kunnen patiënten symptomen ervaren van dit gebrek aan schildklierhormonen (hypothyroïdie). Thyrotropine alfa (Thyrogen®) is een recombinant humaan TSH dat de benodigde hoge TSH-spiegel binnen twee dagen kan bewerkstelligen. Hierdoor wordt de hypothyroïdie fase bekort.

2. Uitgangspunten

In dit rapport staan de financiële consequenties beschreven van opname van thyrotropine alfa in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De consequenties zijn onderverdeeld naar kosten ten laste van het gezondheidszorgbudget en kosten ten laste van het farmaciebudget.

Er zijn drie verschillende patiëntengroepen te onderscheiden die in aanmerking zouden kunnen komen voor behandeling met thyrotropine alfa:

1. Patiënten waarbij een scintigram geïndiceerd is maar die geen endogeen TSH produceren (absolute indicatie).
2. Patiënten waarbij een scintigram geïndiceerd is en die serieuze klachten ondervinden van de onttrekking van synthetische schildklierhormonen (relatieve indicatie).
3. Alle patiënten waarbij een scintigram geïndiceerd is.

Er treden geen verschillen op in behandeling van de verschillende patiëntengroepen. De totale meerkosten per groep zijn dus alleen afhankelijk van het aantal patiënten in de betreffende groep.

Voor het inschatten van de kostenconsequenties voor het gezondheidszorgbudget is nagegaan welke meerkosten dan wel besparingen optreden ten opzichte van de huidige behandeling. Hierbij is op een aantal punten afgeweken van de claims van de fabrikant. Zo zijn de (in)directe financiële gevolgen buiten de gezondheidszorg, zoals bijvoorbeeld productiviteitsverlies, reiskosten, informele zorg en "out of pocket" kosten niet meegenomen in de berekening. De fabrikant heeft een inschatting gemaakt van (in)directe kosten buiten de gezondheidszorg die kunnen optreden ten gevolge van de behandeling volgens de huidige methode. Deze zijn echter gebaseerd op de mening van een expert en de resultaten van een enkele studie. De indirecte kosten van de behandeling met thyrotropine alfa worden door de fabrikant niet gerapporteerd. Onderzoek hiernaar ontbreekt ook geheel. Het is dan ook onmogelijk een enigszins

betrouwbare inschatting te maken van de maatschappelijke meerkosten dan wel besparingen die op kunnen treden.

Volgens de fabrikant treden er bij onttrekking van synthetische schildklierhormoonvervangers gedurende 4-6 weken ernstige klachten op die behandeling door een huisarts, specialist of zelfs ziekenhuisopname vergen. De enige studie waarin onderzoek gedaan is naar deze kosten is die van Nijhuis et al ¹. Deze studie is echter beperkt van opzet en doet geen onderzoek naar thyrotropine alfa. De fabrikant claimt tevens dat het opnieuw instellen op synthetische hormoonvervangers na onttrekking extra kosten met zich meebrengt. De mate waarin deze kosten optreden is door de fabrikant echter niet voldoende onderbouwd met onderzoekgegevens. De praktijk zal moeten uitwijzen of dergelijke besparingen/meerkosten daadwerkelijk optreden en zijn in deze kostenconsequentieraming buiten beschouwing gelaten net zoals de kosten van het behandelen van eventuele bijwerkingen van thyrotropine alfa zoals vermeld in het Farmacotherapeutisch dossier van thyrotropine alfa ².

Volgens de fabrikant kan thyrotropine alfa extramuraal worden toegediend. Het is echter de vraag in hoeverre de huisartsen in de praktijk bereid zijn om dergelijke interventies te plegen. In deze analyse is niettemin uitgegaan van toediening door de huisarts, dit betekent dat de kosten van thyrotropine alfa daarmee volledig ten laste van het farmaciebudget zullen komen. Als thyrotropine alfa in de praktijk intramuraal toegediend wordt komen de kosten van het middel ten laste van het ziekenhuis-/gezondheidszorgbudget.

In het Farmaco Economisch rapport van thyrotropine alfa ³ is een overzicht opgenomen van de uitgangspunten van de fabrikant aangaande de kosten.

In deze analyse is gerekend met een onttrekkingsduur van 5 weken. Ook is aangenomen dat een derde deel van de patiënten gedurende de onttrekkingsperiode 75 µg liothyronine (Cytomel®) gebruiken.

Het gemiddeld aantal scintigrammen dat per patiënt verricht wordt is een belangrijke factor in de kostenberekeningen. De gepresenteerde cijfers hebben betrekking op één scintigram per patiënt en kunnen dan ook worden opgevat als een minimum. Er bestaat geen duidelijkheid over het gemiddeld aantal scintigrammen dat een patiënt gedurende zijn leven ondergaat. Als bijvoorbeeld het gemiddelde aantal scintigrammen per patiënt vier is, zijn de meerkosten vier keer zo groot.

3. Kostenconsequentieraming

In bijlage I staat de kostenconsequentieraming weergegeven van opname van thyrotropine alfa. Een belangrijke parameter in de uiteindelijke kosten is het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling. Er zijn twee verschillende schattingen doorgerekend. In de eerste schatting is het aantal patiënten gebaseerd op de gemiddelde incidentie van schildklierkanker in Nederland in de jaren 1993-1997 zoals bepaald door de Nederlandse kankerregistratie. Dit aantal bedraagt 343. In de tweede schatting is uitgegaan van een maximale raming van de fabrikant van 640 schildklierkankerpatiënten per jaar. In onderstaande beschrijving van de belangrijkste uitkomsten worden resultaten van beide uitgangspunten gepresenteerd.

Per jaar zijn er ongeveer 2,3/4,4 patiënten met de absolute indicatie. Als deze behandeld worden met thyrotropine alfa bedragen de meerkosten ten laste van het gezondheidszorgbudget ongeveer respectievelijk € 2.500 en € 4.700.

Daarnaast zijn er ongeveer 2,3/4,4 patiënten met de relatieve indicatie. Als deze behandeld worden met thyrotropine alfa bedragen de meerkosten ongeveer € 2.500 respectievelijk € 4.700.

Wanneer alle patiënten 233/ 435 die een scintigram ondergaan behandeld worden met thyrotropine alfa, bedragen de meerkosten ongeveer € 250.000 respectievelijk € 468.000.

Van deze meerkosten ten laste van het gezondheidszorgbudget komt 97% ten laste van het farmaciebudget.

4. Conclusies

Opname van thyrotropine alfa in het geneesmiddelenvergoedingssysteem leidt tot meerkosten ten laste van zowel het farmaciebudget als het gezondheidszorgbudget. Gezien de onzekerheid rond de aantallen patiënten, het aantal scintigrammen per patiënt en het wel of niet optreden van extra kosten dan wel besparingen is geen goede raming van de kostenconsequenties te maken.

Wel kan worden gesteld dat de meerkosten ten laste van het gezondheidszorgbudget ergens tussen de € 5.000 en € 9.400 liggen als het gebruik van thyrotropine alfa beperkt wordt tot patiënten met de relatieve en absolute indicatie. Als iedereen waarbij een scintigram geïndiceerd is thyrotropine alfa zou gebruiken zouden de meerkosten tussen de € 250.000 en € 468.000 bedragen.

5.Literatuur

¹ Nijhuis TF, Weperen W van, Klerk, J MH de. Costs associated with the withdrawal of thyroid hormone suppression therapy during the follow-up treatment of well-differentiated thyroid cancer. Tijdschr Nucl Geneesk 1999;21(3):98-100.

² Farmacotherapeutisch rapport thyrotropine alfa (Thyrogen®), College voor zorgverzekeringen 2002.

³ Farmaco Economisch rapport thyrotropine alfa (Thyrogen®), College voor zorgverzekeringen 2002.

Bijlage I: Kostenconsequentieraming van opname van thyrotropine alfa (Thyrogen®) in het Geneesmiddelvegoedingsstelsel.

Klinische parameters		
Raming aantal schildkliercarcinoompatiënten	343	Gebaseerd op gemiddelde incidentie 1993-1997 zoals bepaald door het IKC van 2,13 per 100.000 Nederlanders
Raming aantal schildkliercarcinoompatiënten fabrikant	640	Maximaal aantal patiënten op basis van incidentie van 4 per 100.000 inwoners
Percentage schildkliercarcinoompatiënten met papillaire of folliculaire schildklierkanker	80%	Bron: Fabrikant
Percentage van de patiënten met papillaire of folliculaire schildklierkanker die in aanmerking komen voor scintigram	85%	Bron: Fabrikant
Percentage van de patiënten die in aanmerking komen voor een scintigram en die geen endogeen TSH aanmaken. (Absolute indicatie)	1%	Raming CVZ
Percentage van de patiënten die in aanmerking komen voor een scintigram en die serieuze klachten ondervinden van onttrekking van synthetische schildklierhormonen. (Relatieve indicatie)	1%	Raming CVZ

Kostengegevens		
BTW-tarief	6,00%	
Clawback	6,82%	Met een maximum van € 6,40 per voorschrift
WTC-opslag	€ 6,00	per voorschrift, 2002
Apotheekinkoop prijs thyrotropine alfa (Thyrogen®)	€ 975,00	per 2 flacons van 0,9 mg. Bron: Fabrikant
Apotheekinkoop prijs liothyronine (Cytomel®)	€ 0,27	per 75 µg Bron: C-standaard december 2001
Apotheekinkoop prijs levothyroxine	€ 0,09	per 200 µg Bron: C-standaard december 2001
Bezoek huisarts*	€ 17,90	Bron: Fabrikant

*Voor ziekenfondswetverzekerden geldt voor huisartsenhulp een vast abonnementstarief. Er is hier gerekend met een verrichtingstarief.

Verschilkosten van behandeling met thyrotropine alfa ten opzichte van onttrekking		
Bezoek huisarts	€ 35,80	2 maal injectie van thyrotropine alfa
thyrotropine alfa	€ 1.032,70	2 maal 0,9 mg thyrotropine alfa inclusief BTW, clawback en WTG-opslag
levothyroxine	€ 9,37	35 dagen 200 µg per dag inclusief BTW, clawback en WTG-opslag
Besparing liothyronine	€ 3,40	14 dagen 75 µg per dag bij 1/3 van de behandelingen inclusief BTW, clawback en WTG-opslag
Totale meerkosten per behandeling	€ 1.074,47	Meerkosten per behandeling met thyrotropine alfa ten opzichte van onttrekking
Waarvan ten laste van het farmaciebudget	97%	

Meerkosten van behandeling met thyrotropine alfa bij patiënten met de absolute indicatie

	Op basis van 343 schildklierkankerpatiënten per jaar	Op basis van 640 schildklierkankerpatiënten per jaar
Aantal patiënten met de absolute indicatie	2,3	4,4
Totale meerkosten ten laste van gezondheidszorgbudget met 1 scintigram per patient	€ 2.503	€ 4.676
Waarvan ten laste van het farmaciebudget	€ 2.419	€ 4.520

Meerkosten van behandeling met thyrotropine alfa bij patiënten met de relatieve indicatie

	Op basis van 343 schildklierkankerpatiënten per jaar	Op basis van 640 schildklierkankerpatiënten per jaar
Aantal patiënten met de relatieve indicatie	2,3	4,4
Totale meerkosten ten laste van gezondheidszorgbudget	€ 2.503	€ 4.676
Waarvan ten laste van het farmaciebudget	€ 2.419	€ 4.520

Meerkosten van behandeling met thyrotropine alfa bij alle patiënten die een scintigram moeten ondergaan

	Op basis van 343 schildklierkankerpatiënten per jaar	Op basis van 640 schildklierkankerpatiënten per jaar
Aantal patiënten	233	435
Totale meerkosten ten laste van gezondheidszorgbudget	€ 250.271	€ 467.610
Waarvan ten laste van het farmaciebudget	€ 241.932	€ 452.030

Overzicht oogdruppels/oogzalven in GVS op bijlage 1A

Bijlage 1

stofnaam	merknaam (indien bijbetaling cursief/vet)	conserveermiddel
Antimicrobiële middelen (oogdruppels)		
0S01AAAG V chlooramfenicol	Chlooramfenicol oogdruppels 4mg/ml flacon 10ml	-
0S01AAAG V chlooramfenicol	Minims chlooramfenicol oogdruppels 5mg/ml tube 0,5ml	-
0S01AAAG V chlooramfenicol	Chlooramfenicol oogdruppels 5mg/ml flacon 10ml	fenylkwiknitraat
0S01AAAG V fusidinezuur	Fucithalmic ooggel tube 5g	benzalkoniumchloride
0S01AAAG V fusidinezuur	Fucithalmic Unit Dose ooggel 10mg/g minim 0,2g	-
Antimicrobiële middelen (oogzalven)		
0S01AAAZ V chlooramfenicol	Chlooramfenicol oogzalf 10mg/g tube 5g	-
0S01AAAZ V chlooramfenicol	Globenicol oogzalf 1% tube 5g	-
0S01AAAZ V chloortetracycline	Aureomycin oogzalf 1% tube 5g	niet meer in de handel
Aminoglycosiden oogdruppels		
0S01AABG V gentamicine	Gentamicine oogdruppels 3mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01AABG V gentamicine	Gentamytrex oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01AABG V gentamicine	Minims gentamicine oogdruppels 3mg/ml tube 0,5ml	-
0S01AABG V gentamicine	Gentamicinesulfaat oogdruppels 0,5% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01AABG V gentamicine	Ophtagram oogdruppels 3mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01AABG V tobramycine	Tobrex oogdruppels flacon 5ml	benzalkoniumchloride
Aminoglycosiden oogzalven		
0S01AABZ V gentamicine	Gentamytrex oogzalf 5mg/g tube 3g	chloorbutanol
0S01AABZ V gentamicine	Ophtagram oogzalf 3mg/g tube 5g	propylhydroxybenzoaat
0S01AABZ V tobramycine	Tobrex oogzalf tube 3,5g	chloorbutanol
Antivirale middelen oogzalven		
0S01ADBZ V aciclovir	Aciclovir oogzalf 30mg/g tube 4,5g	-
0S01ADBZ V aciclovir	Zovirax oogzalf 30mg/g tube 4,5g	-
Gefluorideerde chinolonen oogdruppels		
0S01AXBG V ciprofloxacine	Ciloxan oogdruppels 3mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01AXBG V norfloxacine	Chibroxol oogdruppels 3mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride

Corticosteroiden oogdruppels

0S01BAAG V dexamethason	Decadron oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V dexamethason	Dexa-Pos, oogdruppels 1 mg/ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V dexamethason	Dexamethason oogdruppels 0,1% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V dexamethason	Maxidex oogdruppels 0,1% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V fluormetholon	Flarex oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V fluormetholon	Fml Liquifilm oogdruppels 0,1% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V medryson	Hms Liquifilm oogdruppels 1% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V prednisolon	Minims prednisolonnatrium oogdruppels 5mg/ml tube 0,5ml	-
0S01BAAG V prednisolon	Pred Forte oogdruppels 10mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V prednisolon	Ultracortenol oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V rimexolon	Vexol oogdruppels 10mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride

Prostaglandinesynthetaseremmers oogdruppels

0S01BCAG V diclofenac	Naclof oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	thiomersal
0S01BCAG V diclofenac	Naclof Unidose oogdruppels 1mg/ml ampul 0,3ml	-
0S01BCAG V indometacine	Indocollyre oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	methylhydroxybenzoaat
0S01BCAG V indometacine	Indoptol oogdruppels 10mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BCAG V ketorolac	Acular oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride

Sympathicomimetica oogdruppels

0S01EACG V dipivefrine	Diopine oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EACG V dipivefrine	Diopine oogdruppels 1mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EACG V dipivefrine	Dipivefrine oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EACG V dipivefrine	Dipivefrine oogdruppels 1mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride

Parasympathicomimetica oogdruppels

0S01EBBG V aceclidine	Glaucocare oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml	thiomersal
0S01EBBG V carbacholine	Isopto Carbachol oogdruppels 1,5% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EBBG V carbacholine	Isopto Carbachol oogdruppels 3% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EBBG V pilocarpine	Isopto Carpine oogdruppels 1% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EBBG V pilocarpine	Isopto Carpine oogdruppels 2% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EBBG V pilocarpine	Isopto Carpine oogdruppels 4% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EBBG V pilocarpine	Pilocarpine oogdruppels 2% flacon 10ml	thiomersal
0S01EBBG V pilocarpine	Pilocarpine oogdruppels 1% flacon 10ml	thiomersal

0S01EBBG V	pilocarpine	Pilocarpine oogdruppels 4% flacon 10ml	thiomersal
Koolzuuranhydraseremmer oogdruppels			
0S01ECAG V	brinzolamide	Azopt oogdruppels 10mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01ECAG V	dorzolamide	Trusopt oogdruppels 20mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
Beta-receptorblokkerende sympatholytica oogdruppels			
0S01EDAG V	befunolol	Glauconex oogdruppels 2,5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	befunolol	Glauconex oogdruppels 5,0mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	carteolol	Teoptic oogdruppels 10mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	carteolol	Teoptic oogdruppels 20mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	levobunolol	Betagan Liquifilm oogdruppels 0,50% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	levobunolol	Betagan Liquifilm oogdruppels 0,50% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	levobunolol	Betagan Liquifilm oogdruppels 0,25% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	metipranolol	Beta Ophtiole oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	metipranolol	Beta Ophtiole oogdruppels 3mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	metipranolol	Beta Ophtiole oogdruppels 6mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	metipranolol	Beta Ophtiole Edo oogdruppels 3mg/ml 0,5ml	-
0S01EDAG V	timolol	Loptomit oogdruppels 2,5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Loptomit oogdruppels 5,0mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timolol oogdruppels 1,0mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timolol oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timolol oogdruppels 2,5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timo-Comod 0 1%, oogdruppels 1 mg/ml flacon 10ml	-
0S01EDAG V	timolol	Timo-Comod 0 25%, oogdruppels 2 5 mg/ml flacon 10ml	-
0S01EDAG V	timolol	Timo-Comod 0 5%, oogdruppels 5 mg/ml flacon 10ml	-
0S01EDAG V	timolol	Timoptol oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timoptol oogdruppels 2,5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timoptol oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timoptol oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timoptol OcuDose oogdruppels 2,5mg/ml 0,2ml	-
0S01EDAG V	timolol	Timoptol OcuDose oogdruppels 5mg/ml 0,2ml	-
0S01EDAG V	timolol	Timoptol Xe oogdruppels 2,5mg/ml flacon 2,5ml	benzododecyniumbromide
0S01EDAG V	timolol	Timoptol Xe oogdruppels 5mg/ml flacon 2,5ml	benzododecyniumbromide

Selectieve beta-blokkerende middelen oogdruppels

0S01EDBG V betaxolol
0S01EDBG V betaxolol
0S01EDBG V betaxolol
0S01EDBG V betaxolol

Prostaglandine-agonist

0S01EXAG V lanatoprost
0S01EXAG V travoprost
0S01EXAG V bimatoprost

Mydriatica oogdruppels kinderen

0S01FAAG K cyclopentolaat

Mydriatica oogdruppels groep 1

0S01FAAG V cyclopentolaat
0S01FAAG V cyclopentolaat

Mydriatica oogdruppels groep 2

0S01FABG V atropine
0S01FABG V homatropine

Mydriatica oogdruppels groep 3

0S01FACG V tropicamide
0S01FACG V tropicamide

Mydriatica oogdruppels groep 4

0S01FBAG V fenylefrine

Decongestiva

0S01GAAG V fenylefrine
0S01GAAG V fenylefrine
0S01GAAG V nafazoline
0S01GAAG V oxymetazoline

Histamine-afgifteverminders oogdruppels

0S01GXAG V cromoglicinezuur

Betaxolol oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml
Betoptic oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml
Betoptic S oogdruppels 2,5mg/ml flacon 5ml
Betoptic S Single Dose oogdruppels 2,5mg/ml minim 0,25ml

benzalkoniumchloride
benzalkoniumchloride
benzalkoniumchloride
-

Xalatan oogdruppels 0,005% 2,5 ml
Travatan oogdruppels 40 mcg/ml 2,5 ml
Lumigan oogdruppels 0,3 mg/ml 3ml

benzalkoniumchloride
benzalkoniumchloride
benzalkoniumchloride

Cyclomydri oogdruppels 5mg/ml flacon 10ml

benzalkoniumchloride

Cyclogyl oogdruppels 1% flacon 15ml
Cyclomydri oogdruppels 10mg/ml flacon 10ml

benzalkoniumchloride
benzalkoniumchloride

Atropinesulfaat oogdruppels 1% flacon 10ml
Homatropine oogdruppels 2% flacon 10ml

benzalkoniumchloride
benzalkoniumchloride

Minims Tropicamide oogdruppels 10mg/ml tube 0,5ml
Tropicamide oogdruppels 0,5% flacon 10ml

-
benzododeciniumbromide

Minims Fenylefrine Hcl Oogdr 25mg/ml tube 0,5ml

-

Boradrine oogdruppels 2,5mg/ml flacon 10ml
Visadron oogdruppels 1,25mg/ml flacon 10ml
Albalon Liquifilm oogdruppels 1mg/ml flacon 15ml
Oxylin Liquifilm oogdruppels 0,25mg/ml flacon 5ml

methylhydroxybenzoaat
benzalkoniumchloride
benzalkoniumchloride
benzalkoniumchloride

Allergocrom Comod oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml

-

0S01GXAG V cromoglicinezuur	Cromoglicaat Dinatrium oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01GXAG V cromoglicinezuur	Opticrom oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01GXAG V cromoglicinezuur	Opticrom Unit Dose oogdruppels 20mg/ml ampul 0,35ml	-
0S01GXAG V cromoglicinezuur	Prevalin oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01GXAG V cromoglicinezuur	Vividrin oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01GXAG V nedocromil	Tilavist oogdruppels 2% flacon 5ml	benzalkoniumchloride

Antihistaminica oogdruppels

0S01GXBG V azelastine	Allergodil oogdruppels 0,5mg/ml flacon 6ml	benzalkoniumchloride
0S01GXBG V emedastine	Emadine oogdruppels 0,5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01GXBG V ketotifen	Zaditen oogdruppels 0,25mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01GXBG V levocabastine	Livocab oogdruppels 0,5mg/ml flacon 4ml	benzalkoniumchloride
0S01GXBG V levocabastine	Livostin oogdruppels 0,5mg/ml flacon 4ml	benzalkoniumchloride
0S01GXBG V levocabastine	Livocab oogdruppels 0,5mg/ml flacon 4ml	benzalkoniumchloride

Indifferente oogdruppels

0S01XAAG V carbomeer	Dry Eye Gel ooggel tube 10g	thiomersal
0S01XAAG V carbomeer	Thilo Tears ooggel tube 10g	thiomersal
0S01XAAG V carbomeer	Vidisic ooggel tube 10g	cetrimide
0S01XAAG V polyvidon	Vidisic Pvp Opthiole, oogdruppels 50 mg/ml flacon 10ml	cetrimide
0S01XAAG V dextran/hypromellose	Duratears oogdruppels flacon 10ml	polyquarternium
0S01XAAG V hyprollose	Lacrisert oogstaafje 25stuks In Strip + 2appl	-
0S01XAAG V hypromellose	Hypromellose oogdruppels 0,3% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01XAAG V hypromellose	Monofree hypromellose oogdruppels 3mg/ml Minim 0,4ml	-
0S01XAAG V methylcellulose	Methylcellulose oogdruppels 1,25% flacon 10ml	thiomersal
0S01XAAG V methylcellulose	Methylcellulose oogdruppels 0,5% flacon 10ml	thiomersal
0S01XAAG V polyvidon	Duratears Free oogdruppels 20mg/ml tube 0,4ml	-
0S01XAAG V polyvidon	Oculotect Unidose oogdruppels 50mg/ml ampul 0,4ml	-
0S01XAAG V polyvidon	Oculotect oogdruppels 50mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01XAAG V polyvidon	Protagens oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01XAAG V polyvidon	Protagens Mono oogdruppels 20mg/ml tube 0,4ml	-
0S01XAAG V polyvidon/polyvinylalcohol	Tears Plus oogdruppels flacon 10ml	chloorbutanol
0S01XAAG V polyvidon/polyvinylalcohol	Tears Plus Unit Dose oogdruppels tube 0,4ml	-

Indifferente oogzalven

0S01XAAZ V paraffine/vaseline	Siccatears oogzalf tube 3,5g	chloorbutanol
-------------------------------	------------------------------	---------------

0S01XAAZ V paraffine/vaseline/wolvet

Duratears Z oogzalf tube 3,5g

-

Combinatiepreparaten oogdruppels

YS01CADG V dexamethason/gentamicine

Dexa Gentamicin oogdruppels flacon 5ml

benzalkoniumchloride

YS01CADG V dexamethason/gentamicine

Dexamytrex oogdruppels flacon 5ml

cetrimide

YS01CAEG V dexamethason/tobramycine

Tobradex oogdruppels flacon 5ml

chloorbutanol

YS01EDCG V dorzolamide/timolol

Cosopt oogdruppels flacon 5ml

benzalkoniumchloride

Overzicht oogdruppels/oogzalven in GVS na aanpassing

Bijlage 2

Bijlage 1A

stofnaam	merknaam (indien bijbetaling cursief/vet)	conserveermiddel
Antimicrobiële middelen (oogdruppels)		
0S01AAAG V chlooramfenicol	Chlooramfenicol oogdruppels 4mg/ml flacon 10ml	-
0S01AAAG V chlooramfenicol	Minims chlooramfenicol oogdruppels 5mg/ml tube 0,5ml	-
0S01AAAG V chlooramfenicol	Chlooramfenicol oogdruppels 5mg/ml flacon 10ml	fenylkwiknitraat
0S01AAAG V fusidinezuur	Fucithalmic ooggel tube 5g	benzalkoniumchloride
0S01AAAG V fusidinezuur	Fucithalmic Unit Dose ooggel 10mg/g minim 0,2g	-
Antimicrobiële middelen (oogzalven)		
0S01AAAZ V chlooramfenicol	Chlooramfenicol oogzalf 10mg/g tube 5g	-
0S01AAAZ V chlooramfenicol	Globenicol oogzalf 1% tube 5g	-
0S01AAAZ V chloortetracycline	Aureomycin oogzalf 1% tube 5g	niet meer in de handel
Aminoglycosiden oogdruppels		
0S01AABG V gentamicine	Gentamicine oogdruppels 3mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01AABG V gentamicine	Gentamytrex oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01AABG V gentamicine	Minims gentamicine oogdruppels 3mg/ml tube 0,5ml	-
0S01AABG V gentamicine	Gentamicinesulfaat oogdruppels 0,5% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01AABG V gentamicine	Ophtagram oogdruppels 3mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01AABG V tobramycine	Tobrex oogdruppels flacon 5ml	benzalkoniumchloride
Aminoglycosiden oogzalven		
0S01AABZ V gentamicine	Gentamytrex oogzalf 5mg/g tube 3g	chloorbutanol
0S01AABZ V gentamicine	Ophtagram oogzalf 3mg/g tube 5g	propylhydroxybenzoaat
0S01AABZ V tobramycine	Tobrex oogzalf tube 3,5g	chloorbutanol
Antivirale middelen oogzalven		
0S01ADBZ V aciclovir	Aciclovir oogzalf 30mg/g tube 4,5g	-
0S01ADBZ V aciclovir	Zovirax oogzalf 30mg/g tube 4,5g	-
Gefluorideerde chinolonen oogdruppels		
0S01AXBG V ciprofloxacin	Ciloxan oogdruppels 3mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01AXBG V norfloxacin	Chibroxol oogdruppels 3mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride

Corticosteroiden oogdruppels

0S01BAAG V dexamethason	Decadron oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V dexamethason	Dexa-Pos, oogdruppels 1 mg/ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V dexamethason	Dexamethason oogdruppels 0,1% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V dexamethason	Maxidex oogdruppels 0,1% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V fluormetholon	Flarex oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V fluormetholon	Fml Liquifilm oogdruppels 0,1% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V medryson	Hms Liquifilm oogdruppels 1% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V prednisolon	Pred Forte oogdruppels 10mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V prednisolon	Ultracortenol oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BAAG V rimexolon	Vexol oogdruppels 10mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride

Prostaglandinesynthetaseremmers oogdruppels

0S01BCAG V diclofenac	Naclof oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	thiomersal
0S01BCAG V diclofenac	Naclof Unidose oogdruppels 1mg/ml ampul 0,3ml	-
0S01BCAG V indometacine	Indocollyre oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	methylhydroxybenzoaat
0S01BCAG V indometacine	Indoptol oogdruppels 10mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01BCAG V ketorolac	Acular oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride

Sympathicomimetica oogdruppels

0S01EACG V dipivefrine	Diopine oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EACG V dipivefrine	Diopine oogdruppels 1mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EACG V dipivefrine	Dipivefrine oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EACG V dipivefrine	Dipivefrine oogdruppels 1mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride

Parasympathicomimetica oogdruppels

0S01EBBG V aceclidine	Glaucocare oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml	thiomersal
0S01EBBG V carbacholine	Isopto Carbachol oogdruppels 1,5% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EBBG V carbacholine	Isopto Carbachol oogdruppels 3% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EBBG V pilocarpine	Isopto Carpine oogdruppels 1% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EBBG V pilocarpine	Isopto Carpine oogdruppels 2% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EBBG V pilocarpine	Isopto Carpine oogdruppels 4% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EBBG V pilocarpine	Pilocarpine oogdruppels 2% flacon 10ml	thiomersal
0S01EBBG V pilocarpine	Pilocarpine oogdruppels 1% flacon 10ml	thiomersal
0S01EBBG V pilocarpine	Pilocarpine oogdruppels 4% flacon 10ml	thiomersal

Koolzuuranhydraseremmer oogdruppels

0S01ECAG V	brinzolamide	Azopt oogdruppels 10mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01ECAG V	dorzolamide	Trusopt oogdruppels 20mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride

Beta-receptorblokkerende sympatholytica oogdruppels

0S01EDAG V	befunolol	Glauconex oogdruppels 2,5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	befunolol	Glauconex oogdruppels 5,0mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	carteolol	Teoptic oogdruppels 10mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	carteolol	Teoptic oogdruppels 20mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	levobunolol	Betagan Liquifilm oogdruppels 0,50% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	levobunolol	Betagan Liquifilm oogdruppels 0,50% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	levobunolol	Betagan Liquifilm oogdruppels 0,25% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	metipranolol	Beta Ophtiole oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	metipranolol	Beta Ophtiole oogdruppels 3mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	metipranolol	Beta Ophtiole oogdruppels 6mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Loptomit oogdruppels 2,5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Loptomit oogdruppels 5,0mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timolol oogdruppels 1,0mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timolol oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timolol oogdruppels 2,5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timoptol oogdruppels 1mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timoptol oogdruppels 2,5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timoptol oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timoptol oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDAG V	timolol	Timoptol Xe oogdruppels 2,5mg/ml flacon 2,5ml	benzododeciniumbromide
0S01EDAG V	timolol	Timoptol Xe oogdruppels 5mg/ml flacon 2,5ml	benzododeciniumbromide

Selectieve beta-blokkerende middelen oogdruppels

0S01EDBG V	betaxolol	Betaxolol oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDBG V	betaxolol	Betoptic oogdruppels 5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
0S01EDBG V	betaxolol	Betoptic S oogdruppels 2,5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride

Prostaglandine-agonist

0S01EXAG V	lanatoprost	Xalatan oogdruppels 0,005% 2,5 ml	benzalkoniumchloride
0S01EXAG V	travoprost	Travatan oogdruppels 40 mcg/ml 2,5 ml	benzalkoniumchloride

0S01EXAG V bimatoprost	Lumigan oogdruppels 0,3 mg/ml 3ml	benzalkoniumchloride
Mydriatica oogdruppels kinderen		
0S01FAAG K cyclopentolaat	Cyclomydri oogdruppels 5mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
Mydriatica oogdruppels groep 1		
0S01FAAG V cyclopentolaat	Cyclogyl oogdruppels 1% flacon 15ml	benzalkoniumchloride
0S01FAAG V cyclopentolaat	Cyclomydri oogdruppels 10mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
Mydriatica oogdruppels groep 2		
0S01FABG V atropine	Atropinesulfaat oogdruppels 1% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01FABG V homatropine	Homatropine oogdruppels 2% flacon 10ml	benzalkoniumchloride
Mydriatica oogdruppels groep 3		
0S01FACG V tropicamide	Minims Tropicamide oogdruppels 10mg/ml tube 0,5ml	-
0S01FACG V tropicamide	Tropicamide oogdruppels 0,5% flacon 10ml	benzododeciniumbromide
Mydriatica oogdruppels groep 4		
0S01FBAG V fenylefrine	Minims Fenylefrine Hcl Oogdr 25mg/ml tube 0,5ml	-
Decongestiva		
0S01GAAG V fenylefrine	Boradrine oogdruppels 2,5mg/ml flacon 10ml	methylhydroxybenzoaat
0S01GAAG V fenylefrine	Visadron oogdruppels 1,25mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01GAAG V nafazoline	Albalon Liquifilm oogdruppels 1mg/ml flacon 15ml	benzalkoniumchloride
0S01GAAG V oxymetazoline	Oxylin Liquifilm oogdruppels 0,25mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride
Histamine-afgifte remmers oogdruppels		
0S01GXAG V cromoglicinezuur	Cromoglicaat Dinatrium oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01GXAG V cromoglicinezuur	Opticrom oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01GXAG V cromoglicinezuur	Prevalin oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01GXAG V cromoglicinezuur	Vividrin oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml	benzalkoniumchloride
0S01GXAG V nedocromil	Tilavist oogdruppels 2% flacon 5ml	benzalkoniumchloride
Antihistaminica oogdruppels		
0S01GXBG V azelastine	Allergodil oogdruppels 0,5mg/ml flacon 6ml	benzalkoniumchloride
0S01GXBG V emedastine	Emadine oogdruppels 0,5mg/ml flacon 5ml	benzalkoniumchloride

0S01GXBG V ketotifen
0S01GXBG V levocabastine
0S01GXBG V levocabastine
0S01GXBG V levocabastine

Zaditen oogdruppels 0,25mg/ml flacon 5ml
Livocab oogdruppels 0,5mg/ml flacon 4ml
Livostin oogdruppels 0,5mg/ml flacon 4ml
Livocab oogdruppels 0,5mg/ml flacon 4ml

benzalkoniumchloride
benzalkoniumchloride
benzalkoniumchloride
benzalkoniumchloride

Indifferente oogdruppels

0S01XAAG V carbomeer
0S01XAAG V carbomeer
0S01XAAG V carbomeer
0S01XAAG V polyvidon
0S01XAAG V dextran/hypromellose
0S01XAAG V hypromellose
0S01XAAG V methylcellulose
0S01XAAG V methylcellulose
0S01XAAG V polyvidon
0S01XAAG V polyvidon
0S01XAAG V polyvidon/polyvinylalcohol

Dry Eye Gel ooggel tube 10g
Thilo Tears ooggel tube 10g
Vidisic ooggel tube 10g
Vidisic Pvp Ophthiole, oogdruppels 50 mg/ml flacon 10ml
Duratears oogdruppels flacon 10ml
Hypromellose oogdruppels 0,3% flacon 10ml
Methylcellulose oogdruppels 1,25% flacon 10ml
Methylcellulose oogdruppels 0,5% flacon 10ml
Oculotect oogdruppels 50mg/ml flacon 10ml
Protagens oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml
Tears Plus oogdruppels flacon 10ml

thiomersal
thiomersal
cetrimide
cetrimide
polyquarternium
benzalkoniumchloride
thiomersal
thiomersal
benzalkoniumchloride
benzalkoniumchloride
chloorbutanol

Indifferente oogzalven

0S01XAAZ V paraffine/vaseline
0S01XAAZ V paraffine/vaseline/wolvet

Siccatears oogzalf tube 3,5g
Duratears Z oogzalf tube 3,5g

chloorbutanol
-

Combinatiepreparaten oogdruppels

YS01CADG V dexamethason/gentamicine
YS01CADG V dexamethason/gentamicine
YS01CAEG V dexamethason/tobramycine
YS01EDCG V dorzolamide/timolol

Dexa Gentamicin oogdruppels flacon 5ml
Dexamytrex oogdruppels flacon 5ml
Tobradex oogdruppels flacon 5ml
Cosopt oogdruppels flacon 5ml

benzalkoniumchloride
cetrimide
chloorbutanol
benzalkoniumchloride

Beta-receptorblokkerende sympatholytica oogdruppels zonder conserveermiddel

metipranolol
timolol
timolol
timolol
timolol
timolol

Beta Ophthiole Edo oogdruppels 3mg/ml 0,5ml
Timo-Comod 0 1%, oogdruppels 1 mg/ml flacon 10ml
Timo-Comod 0 25%, oogdruppels 2 5 mg/ml flacon 10ml
Timo-Comod 0 5%, oogdruppels 5 mg/ml flacon 10ml
Timoptol Ocludose oogdruppels 2,5mg/ml 0,2ml
Timoptol Ocludose oogdruppels 5mg/ml 0,2ml

Histamine-afgifteverminders oogdruppels zonder conserveermiddel

cromoglicinezuur
cromoglicinezuur

Allergocrom Comod oogdruppels 20mg/ml flacon 10ml
Opticrom Unit Dose oogdruppels 20mg/ml ampul 0,35ml

Indifferentie oogdruppels zonder conserveermiddel

hyprolose
hypromellose
polyvidon
polyvidon
polyvidon
polyvidon
polyvidon
polyvidon/polyvinylalcohol

Lacrisert oogstaafje 25stuks In Strip + 2appl
Monofree hypromellose oogdruppels 3mg/ml Minim 0,4ml
Duratears Free oogdruppels 20mg/ml tube 0,4ml
Oculotect Unidose oogdruppels 50mg/ml ampul 0,4ml
Duratears Free oogdruppels 20mg/ml tube 0,4ml
Oculotect Unidose oogdruppels 50mg/ml ampul 0,4ml
Protagens Mono oogdruppels 20mg/ml tube 0,4ml
Tears Plus Unit Dose oogdruppels tube 0,4ml

Verplaatst naar bijlage 1B

prednisolon
betaxolol

Minims prednisolonnatrium oogdruppels 5mg/ml tube 0,5ml
Betoptic S Single Dose oogdruppels 2,5mg/ml minim 0,25ml