

# Veel humane geneesmiddelen via cascade inzetbaar bij dieren

Het is vaak moeilijk de juiste diergeneesmiddelen te vinden voor een hond, koe, papegaai of duif. Maar met de cascade kunnen dierenartsen met humane geneesmiddelen ver komen. Omgekeerd hebben mensen soms baat bij een diergeneesmiddel.

Auteurs

**Inge van Geijlswijk,  
Sietske Mesu**

In de Geneesmiddelenwet art. 68 staat: “Het buiten de door het College geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen is alleen geoorloofd als daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen en standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en apotheker noodzakelijk.”

Het gebruik van geneesmiddelen buiten de

registratie is binnen de humane geneeskunde vaak aan de orde bij geneesmiddelen voor kinderen. Als ze alleen *on-label* zouden worden voorgeschreven, wordt bijvoorbeeld aan kinderen goede farmacotherapie onthouden vanwege het beperkte arsenaal geneesmiddelen dat tot beschikking staat.

Hierdoor is voorschrijven aan kinderen lastig: dagelijks doen zich situaties voor waarin artsen zich gedwongen voelen een middel voor te schrijven dat buiten de geregistreerde dosering, leeftijdscategorie, indicatie en/of toedieningsvorm valt.

Een andere situatie is het gebruik van middelen die niet Nederland zijn geregistreerd.

Dit gebruik wordt *unlicensed* genoemd.

Apotheekbereidingen en het modificeren van een geregistreerde formulering tot een

DE EISEN AAN EEN OOGPREPARAAT ZIJN NIET VERSCHILLEND VOOR HUMAAN EN VETERINAIR GEBRUIK. ER ZIJN DUS WEINIG REDENEN OM EEN OCULAIR DIERGENEESMIDDEL NIET TOE TE PASSEN IN DE HUMANE GENEESKUNDE.

## Cascade: regels voor alternatieve middelen

Uitgangspunt is dat bij dieren alleen geneesmiddelen worden gebruikt die voor die diersoort en indicatie zijn toegelaten. Als een middel in Nederland niet verkrijgbaar is – vooral bij weinig voorkomende diersoorten of minder voorkomende indicaties – mag worden uitgeweken naar een alternatief. Daarbij wordt duidelijk een volgorde, de cascade, aangegeven:

1. ten eerste kan worden uitgeweken naar een diergeneesmiddel dat voor een ander doeldier en/of een andere indicatie in Nederland is toegelaten;
2. pas daarna kan worden uitgeweken naar een diergeneesmiddel dat is toegelaten in een ander EU-lidstaat of een geneesmiddel dat is toegelaten voor gebruik bij mensen;
3. als uitdrukkelijk laatste optie is er de magistrale bereiding. Volgens de wet is de dierenarts bevoegd diergeneesmiddelen te bereiden, maar ze mogen niet op voorraad worden gehouden. De dierenarts mag zelfs geen magistrale bereidingen van een bevoegd apotheker voorradig hebben.

Voorwaarde bij het gebruik van diergeneesmiddelen via de cascade bij consumptiedieren is dat van het werkzame bestanddeel een maximale residulimiet (MRL) is vastgesteld. Paarden kunnen ook consumptiedieren zijn, tenzij in het paspoort staat dat het paard is uitgesloten voor humane consumptie (zie ook het artikel op pagina 28).



Foto Inge van Geijlswijk



Foto Wikipedia

andere formulering, bijvoorbeeld het verwerken van tabletten tot een oraal toe te dienen vloeistof, vallen ook onder *unlicensed* gebruik (<http://nkvf.nl/geneesmiddelen-en-kinderen/offlabel-gebruik/>).

Ook binnen de diergeneeskunde is off-label-gebruik van diergeneesmiddelen regelmatig aan de orde. Dit wordt in de wetgeving cascade-toepassing genoemd, en staat als een vast stappenplan in de Besluit Diergeneeskundigen art 5.1 en art. 5.2 (zie kader).

### Papegaaien en parkieten

De eerste stap van de cascade-toepassing is zeer regelmatig aan de orde bij papegaaien en parkieten: voor die diersoorten is bijna niets geregistreerd. De dierenarts kan gelukkig meteen met zijn farmacotherapie starten door bijvoorbeeld NSAID's te gebruiken die zijn geregistreerd voor honden en katten. Uiteraard in aangepaste doseringen, die vaak veel hoger zijn bij vogels.

Voor duiven en kippen zijn wel geneesmiddelen geregistreerd, maar die zijn meestal alleen beschikbaar in verpakkingen voor grote aantallen (koppelmedicatie). Die medicatie leent zich dus gek genoeg minder voor cascade-toepassing in vogels die als huisdier worden gehouden.

De tweede stap van de cascade-toepassing wordt structureel toegepast voor het Belgische product Panipart, voor runderen. In Nederland is geen tocolyticum meer beschikbaar voor runderen, terwijl dit regel-

matig nodig is bij dikbilrunderen tijdens een keizerssede.

### Honden en katten

Cascade stap twee met het humane geneesmiddel tramadol, ook in een aangepaste dosering, komt regelmatig voor bij honden. Voor honden en katten zijn alleen NSAID's en opiaten beschikbaar voor postoperatieve pijnbestrijding. Een opiaat meenemen naar huis is minder gewenst en NSAID's zijn vaak gecontraïndiceerd. Tramadol blijkt een zeer effectieve pijnstiller voor honden. Dit humane geneesmiddel wordt daarom veel ingezet als alternatief.

Laatste voorbeeld van de cascade stap drie is het alternatief voor Synacthen. Toen dit humane geneesmiddel (dat structureel in de cascade stap twee door veel dierenartsen wordt toegepast voor de therapie-evaluatie van honden met ziekte van Cushing) vorig jaar langdurig niet leverbaar was, heeft Apotheek Diergeneeskunde UU (Apotheek fD) zelf tetracosactide injectievloeistof ontwikkeld en bereid, en deze als alternatief geleverd aan alle dierenartsen in Nederland (en daarbuiten).

### Pergolide en Prascend

Het is nadrukkelijk niet toegestaan cascade-diergeneesmiddelen voor te schrijven (of af te leveren) uit financiële overwegingen van een diereigenaar. Beruchte voorbeelden van onterechte cascade-toepassingen zijn: pergolide in plaats van Prascend, fenobarbital in

EEN BELGISCHE WITBLAUWE DIKBIL NA EEN KEIZERSNEE. BIJ DEZE OPERATIE IS REGELMATIG EEN TOCOLYTICUM NODIG, MAAR DAT IS IN NEDERLAND NIET VERKRIJGBAAR. DAAROM GEBRUIKT DE DIERENARTS VAAK PANIPART, DAT IN BELGIË IS GEREGISTREERD.

## TRAMADOL BLIJKT EEN ZEER EFFECTIEVE PIJNSTILLER TE ZIJN VOOR HONDEN

plaats van Phenoral, humaan geregistreerd fludrocortison en levothyroxine in plaats van veterinaire registraties.

De wettelijke regelingen rondom het humane en veterinaire off-labelgebruik zijn dus vergelijkbaar. Het grote verschil is dat er in de diergeneeskunde geneesmiddelen voor verschillende diersoorten zijn, inclusief de mens. In de humane geneeskunde bestaat de mogelijkheid uit te wijken naar een andere diersoort officieel niet; het staat niet in de Geneesmiddelenwet. Toch wordt dit wel gedaan. In de oogheelkunde bijvoorbeeld, bij de aandoening keratoconjunctivitis sicca (KCS), de traanklierdisfunctie die onderdeel is van een auto-immuunaandoening, zoals de ziekte van Sjögren. KCS is ook een regelmatig optredende veterinaire aandoening bij sommige hondenrassen, die geassocieerd wordt met een immuun gemedieerd disfunctioneren van de traanklieren.

Eind vorige eeuw is hiervoor een veterinaire oogzalf met 2 mg/g ciclosporine geregistreerd, Optimune (foto op pagina 12). Deze oogzalf biedt voor een deel van de honden met KCS een duidelijke verbetering van het ziektebeeld.

### Hogere concentratie

Voor dieren die niet voldoende reageren op deze geregistreerde behandeling is door de faculteit Diergeneeskunde oogdruppels met hogere concentratie ontwikkeld, 20 mg/ml ciclosporine. Dit betekent direct stap drie in de cascade. Als ook deze druppels niet voldoende werken, is als vervolgstap nog tacrolimus 0,75 mg/ml oogdruppels ontwikkeld door de apotheek fD.

De Optimune oogzalf wordt sinds begin van deze eeuw ook door oogartsen aan humane KCS-patiënten voorgeschreven. Het gaat daarbij in Nederland om circa 150 patiënten per jaar. De veterinaire oogzalf werd ingezet nadat bleek dat magistrale bereidingen voor oogmedicatie met immunosuppressiva lastig te maken waren. Mensen blijken ciclosporine oogdruppels niet goed te verdragen. Voor tacrolimus wordt soms uitgeweken naar de tacrolimus huidzalf, wat vanuit farmaceutisch oogpunt zeker niet de voorkeur verdient. Sommige zorgverzekeraars weigeren de off-labeltoepassing van Optimune te vergoeden, in tegenstelling tot magistrale bereidingen. Hoewel dat sinds kort, met de



Foto I-Stock

nieuwe beperkingen, niet meer zo duidelijk is. Nu in de veterinaire cascade de humane middelen de voorkeur genieten boven magistrale bereidingen, ligt dat humaan precies andersom.

Diergeneesmiddelen worden pas sinds eind 1988 geregistreerd, maar ondertussen lijken de registraties van diergeneesmiddelen en humane geneesmiddelen erg op elkaar. De instantie die voor de registratie verantwoordelijk is, het Bureau Diergeneesmiddelen, is een agentschap van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG-MEB). Registratieprocedures zijn vergelijkbaar, met nationale registraties, *mutual recognition procedures* en Europees geregistreerde producten. Alle veterinaire farmaceutische productiebedrijven worden op *good manufacturing practice* (GMP) gecontroleerd door de humane inspecteurs van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) in samenwerking met het Bureau Diergeneesmiddelen. De grootste verschillen tussen diergeneesmiddelen en humane geneesmiddelen zijn de verschillende toedieningsvormen, de smakelijke tabletten met lever- of vissmaak, en het feit dat injectiepreparaten vrijwel standaard in multidose flacons met conserveringsmiddel verpakt zitten.

De eisen aan een oogpreparaat zijn niet verschillend voor humaan en veterinair gebruik. Er zijn dus weinig redenen om een oculair diergeneesmiddel niet toe te passen in de humane geneeskunde. Het is zeker niet vanzelfsprekend dat de voorkeur zou moeten uitgaan naar een magistrale bereiding van een oogpreparaat boven een geregistreerd diergeneesmiddel voor oculaire toepassing. ■

VOOR PAPEGAAIEN ZIJN WEINIG MIDDELEN GEREgistREERD. DE DIERENARTS KAN WEL MET FARMACOTHERAPIE BEGINNEN DOOR BIJVOORBEELD NSAID'S VOOR HONDEN EN KATTEN TOE TE DIENEN.

## OPTIMMUNE OOGZALF VOOR DIEREN WORDT OOK AAN KCS- PATIËNTEN VOOR- GESCHREVEN

Dr. Inge van Geijlswijk is ziekenhuisapotheker en hoofd van de apotheek van de faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht. Apotheker Sietske Mesu is werkzaam in de apotheek van de faculteit Diergeneeskunde.