

**dr. Marieke Dijkman**

toxicoloog, medisch bioloog,  
Nationaal Vergiftigingen Informatie  
Centrum (NVIC), UMC Utrecht

**Sabrina Oostra-van Dijk BSc**

productmanager bij Dienst  
Vaccinvoorziening en Preventie-  
programma's, RIVM, Bilthoven

**Gwylim Janssens MSc**

kwaliteitsfunctionaris bij RIVM,  
Bilthoven

**Irma de Vries**

internist, toxicoloog Nationaal  
Vergiftigingen Informatie Centrum  
(NVIC), UMC Utrecht

ESSENTIËLE MIDDELEN SNEL BESCHIKBAAR VOOR PATIËNT

# Voorraad bijzondere antidota verder uitgebreid

Op instigatie van het ministerie van VWS heeft het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum een aantal bijzondere en vaak moeilijk verkrijgbare antidota op voorraad. Onlangs zijn daar enkele zeldzame, maar essentiële middelen aan toegevoegd.

Een jong kind wordt in verband met acute lymfatische leukemie (ALL) behandeld met hoge dosis methotrexaat (HDMTX). Ondanks alle genomen voorzorgsmaatregelen zoals intraveneuze hydratatie, alkalinisatie van de urine en folinezuurtoediening, is de plasma-MTX-concentratie 48 uur na de toediening onvoldoende gedaald. Intussen stijgt de serumcreatinine-concentratie, met risico op een ernstige en potentieel levensbedreigende vergiftiging. De ziekenhuisapotheker belt het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) voor informatie over de uitgifte van het antidotum glucarpidase (Voraxaze). Tijdige toediening van glucarpidase is zeer effectief in de behandeling van HDMTX geïnduceerde nefrotoxiciteit. Dit moet binnen 48-72 uur na HDMTX-toediening gegeven worden en dus snel verkrijgbaar zijn.

Sinds 1 januari 2019 is in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de calamiteiten-voorraad van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) uitgebreid met bijzondere en vaak moeilijk verkrijgbare antidota voor de behandeling van verschillende vergiftigingen. In de calamiteiten-voorraad lag al een aantal bijzondere, weinig gebruikte en/of moeilijk verkrijgbare farmaceutische producten opgeslagen, zoals antisera voor de behandeling van giftige beten en steken (sinds 2008) en antidota voor de behandeling van stralingsslachtoffers (sinds 2013). Toen het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) signalen kreeg dat sommige antidota moeilijk of niet verkrijgbaar waren, is dit aangegeven bij het ministerie van VWS en is opnieuw uitgebreid.

De nieuwste uitbreiding van de calamiteiten-voorraad is te verdelen in twee categorieën, namelijk niet-geregistreerde antidota voor de behandeling van vergiftigingen met geneesmiddelen, natuurlijke toxinen en zware metalen, alsmede antidota (deels geregistreerd in Nederland), die vooral van belang zijn in geval van calamiteiten met chemische stoffen, waaronder CBRN (chemische, biologische, radiologische of nucleaire)-calamiteiten/aanslagen. Een overzicht van de beschikbare antidota is te vinden in *tabel 1*. Hoewel de medische indicatie voor toediening altijd vooropstaat, vergen de hoge kosten van een aantal middelen en de soms schaarse beschikbaarheid bij het inkopen extra zorgvuldigheid ten aanzien van de beslissing tot uitlevering. Om een indruk te geven van de voorraad antidota is deze in de tabel opgenomen.

## Ontheffing artikel 40

Het RIVM mag deze veelal (in Nederland) niet-geregistreerde farmaceutische producten aankopen, opslaan en distribueren in geval van een acute situatie, door de ontheffing op artikel 40 van de Geneesmiddelenwet die ze heeft ontvangen van de minister van VWS. Artikel 40 houdt in dat het niet is toegestaan om een niet-geregistreerd geneesmiddel op voorraad te houden. Alleen in het geval dat er een patiënt aanwezig is, kan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) hier een uitzondering op maken. Dit houdt in de praktijk in dat een niet-geregistreerd genees-



GETTY IMAGES

Door de toegevoegde antidota zijn nu meer essentiële middelen beschikbaar voor calamiteiten.

middel pas ingekocht kan worden zodra een patiënt het nodig heeft. In geval van een acute vergiftiging is dit een zeer onwenselijke situatie. Door het toevoegen van de ‘nieuwe’ antidota aan de calamiteitenvoorraad zijn deze vaak essentiële geneesmiddelen snel beschikbaar voor de patiënt. Het beheer van de calamiteitenvoorraad inclusief kwaliteitswaarborging wordt verzorgd door de Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma’s (DVP) van het RIVM.

#### **24/7**

Net als de antisera en stralingsantidota zijn ook deze nieuwe producten verkrijgbaar na contact met het NVIC. Het NVIC is 24/7 artsen behulpzaam bij het vaststellen van de ernst en behandeling van intoxicaties, inclusief indicatiestelling voor antidotum- en antiserumtoediening. Indien geïndiceerd, bestelt

het NVIC dit geneesmiddel bij RIVM-DVP, die eveneens 24/7 bereikbaar is. Daarna organiseert het RIVM het transport naar het ziekenhuis waar de patiënt is opgenomen. Dit kan indien noodzakelijk met medisch spoedtransport (blauw licht en geluidssignalen) plaatsvinden. Niet gebruikte middelen kunnen onder strikte voorwaarden en omschreven in de bijgevoegde informatie, waaronder intacte verpakking en het niet verbreken van de ‘cold chain’ (de koude keten), aan het RIVM worden geretourneerd. Transport- en geneesmiddelkosten worden door het RIVM doorberekend aan het ziekenhuis.

De basiszorgverzekering vergoedt geen antisera en veelal geen antidota. De kosten ervan variëren. Het goedkoopste antidotum kost tussen de 10 en 15 euro per verpakking, het duurste circa 23.000 euro. Vaak zijn meerdere verpakkingen nodig voor één behandeling.

## Fysostigmine

Vanaf het beschikbaar komen van de eerste antidota in 2018 tot 1 juni 2020 zijn in totaal 32 maal bijzondere antidota uitgeleverd (zie tabel 2).

Fysostigmine is een beetje een buitenbeentje in de ‘nieuwe’ antidota die zijn opgenomen in de calamiteitenvoorraad van het RIVM. Hoewel fysostigmine (Anticholium) in Nederland niet is geregistreerd, wordt het regelmatig gebruikt voor de behandeling van patiënten die een acuut centraal cholinerg syndroom ontwikkelen na anesthesie. Aankoop van dit niet-geregistreerde geneesmiddel door (ziekenhuis)apothekers is niet toegestaan volgens artikel 40 van de Geneesmiddelenwet. De beschikbaarheid van fysostigmine voor deze toepassing werd daarom jarenlang verzorgd door eigen bereiding en doorlevering door enkele Nederlandse ziekenhuisapotheken. Leveringsproblemen van de actieve grondstof hebben er echter voor gezorgd dat deze productie en levering aan andere ziekenhuizen volledig

## Fysostigmine is een beetje een buitenbeentje

zijn stilgevallen. De fysostigmine opgeslagen in de calamiteitenvoorraad van het RIVM kan hier geen oplossing bieden, omdat deze voorraad niet is bedoeld voor reguliere bevoorrading van ziekenhuizen, maar alleen voor acute, individuele patiënten. Ziekenhuizen kunnen nu na toestemming van de IGJ zelf fysostigmine aankopen op artsenverklaring. Hierbij is gezien de medische noodzaak sprake van een gedoogbeleid. ■

**contact**  
m.dijkman-2@umcutrecht.nl  
cc: redactie@medischcontact.nl

**web**  
Meer over dit onderwerp vindt u bij dit artikel op medischcontact.nl.

## 1. OVERZICHT ‘NIEUWE’ ANTIDOTA IN DE CALAMITEITENVOORRAAD VAN HET RIVM

Antidotum	Voorraad (n)*	Indicatie
digoxine Fab-antilichamen (DigiFab)	4	digoxine en hartglycosiden bevattende planten
glucarpidase (Voraxaze)	2	methotrexaat
fysostigmine (Anticholium)	10	centraal anticholinerg syndroom
silibinine (Legalon SIL)	6	amatoxinen bevattende paddenstoelen, bv. groene knolamaniet

### Chelatoren voor zware metalen

Ca-diNa EDTA	2	o.a. cadmium, kobalt, lood, uranium en zink
DMPS (Dimaval)	2	o.a. kwik en arseen
DMSA (Succinaptal)	2	o.a. lood

### Overzicht antidota van belang bij chemische (CBRN) calamiteiten

fomepizol	10	toxische alcoholen, zoals methanol en ethyleenglycol (antivries)
4-DMAP	25	cyanide
hydroxocobalamine (Cyanokit)	25	cyanide
obidoxim (Toxogonin)	25	organofosfaten zoals bestrijdingsmiddelen en zenuwgassen

\* aantal behandelingen (volwassen patiënt van 80 kg).

## 2. UITLEVERINGEN 2018 TOT 1 JANUARI 2021

Antidotum	Aantal uitleveringen	Toegediend	
		Ja	Nee
fomepizol	6x	3x	3x
glucarpidase	9x	7x	2x
digoxine Fab-antilichamen (DigiFab)	12x	8x	4x
hydroxocobalamine (Cyanokit)	1x	1x	-
fysostigmine	7x	7x	-
silibinine	18x	17x	1x
toxogonin	1x	1x	-