



FACULTEIT FARMACEUTISCHE WETENSCHAPPEN

UNIVERSITEIT GENT
FARMACEUTISCHE WETENSCHAPPEN

Universitair Ziekenhuis Gent

Academiejaar 2015-2016

**ORALE ANTITUMORALE GENEESMIDDELEN BIJ
HEMATOLOGISCHE AANDOENINGEN EN
THERAPIETROUW:
BELANG, EVALUATIE EN PATIËNTEDUCATIE**

Celien VAN POUCKE

Eerste Master in de Farmaceutische Zorg

Promotor
Prof. dr. apr. A. Somers

Commissarissen
Prof. dr. apr. L. De Bolle

Prof. dr. L. Noens



FACULTEIT FARMACEUTISCHE WETENSCHAPPEN

UNIVERSITEIT GENT
FARMACEUTISCHE WETENSCHAPPEN

Universitair Ziekenhuis Gent

Academiejaar 2015-2016

**ORALE ANTITUMORALE GENEESMIDDELEN BIJ
HEMATOLOGISCHE AANDOENINGEN EN
THERAPIETROUW:
BELANG, EVALUATIE EN PATIËNTEDUCATIE**

Celien VAN POUCKE

Eerste Master in de Farmaceutische Zorg

Promotor
Prof. dr. apr. A. Somers

Commissarissen
Prof. dr. apr. L. De Bolle

Prof. dr. L. Noens

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.
Ghent University, Library, 2021.

SAMENVATTING

Inleiding: De opkomst van de orale doelgerichte antitumorale therapie brengt een aantal voor- en nadelen met zich mee. De patiënt krijgt zijn medicatie niet langer intraveneus toegediend in het ziekenhuis, maar is nu zelf verantwoordelijk voor het correct innemen van zijn medicatie (11). Een nadeel gekoppeld aan de orale therapie is de therapietrouw. De mate van therapietrouw staat in verband met de respons op de behandeling (3).

Objectieven: Via een literatuuronderzoek worden de verschillende beïnvloedende factoren van therapietrouw geëvalueerd, gefocust op de therapietrouw bij imatinib behandeling en patiënteducatie. Verder zal nagegaan worden welke studies reeds verschenen zijn met betrekking tot therapietrouw bij de 2^{de} generatie tyrosine kinase inhibitoren (TKI's) ter behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML), namelijk nilotinib en dasatinib. Er zullen informatiebrochures opgesteld worden om de patiënt beter te informeren. In tweede instantie zal er via een retrospectieve studie de therapietrouw onderzocht worden bij patiënten die behandeld worden in UZ Gent voor CML met een 2^{de} generatie (TKI).

Resultaten: De mogelijke oorzaken kunnen onderverdeeld worden in patiënt, therapie, ziekte, sociaaleconomische en zorgverlener gerelateerde oorzaken. Daarnaast zijn ook een heel wat interventies mogelijk, patiënteducatie is daar één van. Een goede educatie moet zeker informatie over de volgende zaken zeker bevatten: indicatie en werkingsmechanisme, verloop van de behandeling, dosering, toediening, bewaarinstructies, wat te doen bij een gemiste dosis, bijwerkingen, aanpak van bijwerkingen, interacties, contactgegevens van zorgverleners en kostprijs van de medicatie. Voor elk van de 48 behandelingsperioden werd de therapietrouw berekend volgens de Medication Possession Ratio (MPR) methode. Voor de dasatinib patiënten varieert de MPR tussen 71 en 190% met een mediaan van 112%. Voor de patiënten in behandeling met nilotinib liggen de MPR waarden tussen 83 en 295% met een mediaan van 101%.

Conclusie: Tal van oorzaken kunnen aan de basis liggen van therapieontrouw. Deze oorzaken kunnen intra- en interindividueel verschillen. Een geschikte interventie verschilt ook van persoon tot persoon. Over het verschil in therapietrouw tussen dasatinib en nilotinib wordt in de literatuur geen algemene trend gevonden. Uit retrospectief onderzoek blijkt dat er voor nilotinib en dasatinib respectievelijk 8 en 12 behandelingsperioden de MPR waarde tussen de 90 en 110% ligt. In totaal is er bij 14.6% van de behandelingsperioden te weinig medicatie afgeleverd en bij 43.8% te veel.

DANKWOORD

Een aantal mensen wil ik graag bedanken, zonder hen was het niet mogelijk geweest om deze thesis tot stand te brengen.

Eerst en vooral wil ik mijn promotor Prof. dr. Apr. A. Somers bedanken voor haar tijd, het nalezen van mijn thesis en haar suggesties.

Verder dank ik Apr. Dr. K. Vermis voor de begeleiding, het nalezen van mijn thesis en het beantwoorden van mijn vragen.

En niet te vergeten een welgemeende dankuwel aan alle medestudenten, vrienden, familie die mij door heel deze periode gesteund hebben.

INHOUDSOPGAVE

1. INLEIDING	1
1.1 DE EVOLUTIE TOT ORALE DOELGERICHTE THERAPIE	1
1.2 HEMATOLOGISCHE ONCOLOGISCHE AANDOENINGEN EN HUN ORALE BEHANDELING	3
1.2.1 Chronische myeloïde leukemie (CML)	4
1.2.2 Chronische lymfatische leukemie (CLL)	8
1.2.3 Mantelcellymfoom (MCL)	8
1.2.4 Multipel myeloom (MM)	9
1.3 THERAPIETROUW	10
1.3.1 Studies omtrent therapietrouw en het effect op de respons	11
1.3.2 Methoden om de therapietrouw te meten	13
2. OBJECTIEVEN	15
3. METHODEN	16
3.1 LITERATUURONDERZOEK	16
3.2 OPMAAK VAN PATIËNTINFORMATIEBROCHURES.....	17
3.3 BEREKENEN VAN DE THERAPIETROUW.....	18
4. RESULTATEN	20
4.1 LITERATUURONDERZOEK	20
4.1.1 Literatuuronderzoek naar factoren die de therapietrouw beïnvloeden	20
4.1.2 Literatuuronderzoek naar therapietrouw bij CML patiënten in tweede lijn behandeld met dasatinib of nilotinib	25
4.2 PATIËNTINFORMATIEBROCHURES	26
4.2.1 Interacties met geneesmiddelen en voeding	27
4.2.2 Bijwerkingen	28
4.3 RETROSPECTIEF ONDERZOEK NAAR THERAPIETROUW VOOR NILOTINIB EN DASATINIB BIJ PATIENTEN MET CML IN HET UZ GENT.....	29
4.3.1 Demografische patiëntengegevens	29
4.3.2 Therapietrouw	31
4.3.3 Therapietrouw bij prevalentie en incidentie gebruikers.	34
5. DISCUSSIE	35
5.1 LITERATUURONDERZOEK	35
5.2 PATIËNTINFORMATIEBROCHURES	35
5.3 THERAPIETROUW VOOR TWEEDE GENERATIE TKI'S BIJ CML-PATIËNTEN.....	36

6. CONCLUSIES.....	39
7. LITERATUURLIJST	40

LIJST MET AFKORTINGEN

ABL-BCR: Abelson Murine Leukemia- Breakpoint Cluster Region

ADAGIO: Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes

ATP: Adenosinetriposfaat

CCR: Complete Cytogenetische Respons

CHR: Complete Hematologische Respons

CLL: Chronische Lymfatische leukemie

CML: Chronische Myeloïde Leukemie

CMR: Complete Moleculaire Respons

CYP: Cytochroom P450

ELN: European LeukemiaNET

EPD: Elektronisch Patiëntendossier

HSCT: Hematopoëtische Stamcel Transplantatie

IMID's: Immuunmodulatoren

KLAP: Klinisch Logistiek Apotheekpakket

MCL: MantelCellymfoom

MeSH: Medical Subject Headings

MM: Multipel Myeloom

MMR: Majeure Moleculaire Respons

MPR: Medication Possession Ratio

PDC : Proportion of Days Covered

PCyR: Partiële Cytogenetische Respons

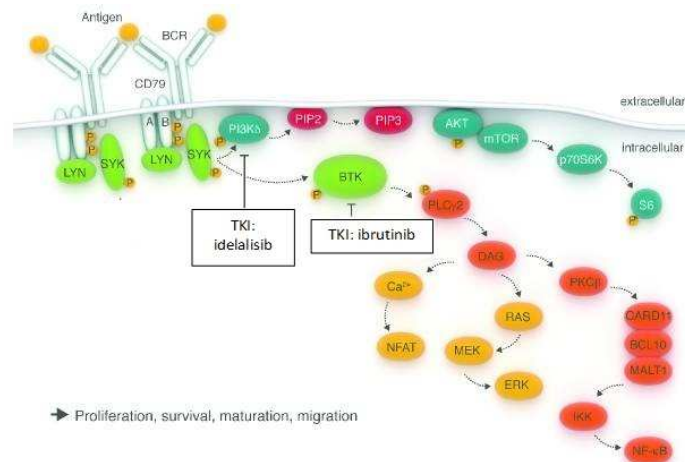
TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor

UZ: Universitair Ziekenhuis

1. INLEIDING

1.1 DE EVOLUTIE TOT ORALE DOELGERICHTE THERAPIE

De behandeling van kanker heeft de laatste decennia een enorme evolutie gekend. Meer en meer komen er doelgerichte orale antitumorale geneesmiddelen op de markt zoals de Tyrosine Kinase Inhibitoren (TKI's). TKI's kunnen ingezet worden in de behandeling van een brede waaier oncologische aandoeningen zowel hematologische als vaste tumoren zoals onder andere niercelcarcinoom en longcarcinoom. TKI's zijn proteïnekinaseremmers die een enzym met een sleutelrol in de signaaloverdracht voor celdeling inhiberen. De receptor proteïnekinaseremmers gaan de receptorkinasen in de celmembraan competitief inhiberen, daarnaast kunnen de gewone proteïnekinaseremmers de celmembraan passeren en intracellulair interageren met de kinasen. Ze inhiberen de overdracht van een fosfaatgroep van adenosinetrifosfaat (ATP) naar een aminozuur residu van het substraat (Figuur 1.1)(12-14). Tevens behoren ook de immuunmodulatoren (IMID's) tot de orale antitumorale geneesmiddelen (15).



Figuur 1.1: De TKI's idelalisib en ibrutinib inhiberen enzymen met een sleutelrol in de signaaloverdracht (7).

De klassieke orale cytostatica zoals de orale alkylerende middelen (chloorambucil busulfan, melfalan en cyclofosfamide) en de orale antimetaboliëten (methotrexaat en capecitabine) reeds gebruikt worden sinds het midden van de 20^{ste} eeuw. Deze gaan naast hun effect op de kankercellen ook de gezonde snel delende cellen aanvallen met ernstige toxische

bijwerkingen tot gevolg. De orale doelgerichte antitumorale geneesmiddelen inhiberen gericht een ontregeld tumor specifiek proces waardoor de groei van de tumor afgeremd wordt of celdood wordt geïnduceerd. Door hun grotere specificiteit verschuiven en/of verminderen de toxische bijwerkingen zonder dat ze echter helemaal verdwijnen. Dit biedt de mogelijkheid tot langdurig behandelen waardoor kanker is geëvalueerd van een acuut fatale ziekte naar een chronische ziekte (11, 16-19).

Orale antitumorale therapie biedt zowel voor- als nadelen voor de patiënt. De patiënt moet niet langer naar het ziekenhuis komen om er chemotherapie via een infuus toegediend te krijgen. Patiënten hoeven bijgevolg niet langer bang te zijn voor katheters, naalden of katheter gerelateerde infecties. De patiënt kan zelf zijn/haar medicatie innemen en beheren. Hierdoor wordt de patiënt minder afhankelijk maar, neemt de eigen verantwoordelijkheid van de patiënt toe. Dit betekent dat therapietrouw een mogelijk probleem kan vormen (zie 1.3) (11, 20, 21).

Bij orale inname speelt de absorptie een belangrijke rol. Inname met of zonder voedsel en in het bijzonder het vetgehalte van de maaltijden beïnvloeden de absorptie van sommige orale antitumorale geneesmiddelen. Maar ook geneesmiddelen zoals antacida, protonpompinhibitoren en histamine type 2 receptorantagonisten die de zuurtegraad in de maag wijzigen, doen de oplosbaarheid en bijgevolg de biologische beschikbaarheid dalen (vb. dasatinib). Bepaalde voeding, supplementen, kruiden, voorgeschreven medicatie en over-the-counter medicatie kunnen op het niveau van metabolisme interageren met verschillende orale antitumorale geneesmiddelen. Heel wat orale antitumorale middelen zijn substraat van het P-glycoproteïne en/of van de cytochroom P450 (CYP) enzymen zoals het CYP 3A4. Voorzichtigheid is geboden bij simultaan gebruik van inhibitoren (ketoconazole) of inductoren (sint-Janskruid en rifampicine) van deze enzymen en geneesmiddeltransporter (1, 18).

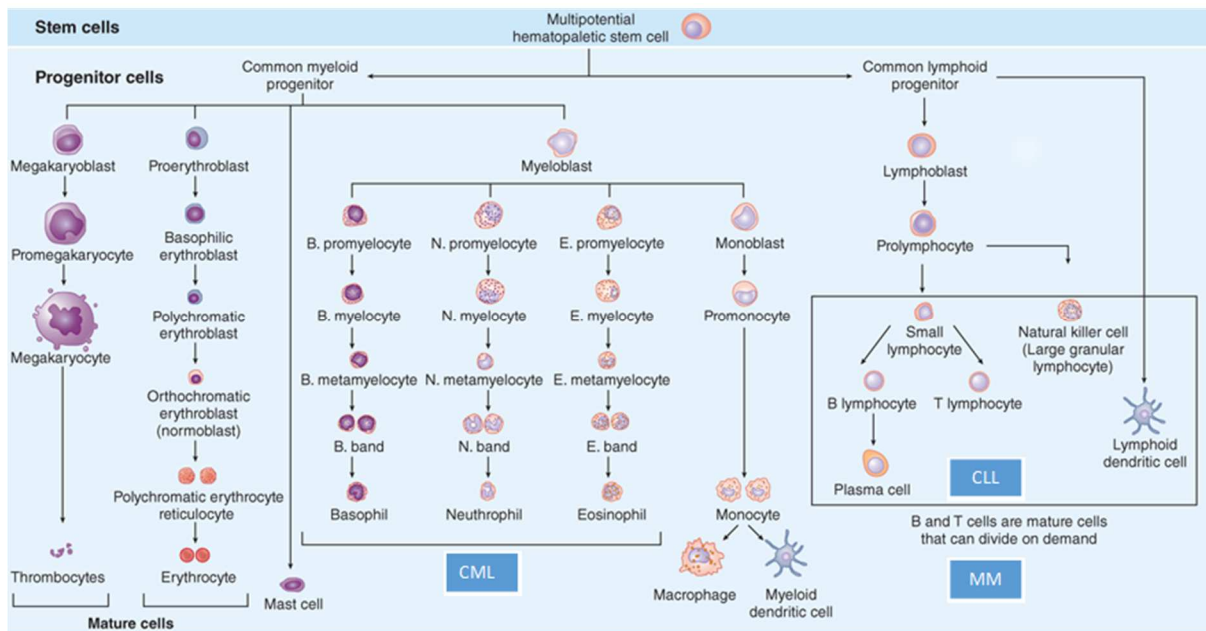
Uit onderzoek blijkt dat het merendeel van de patiënten orale therapie verkiest boven intraveneuze. Het thuis innemen van de medicatie en het niet langer in contact komen met katheters overtuigen de meeste mensen. Patiënten zouden echter niet langer opteren voor orale therapie indien deze toxischer of minder efficiënt zou zijn (17).

1.2 HEMATOLOGISCHE ONCOLOGISCHE AANDOENINGEN EN HUN ORALE BEHANDELING

De focus in deze thesis ligt op de orale antitumorale doelgerichte therapieën die reeds op de markt zijn in België voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML), chronische lymfatische leukemie (CLL), mantelcellymfoom (MCL) en multipel myeloom (MM) (Tabel 1.1). Deze hematologische oncologische aandoeningen zijn een gevolg van een defect ter hoogte van de hematopoëse. Alle cellen in het bloed worden gevormd uit de pluripotente hematopoëtische stamcel in het beenmerg. Deze stamcel differentieert in 2 soorten voorlopercellen namelijk de myeloïde precursor en de lymfoïde precursor. De T en de B lymfocyten ontstaan uit de lymfoïde precursor. De myeloïde precursor geeft aanleiding tot trombocyten, erythrocyten, granulocyten (basofielen, neutrofielen en eosinofielen) en monoccyten zoals weergegeven in Figuur 1.2 (22). De behandeling van CML, CLL, MCL en MM gebeurt met Tyrosine Kinase Inhibitoren (TKI's) en immuunmodulatoren (IMID's) (19).

Tabel 1.1: Orale antitumorale geneesmiddelen voor hematologische oncologische aandoeningen geregistreerd in België (14).

TKI's	Actief bestandsdeel	Indicatie
Bosulif[®]	Bosutinib	CML
Glivec[®]	Imatinib	CML
Iclusig[®]	Ponatinib	CML
Imbruvica[®]	Ibrutinib	CLL en MCL
Sprycel[®]	Dasatinib	CML
Tasigna[®]	Nilotinib	CML
Zydelig[®]	Idelalisib	CLL
IMID's	Actief bestandsdeel	Indicatie
Imnovid[®]	Pomalidomide	MM
Revlimid[®]	Lenalidomide	MM
Thalidomide Celgene[®]	Thalidomide	MM



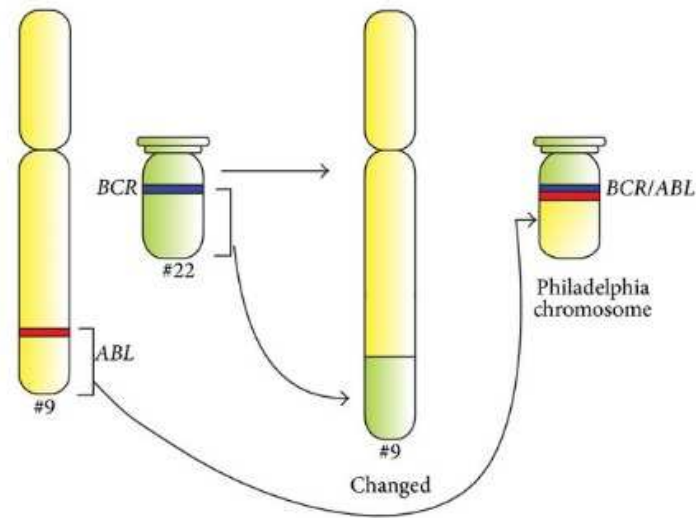
Figuur 1.2: De hematopoëse (4).

1.2.1 Chronische myeloïde leukemie (CML)

Myeloïde leukemie behoort tot de myeloproliferatieve aandoeningen. Myeloproliferatie betekent dat er proliferatie optreedt van cellen afkomstig van de myeloïde precursor. Bij CML zijn het vooral de voorlopers van de granulocyten die gaan woekeren (23).

CML verloopt in 3 stadia: de chronische fase, de acceleratiefase en de blastencrisis. De chronische fase verloopt asymptomatisch en kan jaren duren. Volgens de European LeukemiaNet (ELN) start de acceleratiefase vanaf 15% blasten in bloed of beenmerg. Een percentage aan blasten groter dan 30% definieert de ELN als een blastencrisis. De meeste CML patiënten bevinden zich in de chronische fase wanneer de diagnose van CML gesteld wordt (24).

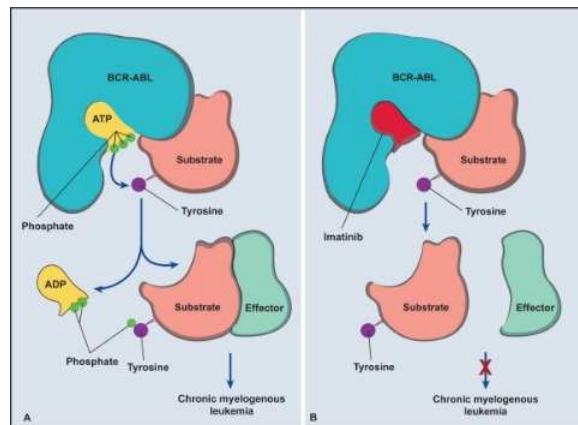
Bij meer dan 90% van de CML patiënten bevindt er zich op genetisch niveau een afwijking. Zoals geïllustreerd in Figuur 1.3 ontstaat er een abnormaal kort chromosoom, het Philadelphia chromosoom genaamd. Dit afwijkend chromosoom draagt het Abelson Murine Leukemia- Breakpoint Cluster Region (BRC-ABL1) gen. Het BRC-ABL1 gen codeert voor het cytoplasmatische tyrosine-kinase BCR-ABL1. Dit eiwit is voortdurend actief en fosforyleert diverse substraten in het cytoplasma die betrokken zijn bij de signaaltransductie van de cel (25).



Figuur 1.3 : Er vindt een translocatie plaats tussen de lange benen van chromosomen 9 en 22 die respectievelijk het ABL en BCR gen bevatten. Zo ontstaat er een afwijkend chromosoom, het Philadelphia chromosoom (8).

Vóór de ontwikkeling van de TKI's werd Hematopoëtische Stamcel Transplantatie (HSCT) gezien als de enige genezende behandeling van CML, maar de opkomst van de TKI's is dit sterk afgenomen (26).

TKI's zijn proteïnekinaseremmers waarbij een tyrosine betrokken is bij de fosforylering. Imatinib was de eerste TKI die in 2001 gecommercialiseerd werd om CML te behandelen. Figuur 1.4 geeft het werkingsmechanisme weer van imatinib. Het cytoplasmatische tyrosine-kinase BCR-ABL1 eiwit heeft een ATP bindingsplaats. Het katalyseert de overdracht van een fosfaatgroep van ATP naar een tyrosine residu van het substraat. Hierdoor wordt het substraat geactiveerd. TKI's blokkeren de ATP bindingsplaats waardoor het substraat niet gefosforyleerd, noch geactiveerd kan worden (6, 8, 13).



Figuur 1.4 : Het werkingsmechanisme van imatinib (6).

De behandeling van CML wordt geëvalueerd aan de hand van de hematologische, cytogenetische en moleculaire respons.

- Complete hematologische respons (CHR): het terug normaliseren van de bloedwaarden en de omvang van de milt.
- Complete cytogenetische respons (CCR): geen beenmergcellen met het Philadelphia-chromosoom meer aanwezig.
- Partiële cytogenetische respons: 1% tot 35% van de beenmergcellen bevatten nog het Philadelphia-chromosoom.
- Mineure cytogenetische respons: 35% tot 65% van de beenmergcellen bevatten het Philadelphia-chromosoom.
- Minimale cytogenetische respons: 66% tot 95% van de beenmergcellen bevatten het Philadelphia-chromosoom.
- Geen cytogenetische respons: > 95% van de beenmergcellen bevatten het Philadelphia-chromosoom.
- Complete Moleculaire Respons (CMR): de Polymerase Chain Reaction test kan geen BCR-ABL genen meer detecteren in het bloed.
- Majeure moleculaire respons (MMR): minder dan 0.1% van de hoeveelheid BCR-ABL genen gevonden bij diagnose. (27, 28)

Er kan echter resistentie optreden voor imatinib door mutaties in het BCR-ABL 1 gen. Deze mutaties wijzigen de ATP bindingsplaats van het cytoplasmatische tyrosine-kinase BCR-

ABL1 eiwit. Als gevolg hiervan kan imatinib de ATP bindingsplaats niet meer blokkeren. Nadat er resistentie optrad tegen imatinib kwamen de tweede generatie TKI's (dasatinib en nilotinib) die wel actief bleven bij dit soort mutatie, op de markt (29). Ten slotte behoren bosutinib en ponatinib tot de derde generatie (6, 30).

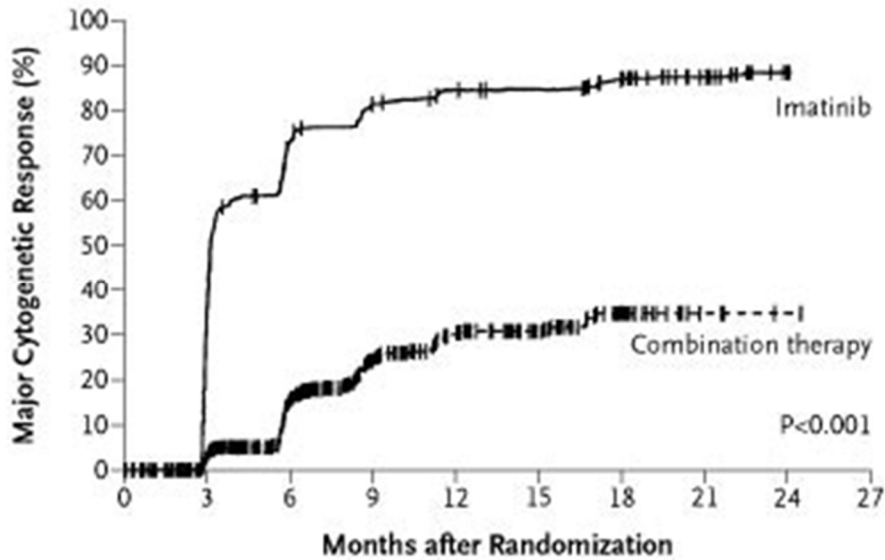
De ELN en de National Cancer Centre Network adviseren zowel imatinib, dasatinib als nilotinib als eerstelijnsbehandeling bij CML. Er wordt overgeschakeld op een tweedelijnsbehandeling indien de gewenste respons niet wordt bereikt door het optreden van resistentie of als de patiënt te veel bijwerkingen vertoont. Indien de bijwerkingen aan de oorzaak liggen dan kan elke ander TKI gebruikt worden. Imatinib kan niet meer gebruikt worden als tweedelijnsbehandeling indien de reden van overschakeling resistentie was en er een tweede generatie TKI gebruikt was in eerstelijnsbehandeling (24).

De aanbevolen startdosering voor de eerste en tweede generatie TKI's (imatinib, nilotinib en dasatinib) is weergegeven in Tabel 1.2. De aanbevolen startdosis voor de derde generatie TKI's (bosutinib en ponatinib) is respectievelijk eenmaal per dag 500 mg en eenmaal per dag 45 mg. Een dosisreductie is mogelijk bij bijwerkingen. Indien deze bijwerkingen te ernstig zijn, wordt de behandeling onderbroken (31, 32).

Tabel 1.2: De aanbevolen startdoseringen van de eerste en tweede generatie TKI's voor de behandeling van CML (33-36).

Fase	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
Chronische	400 mg	Eerstelijnsbehandeling: 300 mg 2X/dag	100 mg
	1X/dag	Tweedelijnsbehandeling: 400 mg 2X/dag	1X/dag
Acceleratie	300 mg	Tweedelijnsbehandeling: 400 mg 2X/dag	140 mg
	2X/dag		1X/dag
Blastencrisis	300 mg		140 mg
	2X/dag		1X/dag

O'Brien et al., randomiseerde in 2003, 1106 patiënten met nieuw gediagnosticeerde chronische fase CML, waarbij imatinib werd vergeleken met de combinatie interferon alfa en lage dosis cytarabine. Het resultaat weergegeven in Figuur 1.5 toont het superieur effect van imatinib (2).



Figuur 1.5: 18 maanden na randomisatie werd in de imatinib groep 84.4% Majeure cytogenetische respons bereikt ten opzichte van slechts 30.3% in de arm met interferon alfa en lage dosis cytarabine (2).

1.2.2 Chronische lymfatische leukemie (CLL)

CLL is in de Westerse wereld de meest voorkomende vorm van leukemie. Het merendeel van de patiënten zijn ouder dan 65 jaar. De ziekte wordt gekenmerkt door de extreme proliferatie van de B lymfocyten. Deze cellen stapelen zich niet alleen op in het bloed, maar ook in het beenmerg, de milt en de lymfeklieren (22, 37).

Idelalisib en ibrutinib zijn twee TKI's die gebruikt worden in de behandeling van CLL, ze blokkeren respectievelijk het fosfatidylinositol 3-kinase en het Bruton's tyrosine kinase (38). De aanbevolen startdosis bij volwassenen voor idelalisib is 150 mg 2X/dag, voor ibrutinib dagelijks 420 mg (39, 40).

1.2.3 Mantelcellymfoom (MCL)

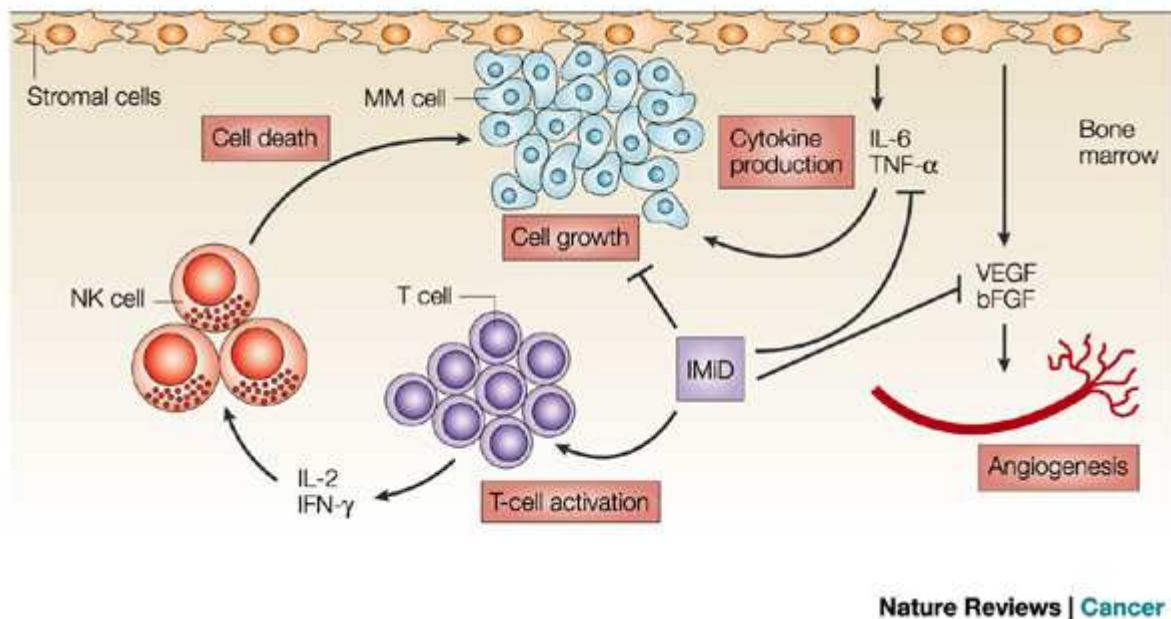
MCL is zeldzaam en behoort tot de B-cellymfomen. De prognose van de aandoening is slecht. Ibrutinib is een inhibitor van Bruton's tyrosine kinase, een essentiële signaalmolecule in de B-celreceptorsignaalcascade en actief bij de B-celgroei, adhesie en overleving. Het is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair MCL aan een dosis van 560 mg per dag (39, 41).

1.2.4 Multipel myeloom (MM)

MM of ook wel de ziekte van Kahler genoemd is een monoclonale plasmacelaandoening. B lymfocyten ontstaan uit de lymfoïde voorlopercel differentiëren naar plasmacellen. Plasmacellen maken antilichamen aan die in normale omstandigheden ons lichaam verdedigen tegen ziekteverwekkers. Bij MM prolifereren plasmacellen extreem, deze plasmacellen zullen monoclonale antilichamen aanmaken de zogenaamde m-proteïnen. MM gaat gepaard met de aanwezigheid van m-proteïnen in het serum en de urine (22, 23, 37, 42).

Immuunmodulatoren (IMID's) worden ingezet bij de behandeling van multipel myeloom. Thalidomide behoort tot de eerste generatie IMID's. In de late jaren '50 was het op de markt als een middeltje tegen ochtendmisselijkheid bij zwangerschap. In 1961 werd het geneesmiddel van de markt gehaald omwille van levensbedreigende geboortefwijkingen. Na het aantonen van de anti-inflammatoire eigenschap van thalidomide werd het in 1998 door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van erythema nodosum leprosum, een complicatie van lepra en vervolgens ook voor de behandeling van MM. De antitumorale werking van IMID's bij MM berust op een combinatie van effecten. Er is een direct effect op de multipel myeloom cellen, ze stoppen de celgroei of zetten de cellen aan om in apoptose te gaan. Daarnaast kunnen zij ook de angiogenese inhiberen. De IMID's interfereren ook met de T cel activatie. T cellen hebben 2 signalen nodig om geactiveerd te worden. IMID's gaan interfereren met dit tweede signaal, het activeren of het versterken. Ten slotte inhiberen zij bepaalde cytokines waardoor de multipel myeloom cellen stoppen met groeien (Figuur 1.6) (15, 43).

Omdat thalidomide een ongunstig teratogeen risicoprofiel had was er nood aan analoge IMID's met veel minder bijwerkingen. Dit leidde initieel tot de ontwikkeling van lenalidomide en vervolgens van pomalidomide (15). De aanbevolen startdosis van thalidomide bedraagt dagelijks 200 mg. Voor lenalidomide en pomalidomide wordt aanbevolen om respectievelijk 25 en 4 mg per dag gedurende de eerste 3 weken van een 4 weken cyclus (39, 44, 45).



Figuur 1.6: Werkingsmechanisme van de IMiD's (15).

1.3 THERAPIETROUW

Steeds meer patiënten worden met een orale doelgerichte geneesmiddel in plaats van de intraveneuze cytotoxische medicatie behandeld. Vroeger kreeg de patiënt de medicatie zeer strikt toegediend in het ziekenhuis, nu draagt hij/zij zelf de verantwoordelijkheid waarbij therapietrouw zeer belangrijk is. De mate van therapietrouw staat in verband met de overlevingskansen, medische kosten en de status van de ziekte (9, 11, 17, 21).

De literatuur worden veel verschillende termen gebruikt als het om therapietrouw gaat. Compliance, adherence, persistence en concordance zijn veel voorkomende termen. De meest gehanteerde term is adherence (46).

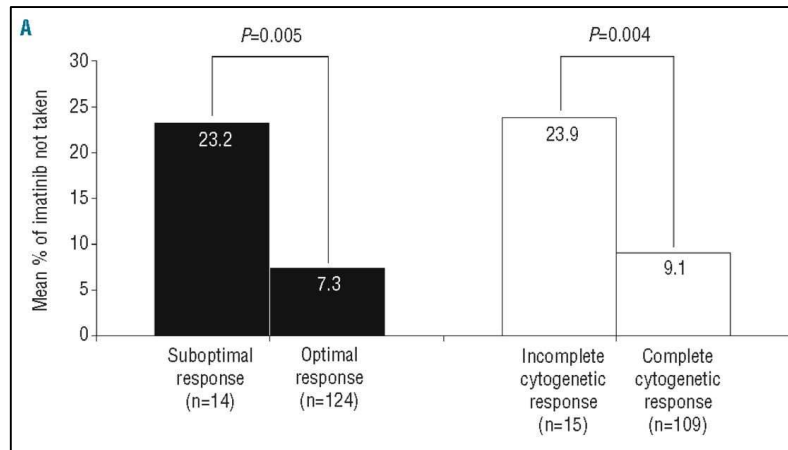
- Haynes en collega's definieerden al in 1979 de term Compliance als *"the extent to which a person's behavior (in terms of taking medications, following diets, or executing lifestyle changes) coincides with medical or health advice"*(47). De patiënt volgt passief een therapie en de adviezen die zijn opgelegd door de zorgverlener, zonder dat de patiënt inspraak heeft gehad (46).
- De wereld gezondheidsorganisatie definieerde in 2003 de term adherence als *"the extent to which a person's behaviour – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider"* (5). De zorgverlener heeft overlegd met de patiënt. De patiënt volgt therapie en adviezen, waarmee hij/zij ingestemd heeft (46).

- Concordance gaat meer over de mate waarin patiënt en zorgverlener een akkoord bereiken over de te volgen therapie (48).
- Persistence omvat de periode waarin de medicatie ononderbroken is ingenomen (17).

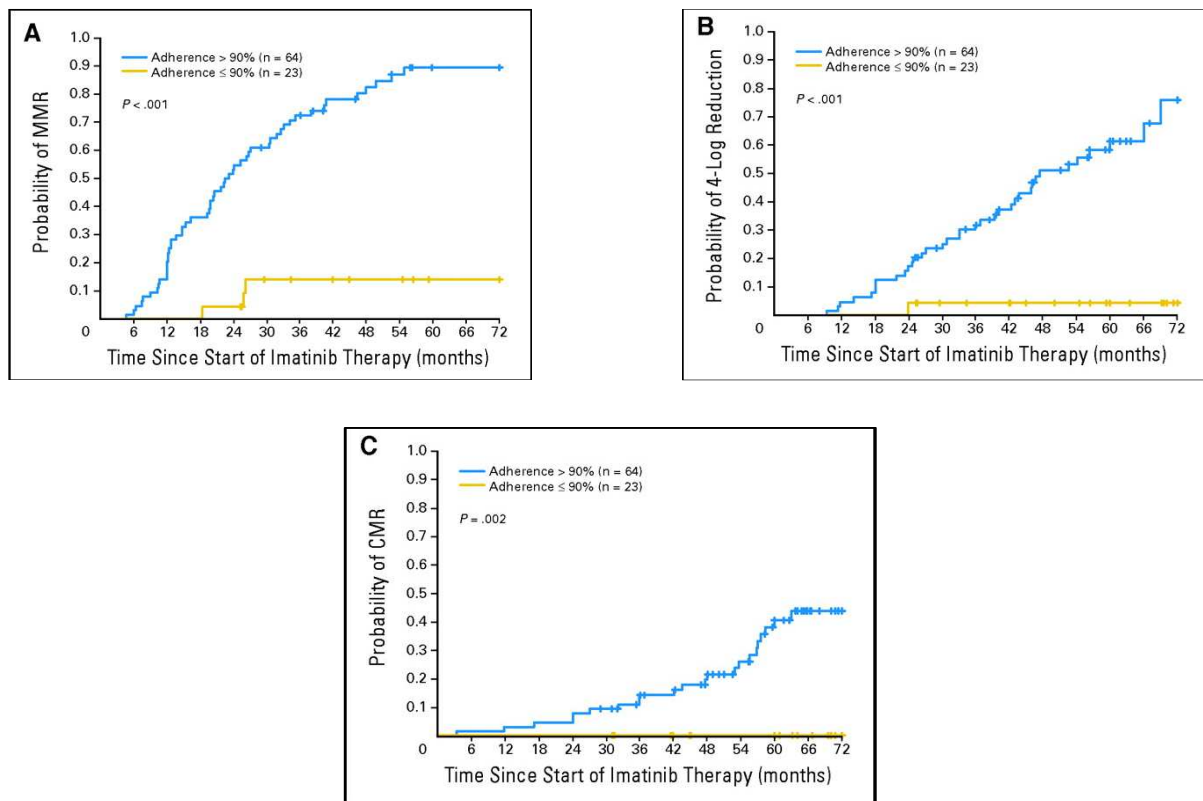
Therapieontrouw kan onderverdeeld worden in 2 grote groepen namelijk niet-intentionele of intentionele therapieontrouw. Niet-intentionele therapieontrouw betekent dat patiënten therapietrouw willen zijn, maar dit door allerlei omstandigheden niet kunnen. Vergeetachtigheid en het niet begrijpen van de gebruiksinstructies zijn mogelijke factoren die aan de oorzaak kunnen liggen van niet-intentionele therapieontrouw. Bij intentionele therapieontrouw gaat het over patiënten die bewust hun behandeling niet of niet correct innemen. Het kan zijn dat deze patiënten de behandeling niet willen volgen omdat ze het nut er niet van inzien, schrik hebben van de bijwerkingen of zich helemaal niet ziek voelen (49). Volgens een studie uitgevoerd door Eliasson en collega's is bij een imatinib behandeling is de meest voorkomende oorzaak van niet-intentionele therapieontrouw en intentionele therapieontrouw respectievelijk vergeetachtigheid en het optreden van bijwerkingen (50).

1.3.1 Studies omtrent therapietrouw en het effect op de respons

Een aantal studies onderzochten de invloed van therapietrouw op het effect van imatinib bij CML patiënten zoals de Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes (ADAGIO) studie. De auteurs constateerden dat 33.3% van de patiënten de medicatie (imatinib) niet innam zoals voorgeschreven. De patiënten met een suboptimale respons hadden een hoger percentage niet ingenomen imatinib in vergelijking met patiënten met een goede respons (Figuur 1.7) (10, 51). In een gelijkaardige studie concludeerden Marin en collega's dat de therapietrouw varieerde tussen de 22.6% en de 103.8% met 97.6% als mediaan. De therapietrouw was lager dan 90% in 26.4% van de patiënten waarvan bij 12 (14%) lager dan 80%. Ook deze studie bevestigde dat het bekomen van een moleculaire respons afhankelijk is van de mate van therapietrouw (Figuur 1.8) (3).

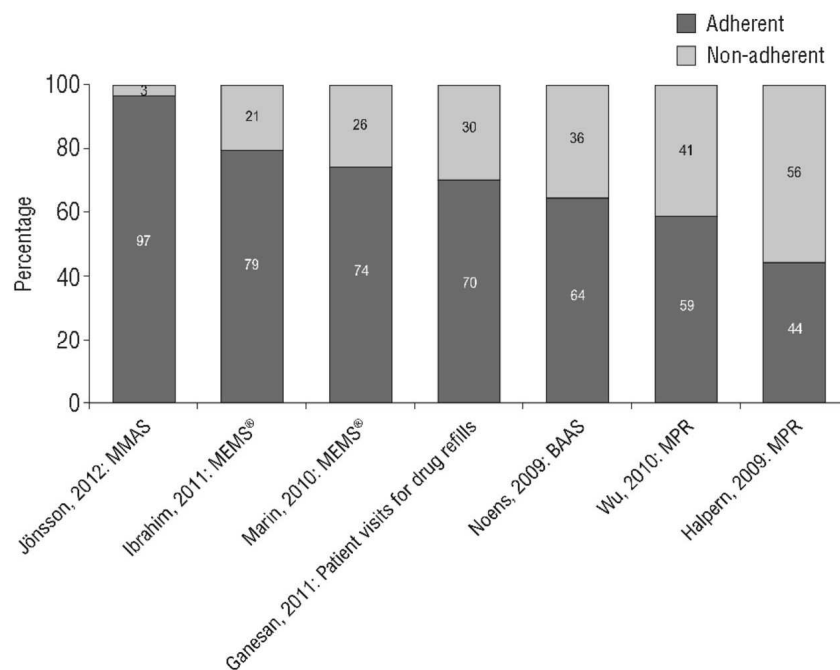


Figuur 1.7: patiënten met een suboptimale respons hebben gemiddeld een hoger percentage niet ingenomen imatinib (10).



Figuur 1.8: Patiënten met een adherentie hoger dan 90% hebben een hogere waarschijnlijkheid op het bekomen van (A) Majeure Moleculaire Respons (MMR), (B) 4-log reductie en (C) Compleet Moleculaire Respons (CMR) dan patiënten met een adherentie lager dan 90% (3).

Figuur 1.9 is het resultaat van een systematisch literatuur onderzoek dat in 2014 werd uitgevoerd door Noens en collega's. Medication Event Monitoring Systems (MEMS), Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive medication (BAAS) en Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) zijn de gebruikte meetmethoden in de verschillende studies. BAAS en MMAS (Bijlage 2) zijn voorbeelden van vragenlijsten die worden afgenomen bij de patiënt. MEMS is een systeem dat kan gebruikt worden bij het elektronisch monitoren. Het percentage van de studiepopulatie dat therapieontrouw was bij de imatinib behandeling varieerde van 3- 56% in de verschillende studies (10).



Figuur 1.9: De lichtgrijze kleur geeft het percentage weer van de patiënten die therapieontrouw waren in de verschillende studies (10).

1.3.2 Methoden om de therapietrouw te meten

Therapietrouw kan op verschillende manieren nagegaan worden. Aan elke methode zijn er zowel voor- als nadelen verbonden. De methoden kunnen onderverdeeld worden in indirecte en directe metingen (49).

1.3.2.1 De indirecte methoden

Een eerste methode is een zeer eenvoudige en goedkope methode. Door gebruik te maken van vragenlijsten of de patiënt een dagboek te laten bijhouden kan de therapietrouw gemeten worden. De bekomen therapietrouw is vaak niet gelijk aan de reële omdat de patiënten gemakkelijk de resultaten naar hun hand kunnen zetten (17).

Een tweede indirecte methode is het tellen van pillen. Telkens de patiënt op bezoek gaat bij de arts of apotheker, toont hij zijn overgebleven medicatie. Door het tellen van die pillen krijgt de arts/apotheker een idee van de gemiste dosissen. Net als de eerste methode kan deze ook een vertekend beeld geven van de therapietrouw. De patiënt weet dat hij gecontroleerd wordt en zal daarom zijn gedrag gaan aanpassen. Dit wordt het Hawthorne effect genoemd. Het is mogelijk dat de patiënt net voor het bezoek de overgebleven pillen weggooit om zo de gemiste dosissen te verdoezelen (17).

De therapietrouw kan ook berekend worden op basis van de aflevergegevens van de apotheek. Dit maakt het mogelijk om de therapietrouw te bepalen in een grote populatie gedurende een lange periode. Het Hawthorne effect heeft hier geen invloed op de resultaten want, de patiënt weet niet dat de afhaalgegevens zullen geëvalueerd worden. Hierbij kan de therapietrouw berekend worden door een aantal verschillende formules. De Medication Possession Ratio (MPR) wordt het meest gebruikt in retrospectieve studies (10, 17).

De meest betrouwbare methode op dit moment blijkt het elektronisch monitoren. Er wordt een chip in de dop van het flesje met medicatie geplaatst, die elk tijdstip van het openen van de verpakking registreert (vb. MEMS). Deze dure methode zegt niets over de effectieve inname. De patiënt kan de verpakking immers gewoon openen zonder een tablet eruit te nemen (3, 17).

1.3.2.2 De directe methoden

Een directe methode om therapietrouw te bepalen is het meten van de bloed- of urineconcentratie van het geneesmiddel of andere parameters. Dit kan evenwel leiden tot 'witte jas' – therapietrouw. Als het tijdstip van consultatie nadert zal de therapieontrouwe patiënt zijn medicatie correct innemen waardoor de metingen een goede therapietrouw weergeven (3, 49)

2. OBJECTIEVEN

Het toenemende aantal orale behandelingen bij hematologische oncologische aandoeningen verschuift de verantwoordelijkheid voor het correct innemen van zijn medicatie naar de patiënt. Uit de literatuur blijkt dat therapietrouw zeer belangrijk is voor het bekomen van een goede respons. Evenwel blijkt uit studies dat de therapietrouw voor orale antitumorale middelen soms onvoldoende is (3, 21, 51).

In een eerste fase van deze masterthesis zal via een literatuurstudie de beïnvloedende factoren op de therapietrouw bij een behandeling met orale antitumorale geneesmiddelen en in het bijzonder imatinib bestudeerd worden en specifiek gezocht worden naar de invloed van patiënteducatie. Tevens zal er ook onderzocht worden hoe in de literatuur de therapietrouw van dasatinib en nilotinib beschreven wordt. Om in de toekomst patiënten met hematologische aandoeningen die behandeld worden met orale antitumorale therapie beter te informeren over hun behandeling zullen informatiebrochures worden opgesteld die kunnen gebruikt worden bij uitgifte begeleiding. Hiertoe zullen voor deze thesis patiëntinformatiebrochures opgesteld worden voor de TKI's (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, ibrutinib en idelalisib) en de IMID's (thalidomide, lenalidomide en pomalidomide).

In een tweede fase zal via een retrospectieve studie de therapietrouw onderzocht worden bij patiënten die behandeld worden in het Universitair Ziekenhuis (UZ) Gent voor CML met een 2^{de} generatie TKI namelijk dasatinib of nilotinib.

3. METHODEN

3.1 LITERATUURONDERZOEK

In eerste instantie zal via een literatuurstudie de beïnvloedende factoren op de therapietrouw van een TKI behandeling onderzocht worden. Vervolgens zal er gefocust worden op therapietrouw voor 2 specifieke moleculen, dasatinib en nilotinib, gebruikt bij CML. De methode is gebaseerd op enkele elementen van sectie 3 van Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols (52). De databanken PubMed, Web Of Science en Google Scholar worden gebruikt om te zoeken naar Engels- en Nederlandstalige wetenschappelijke artikels gepubliceerd sinds 01/01/2000. De volgende zoektermen worden in alle databanken alleen of in combinatie ingegeven:

- Voor de factoren die de therapietrouw bij behandeling met een tyrosine kinase inhibitor beïnvloeden: improve, interventions, adherence, non-adherence, compliance, tyrosine kinase inhibitor, TKI.
- Voor de therapietrouw bij dasatinib of nilotinib: adherence, non-adherence, compliance, dasatinib, nilotinib, TKI, tyrosine kinase inhibitor.

In PubMed werd er gezocht door gebruik te maken van Medical Subjects Headings (MeSH) termen. Volgende MeSH werden alleen of in combinatie ingegeven:

- Voor de factoren die de therapietrouw bij behandeling met een tyrosine kinase inhibitor beïnvloeden: 'Patient Compliance/statistics and numerical data' AND 'Protein- Kinase Inhibitor' AND 'Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive' (AND 'patient education as topic').
- Voor de therapietrouw bij dasatinib of nilotinib: 'Medication Adherence' AND 'Dasatinib' AND 'Nilotinib'

Naast het ingeven van zoektermen en MeSH termen in de databanken werd er ook gebruik gemaakt van de snowballing techniek om wetenschappelijke artikels te vinden. Bij deze techniek wordt er gezocht naar nieuwe wetenschappelijke artikels door de literatuurlijst van de reeds gevonden artikels te bestuderen (53).

Om ingesloten te worden in het literatuuronderzoek moeten de gevonden hits voldoen aan een aantal criteria (Tabel 3.1 en Tabel 3.2).

Tabel 3.1: : In- en exclusiecriteria bij het literatuuronderzoek naar de factoren die de therapietrouw van een behandeling met TKI beïnvloeden.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
CML patiënten	Patiënten met een gastrointestinale stromale tumor
Behandeling met een TKI	
Onderzoek naar beïnvloedende factoren op therapietrouw	

Tabel 3.2: In- en exclusiecriteria bij het literatuuronderzoek naar de therapietrouw bij nilotinib en dasatinib

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
CML patiënten	
Behandeld met dasatinib of nilotinib	Behandeld met imatinib
Tweedelijnsbehandeling	
Onderzoek naar adherence of compliance	

3.2 OPMAAK VAN PATIËNTINFORMATIEBROCHURES

Patiëntinformatiebrochures worden voor de TKI's (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, ibrutinib en idelalisib) en de IMID's (thalidomide, lenalidomide en pomalidomide) opgesteld. Hiervoor zal gebruik gemaakt worden van het sjabloon dat reeds opgemaakt werd door een ziekenhuisapotheker voor de behandeling van niercelcarcinoom met TKI's en goedgekeurd werd door de dienst medische oncologie (54). Wetenschappelijke artikels werden opgezocht via PubMed, Web of Science en Google Scholar. In een eerste fase werd informatie omtrent indicatie en werkingsmechanisme, verloop van de behandeling, dosering, toediening, bewaarinstructies, wat te doen bij een gemiste dosis, bijwerkingen, aanpak van bijwerkingen en interacties van de medicatie opgezocht via PubMed, wetenschappelijke bijsluiters en wetenschappelijke documentatie en patiëntenfolders van de firma's. De

kostprijs kon bekomen worden via het apotheekprogramma Klinisch Logistiek ApotheekPakket (KLAP).

3.3 BEREKENEN VAN DE THERAPIETROUW

De therapietrouw bij CML patiënten in behandeling met een 2^{de} generatie TKI werd retrospectief berekend voor een periode van 1/1/2013 tot 1/3/2016. Hiervoor werd toestemming gevraagd aan het Ethisch Comité. Tot de patiëntenpopulatie behoren alle UZ Gent CML patiënten die tussen 1/1/2013 en 1/3/2016 behandeld werden of in behandeling waren met nilotinib en dasatinib.

Via KLAP werd per patiënt in de periode van 1/1/2013 en 1/3/2016 het aantal afgeleverde tabletten voor nilotinib en dasatinib opgezocht. In het Elektronisch PatiëntenDossier (EPD) werd per patiënt informatie verzameld over de dosering, doseringsaanpassingen, eventuele therapieonderbrekingen en/of ziekenhuisopnames.

Om de therapietrouw te bepalen wordt gebruik gemaakt van de MPR methode (Vergelijking 3.1). De teller geeft het aantal dagen weer waarvoor medicatie is afgeleverd. Door het aantal afgeleverde tabletten gedurende het interval te delen door het aantal tabletten dat de patiënt per dag moet innemen, wordt de teller bekomen. Vb. 3752 tabletten aan 4 per dag voorziet de patiënt van 938 dagen therapie. De noemer geeft het interval weer waarin de medicatie zou moeten opgebruikt worden en wordt bekomen door de datum van het laatste voorschrift te verminderen met de datum van het eerste voorschrift in de studieperiode. Bv 25/01/2016 verminderd met 10/01/2013 levert een interval op van 1110 dagen waarin de afgeleverde medicatie zou opgebruikt zijn. De therapietrouw van deze patiënt is 85% (55).

$$\text{therapietrouw}(\%) = \frac{\text{Aantal dagen waarvoor medicatie is afgeleverd}}{\text{interval waarin die medicatie zou moeten opgebruikt worden}} * 100$$

Vergelijking 3.1: Berekening van de therapietrouw volgens de MPR-methode (55).

Er is geen consensus over de grenzen voor een goede therapietrouw. Sommige studies besloten dat een therapietrouw tussen 80 en 120% nog aanvaardbaar is voor een goede respons. In deze studie wordt naar analogie met de studie uitgevoerd door Marin en collega's, de grenzen 90 en 110% vastgelegd (3, 9).

Vervolgens werd er van elke therapietrouwcategorie, namelijk $MPR < 90\%$, therapietrouw en $MPR > 110\%$, random één patiënt gekozen. De MPR werd bepaald per afleverperiode om een beeld te krijgen van de evolutie in therapietrouw en de intra-individuele variabiliteit. De afleverperiode wordt gedefinieerd als de periode tussen 2 aflevermomenten. De MPR waarden werden voor de 3 patiënten grafisch weergegeven.

Ook het verschil in therapietrouw tussen de prevalentie en incidentie gebruikers werd onderzocht. Prevalente gebruikers werden reeds voor de studieperiode behandeld met een tweede generatie TKI (nilotinib of dasatinib), incidentie gebruikers zijn pas gestart met deze behandeling in de studieperiode.

De nodige berekeningen worden uitgevoerd in Excel. Om de resultaten te evalueren wordt gebruik gemaakt van het statistisch computerprogramma, SPSS versie 23.0. Met de Shapiro Wilk test wordt nagegaan of de gegevens normaal verdeeld zijn (56). Indien dit het geval is, wordt het gemiddelde en standaarddeviatie weergegeven. Indien niet normaal verdeeld dan wordt de mediaan van de resultaten berekend.

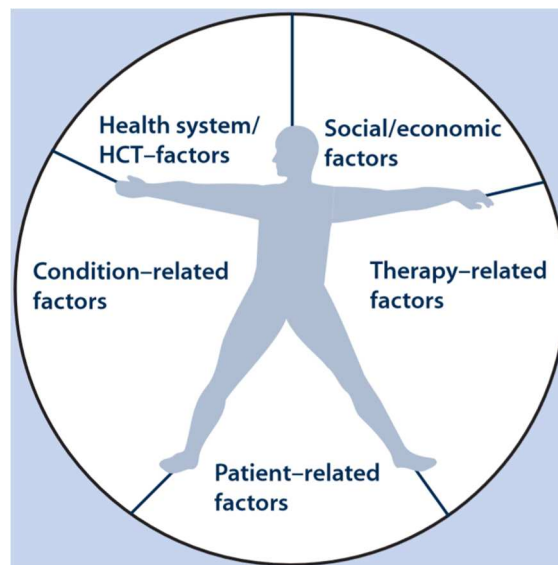
4. RESULTATEN

4.1 LITERATUURONDERZOEK

4.1.1 Literatuuronderzoek naar factoren die de therapietrouw beïnvloeden

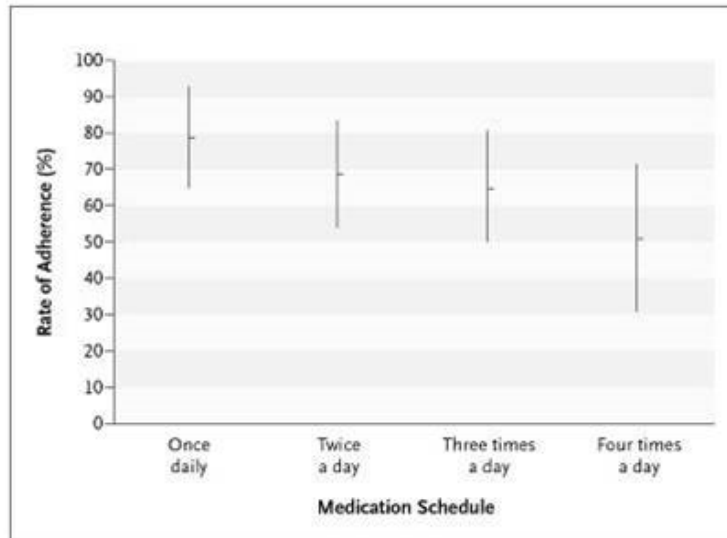
4.1.1.1 Oorzaken van therapieontrouw bij behandeling met imatinib

Voorafgaand aan het literatuuronderzoek werd gezocht naar een algemeen model voor de beïnvloedende factoren. Volgens de world health organisation kunnen de oorzaken onderverdeeld worden in 5 klassen: therapie gerelateerde factoren; sociaaleconomische factoren; patiënt gerelateerde factoren; ziekte gerelateerde factoren en factoren gerelateerd aan de zorgverlener (Figuur 4.1).



Figuur 4.1: De 5 mogelijke oorzaken van therapieontrouw (5).

Tot de therapie gerelateerde groep behoort onder andere de complexiteit en duur van de behandeling. De complexiteit neemt toe naarmate meerdere geneesmiddelen moeten gecombineerd worden (polyfarmacie), maar ook bij een stijgende doseringsfrequentie (Figuur 4.2). Sommige inname vereisten, zoals nuchtere inname, maken de therapie niet eenvoudiger voor de patiënt. Bv, nilotinib moet strikt nuchter om de 12 uur ingenomen worden, dus ofwel 2 uur voor of 1 uur na de maaltijd (9, 40, 57-59).



Figuur 4.2: De grafiek geeft de gemiddelde therapietrouw \pm 1 SD weer bij verschillende innamefrequenties (9).

Sommige mensen zijn therapieontrouw omdat ze het nut niet van hun behandeling of het risico dat gepaard gaat met de ziekte niet inzien. Anderen zijn bang voor mogelijke bijwerkingen. Deze factoren maken deel uit van de patiënt gerelateerde oorzaken (5).

Tot de ziekte gerelateerde factoren behoren de ernst van de ziektesymptomen, de ernst van de ziekte, de werkzaamheid van de behandeling en co-morbiditeit. De patiënt kan bijkomend last hebben van onder andere een depressie of een alcohol verslaving, wat de therapietrouw niet ten goede komt (5).

Het is belangrijk dat de patiënt een goede relatie heeft met de zorgverleners. Vertrouwen hebben in de zorgverlener is hierbij zeer belangrijk. Daarnaast moet de zorgverlener voldoende kwaliteitsvolle informatie verlenen aan de patiënt (57).

Tot de sociaaleconomische oorzaken behoren de leeftijd, het geslacht, de graad van scholing, de financiële situatie, medische kosten, het al dan niet gesteund worden... Indien de patiënt het financieel moeilijk heeft, zal het beperkt budget eerder gespendeerd worden aan voeding dan aan geneesmiddelen (60). De therapietrouw is beter bij patiënten die gehuwd of samenwonend zijn. De steun die zij krijgen bevordert hun therapietrouw (5, 58).

Een aantal van de publicaties die resteren na het toepassen van de in- en exclusiecriteria op de gevonden hits, wordt hieronder beschreven. Er wordt weergegeven

welk van de algemene factoren ook een invloed hebben op de therapietrouw bij behandeling met een TKI (50, 51).

Noens et al. onderzocht in een systematische review de therapietrouw bij patiënten die behandeld werden met BCR-ABL inhibitoren. Acht van de ingesloten studies onderzochten ook de factoren die therapietrouw beïnvloedden (Tabel 4.1). Er bleek eensgezindheid te zijn over de volgende factoren: bijwerkingen, dosis, duur van de ziekte, duur van de behandeling, gekregen educatie over de ziekte en de relatie met de zorgverlener (10).

Tabel 4.1: Beïnvloedende factoren voor de therapietrouw bij patiënten in behandeling met een TKI (10).

Factoren waarover er eensgezindheid is	Factoren waarvoor geen consensus is
Bijwerkingen	Leeftijd
Dosis	Geslacht
Duur van de ziekte	Ernst van de ziekte
Duur van de behandeling	Comorbiditeiten
Gekregen educatie over de ziekte	Doseerschema
De relatie met zorgverlener	Comedicatie

Marin et al. besloot dat de therapietrouw bij een imatinib behandeling significant lager is bij jongere mensen. De groep patiënten met een therapietrouw lager dan 90% is jonger (43.8 jaar) in vergelijking met de groep patiënten met een therapietrouw groter dan 90% (51.8 jaar). Dit in tegenstelling met de ADAGIO studie waar een hogere leeftijd gepaard ging met een slechtere therapietrouw. Tevens toonde Marin en collega's aan dat patiënten met veel bijwerkingen en/of een onverklaarbare stijging van het BCR-ABL niveau een lagere therapietrouw hadden (3, 51).

Eenzijds bleek uit onderzoek verricht in 2007 door Darkow et al. dat vrouwen een significant lagere MPR waarde hebben dan mannen en dat er een omgekeerd verband bestaat tussen de MPR waarde en het aantal in te nemen geneesmiddelen. Anderzijds toonde Noens et al. aan dat een lagere therapietrouw gezien wordt bij mannen en dat de therapietrouw stijgt bij een toenemend aantal geneesmiddelen. In 2015 bevestigde een cross-sectioneel onderzoek bij Indische CML patiënten dat 53.3% van de patiënten die comediatie moeten innemen therapietrouw is in tegenstelling tot 78.8% van de patiënten die geen comediatie

inneemt. Verder concludeerde Darkow et al. dat de therapietrouw lager is bij een hogere startdosis en hoge complexiteit van de kanker (51, 61) (62).

In 2015 toonde Kapoor et al. aan dat depressie en een laag inkomen een duidelijke invloed hebben op de therapietrouw. In totaal bleken 43.5% van de depressieve patiënten therapietrouw in vergelijking met 84.4% niet depressieve patiënten (62). Volgens de ADAGIO studie zijn o.a. langere duur van de ziekte en behandeling, alleen wonen, meer chronische zorg nodig hebben en hogere levenskwaliteit gerelateerd aan een slechtere therapietrouw. Anderzijds wordt een goede therapietrouw geassocieerd met een hogere graad van educatie, meer kennis over de ziekte... (51) De resultaten van het onderzoek uitgevoerd door Efficace et al. in 2012 geven weer dat het krijgen van steun, de tevredenheid over de gekregen informatie en het innemen van comedicatie gerelateerd zijn aan een goede therapietrouw (63). De samenvattende tabel kan geraadpleegd worden in Bijlage 3.

4.1.1.2 Interventies om therapietrouw te bevorderen

Zoals er een tal oorzaken zijn voor therapieontrouw, zijn de interventies om de therapietrouw te verbeteren ook heel talrijk. In dit onderdeel van de literatuurstudie zal de focus vooral liggen op patiënteducatie. Niet alle therapieontrouwe patiënten worden op dezelfde manier geholpen. Het is belangrijk om voor iedereen een individueel actieplan op te stellen (64).

Een aantal methoden kunnen de patiënt helpen herinneren aan het innemen van zijn medicatie. De patiënt kan het innamemoment associëren met een routine zoals het slapengaan of het tanden poetsen. Er kan gebruik gemaakt worden van pillendoosjes en elektronische tools als geheugensteuntje (57). Een voorbeeld van zo'n elektronische tool is Real Time Medication Monitoring en is bestudeerd door M. Vervloet. Deze 'slimme' pillendoos geeft weer wanneer het niet is geopend op vooraf ingestelde tijdstippen. Wanneer de patiënt medicatie vergeten innemen is, wordt automatisch een herinneringsberichtje gestuurd (65). Real Time Medication Monitoring heeft ook zijn effect op lange termijn bewezen. In eerder onderzoek was al aangetoond dat het gebruik van elektronische herinneringen zoals het verzenden van een automatische SMS een positief effect had op de therapietrouw op korte termijn. Doordat de patiënt elke dag op alle innamemomenten een herinneringsbericht kreeg, werd dit een routine die na een tijdje genegeerd werd (66).

Het opstellen van een medicatieschema helpt de patiënt het overzicht te behouden en maakt de therapie “minder complex”. Het is belangrijk om het medicatieschema zo simpel mogelijk te houden en te evalueren of bepaalde “overbodige” geneesmiddelen geëlimineerd kunnen worden. Om het aantal innames per dag te reduceren kan gebruik gemaakt worden van langwerkende preparaten. Een goede band met vertrouwen tussen zorgverlener en patiënt draagt in belangrijke mate bij tot therapietrouw (57).

De therapietrouw kan bevorderd worden door de patiënt te informeren. Het is belangrijk dat informatie zowel mondeling als schriftelijk wordt meegegeven aan de patiënt en aan een familielid of vriend (57). De mondelinge educatie wordt beter niet gedaan wanneer de patiënt net de diagnose heeft gekregen. De patiënt is er op dat moment niet met zijn gedachten bij en zou heel wat informatie niet opnemen. De informatieoverdracht wordt beter gecapteerd indien de informatie ook schriftelijk wordt meegegeven (67).

De Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) ontwikkelde een tool om zorgverleners bij te staan in de educatie van patiënten in behandeling met orale antitumorale geneesmiddelen. Tabel 4.2 geeft de zaken weer die tijdens de patiënteducatie vermeld dienen te worden. Deze tool is in verschillende talen gratis te raadplegen. Het tweede en derde deel staan in het teken van de patiënteducatie. Het omvat een aantal algemene en geneesmiddelspecifieke onderwerpen (68).

Tabel 4.2: Te vermelden onderwerpen bij patiënteducatie bij orale antitumorale geneesmiddelen (17, 57, 67, 68).

Indicatie en werkingsmechanisme
Verloop van de behandeling
Inname- en bewaarinstructies, dosering, wat moet er moet gedaan worden bij een gemiste dosis
Bijwerkingen en aanpak
Contactgegevens van zorgverleners
Interacties met geneesmiddelen, voeding en kruiden
Kostprijs

Moon et al. bestudeerde het effect van een counselingprogramma op de therapietrouw bij patiënten in behandeling met imatinib. In het programma werd informatie gegeven over de ziekte, bijwerkingen, interacties en belang van een optimale dosering. De overall compliance was $87.8 \pm 6\%$ in de interventie groep ten opzichte van $65.5 \pm 16.1\%$ in de controle groep (69).

Ook een studie uitgevoerd door Kekale et al. in 2016 onderzocht de impact van een gemixte interventie. Hieruit bleek dat 29 van de 35 patiënten de informatiebrochures nuttig vonden (70). In de ADAGIO studie werd aan zorgverleners gevraagd om de werkzaamheid, haalbaarheid en kosten van 13 interventies om therapietrouw te verbeteren een score te geven. Patiënteducatie behoorde tot de groep met de hoogste score (51).

4.1.2 Literatuuronderzoek naar therapietrouw bij CML patiënten in tweede lijn behandeld met dasatinib of nilotinib.

Na het toepassen van de in- en exclusiecriteria op de gevonden hits in de databanken, bleven nog 5 publicaties over waarvan 4 artikels en 1 abstract (71-75).

Drie studies kwamen tot het besluit dat de therapietrouw bij patiënten met dasatinib beter is met nilotinib in tweedelijsbehandeling (71, 73, 75). Yood et al. concludeerde in 2012 dat dasatinib patiënten 2 keer meer kans hadden op goede therapietrouw ten opzichte van nilotinib patiënten (75). Een studie gepubliceerd in 2012 door Trivedi en collega's vond dat een groter deel (75%) van de patiënten behandeld met dasatinib in tweede lijn therapietrouw waren in vergelijking met 47 % van de nilotinib arm (73). De derde studie uit 2014 besloot dat de gemiddelde therapietrouw significant hoger was bij patiënten met een tweedelijsbehandeling met dasatinib (88.2%) dan met nilotinib (84.4%). Voor 72.2% van de dasatinib groep bleek de MPR > 85% ten opzichte van 63.3% in de nilotinib arm (71). De 3 studies maakten gebruik van de MPR methode om de therapietrouw te berekenen. De vooraf bepaalde grens was 85%, dus een MPR groter dan 85% kwam overeen met een hoge therapietrouw.

Anderzijds bleek de therapietrouw in 2 studies voordeliger voor de nilotinibarm (72, 74). In 2010 deden Wu en collega's onderzoek naar het verschil in aantal consultaties, medische kosten en therapietrouw tussen een dasatinib of nilotinib behandeling. Deze studie maakte

gebruik van de Proportion of Days Covered (PDC) om de therapietrouw te berekenen. De PDC was 13% ($p < 0.009$) hoger bij nilotinib patiënten.

Bij de tweede studie uitgevoerd door Guerin et al. in 2012. werd zowel gebruik gemaakt van de MPR als de PDC. Bij de dasatinib gebruikers was de gemiddelde MPR (74%) lager dan bij nilotinib patiënten (80%). Beide studies concludeerden dat de adherence beter was bij nilotinib patiënten (74%).

4.2 PATIËNTINFORMATIEBROCHURES

Er werden in totaal 10 patiëntinformatiebrochures opgesteld waarbij volgende onderverdeling werd gehanteerd (zie Bijlage 4):

- Hoe werkt het ?
- Hoe verloopt de behandeling ?
- Adviezen bij de inname ?
- Bijwerkingen ?
- Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding
- Interacties met geneesmiddelen en voedingsmiddelen
- Kostprijs

Uit wetenschappelijke bijsluiter, geneesmiddelinformatiebronnen (UpToDate, Farmacotherapeutisch kompas), literatuur en firmadocumentatie werd specifieke en praktische informatie geëxtraheerd.

Bij de opmaak van de patiëntinformatiebrochures is bewust gekozen voor weinig tekst en korte boodschappen. De brochures bevatten zowel een algemene inhoudstabel als een inhoudstabel voor de bijwerkingen waardoor ze zeer gebruiksvriendelijk zijn en het de patiënt mogelijk maken om snel tot de gewenste informatie te komen. In het onderdeel van de bijwerkingen wordt er met kleuren gewerkt. De groene tekst leert de patiënt om te gaan met de eventuele bijwerkingen. De rode tekst vertelt de patiënt wat hij best niet doet indien hij/zij last heeft van een bijwerking. Alle getallen worden in cijfers weergegeven en symbolen worden gebruikt om het meer visueel te maken. Het is de bedoeling dat deze patiëntinformatiebrochures uniform zijn met reeds opgestelde brochures binnen het UZ Gent. De lay-out alsook sommige onderdelen werden overgenomen uit de patiëntinformatiebrochures voor orale TKI's bij niercelcarcinoom (54).

4.2.1 Interacties met geneesmiddelen en voeding

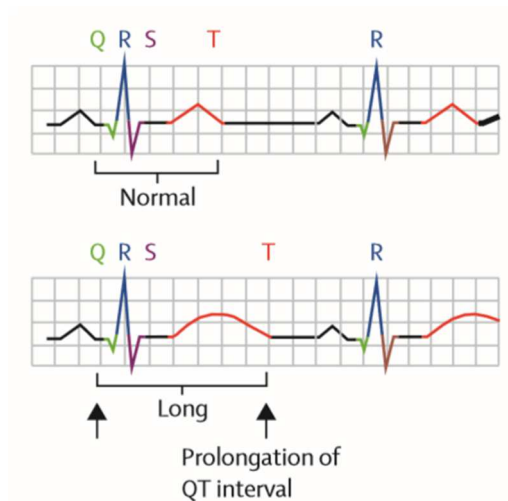
Interacties kunnen enerzijds leiden tot milde of ernstige bijwerkingen, of tot een verminderd therapeutisch effect (76). De 3 klinisch meest significante interacties van de TKI's (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, idelalisib en ibrutinib) worden uitgebreid besproken (1, 77).

Het CYP3A4 is een zeer belangrijk enzym in het metabolisme imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, idelalisib en ibrutinib. Indien één van deze TKI's concomitant gebruikt wordt met een CYP3A4 inhibitor of inductor dan zal de concentratie van de TKI respectievelijk toenemen of afnemen. Bijvoorbeeld bij gelijktijdige behandeling met dasatinib en rifampicine, een CYP 3A4 inductor, daalt de plasmaconcentratie van dasatinib met 80%. Gelijktijdig gebruik is niet aangeraden. Wanneer het innemen van een alternatief niet mogelijk is, moeten er dosisaanpassingen gebeuren (1, 78).

Een aantal TKI's zoals dasatinib komen in een zuur milieu overwegend in geïoniseerde toestand voor waardoor het bij lage zuurtegraad veel gemakkelijker oplost. Gelijktijdige behandeling met dasatinib en maagzuur neutraliserende geneesmiddelen (protonpompinhibitoren, histamine 2 antagonisten en antacida) resulteert in een lagere biologische beschikbaarheid van dasatinib en moet dus vermeden worden. Indien de maagzuur neutraliserende geneesmiddelen niet vermeden kunnen worden, moet het interval tussen beiden innames minstens 2 uur bedragen (1).

Sommige TKI's zoals nilotinib en bosutinib verlengen het QT interval (Figuur 4.3) (79). Het QT interval kan nog meer verlengd worden bij concomitant gebruik met CYP3A4 inhibitoren of andere QT verlengende geneesmiddelen (domperidone, amiodaron, disopyramide, procaïnamide, kinidine en sotalol) (80). Een verlengd QT interval kan leiden tot Torsade de Pointes wat levensbedreigend kan zijn. Tot de risicogroep behoren patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis, congenitaal lange QT verlenging of een elektrolyetstoornis (hypokaliëmie of hypomagnesiëmie) (81). Gelijktijdig gebruik van nilotinib of bosutinib met andere QT verlengende geneesmiddelen moet bijgevolg met voorzichtigheid gebeuren (1).

Indien van toepassing worden deze interacties ook besproken in de patiëntinformatiebrochures. Op deze manier wordt de patiënt ook bewust gemaakt over het belang om alle geneesmiddelen die ingenomen worden te vermelden en geen nieuwe medicatie te starten zonder overleg met de arts / apotheker.



Figuur 4.3: weergave van het normale en verlengde QT interval (1).

4.2.2 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen worden opgenomen in de patiëntinformatiebrochure. Voor elke bijwerking wordt advies gegeven over hoe kan gehandeld worden om de symptomen te bestrijden of te verlichten en wat beter kan vermeden worden.

Kekale et al. voerde in 2015 een onderzoek uit omtrent de bijwerkingen die CML patiënten gedurende hun behandeling met een TKI ervaren. De studiepopulatie bestond uit 86 CML patiënten in de chronische fase. De meest voorkomende bijwerkingen gerangschikt van hoogste naar laagste frequentie waren spierpijn en spierkrampen; zwelling van handen, voeten en benen; moeheid en diarree en braken (82).

Thalidomide is gekend omwille van zijn teratogene toxiciteit. Ook bij lenalidomide en pomalidomide werd teratogeniciteit aangetoond door middel van dierproeven. Het is dus uiterst belangrijk dat deze brochures de patiënt hierover informeren. Er wordt vermeld dat er bij vruchtbare vrouwen om de 4 weken beginnend bij de start van de behandeling tot 4 weken erna een zwangerschapstest wordt afgenomen. Vervolgens moet er gebruikt gemaakt worden

van contraceptiva gedurende 4 weken voor tot en met 4 weken na de behandeling. Ook mannelijke patiënten moeten een condoom gebruiken gedurende de behandeling tot en met 1 week erna omdat sperma sporen kan bevatten van de IMID (39).

4.3 RETROSPECTIEF ONDERZOEK NAAR THERAPIETROUW VOOR NILOTINIB EN DASATINIB BIJ PATIENTEN MET CML IN HET UZ GENT

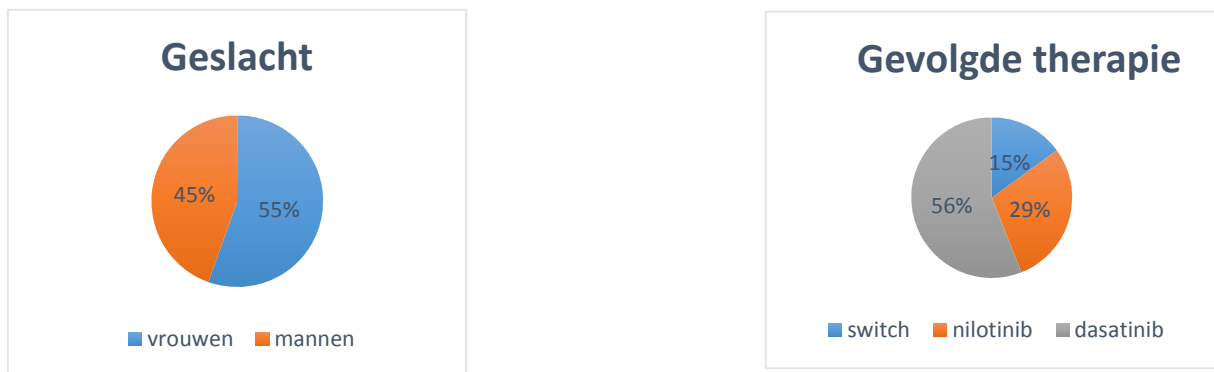
4.3.1 Demografische patiëntengegevens

In de studieperiode van 1/1/2013 en 29/2/2016 werden 46 CML patiënten behandeld met nilotinib of dasatinib. In totaal werden er 5 patiënten niet verder opgenomen in de studie: 2 omwille van een te korte behandelingsduur en 3 omdat ze behandeld werden voor acute lymfatische leukemie. De demografische gegevens voor de 41 patiënten worden grafisch weergegeven in Figuur 4.4 en Figuur 4.5 . De patiëntenpopulatie bestaat uit 23 (56%) vrouwen en 18 (44%) mannen. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers aan het begin van de studie was 52.5 (± 15.3) jaar. De behandelingsduur varieert van 24 tot 1164 dagen, waarbij de mediaan 551 dagen bedraagt. Vijfentachtig procent van de studiepoulatie werd met 1 geneesmiddel behandeld.

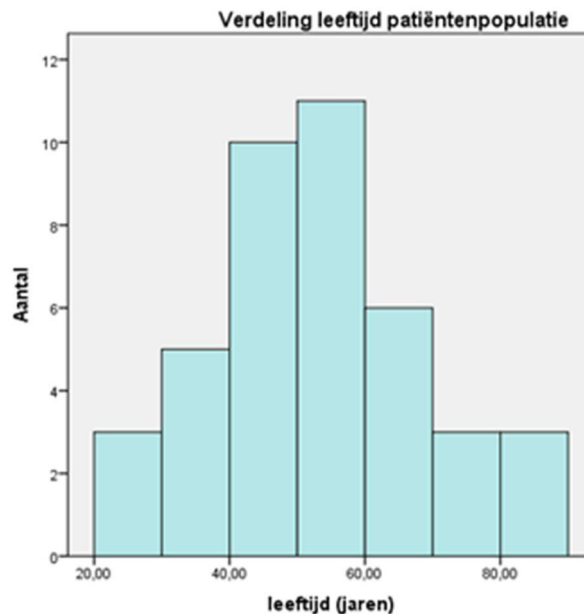
In totaal werden 23 (56%) patiënten in de studieperiode behandeld met dasatinib, 8 daarvan in eerste lijn, 14 in tweedelijns en 1 in derde lijn. Dertien patiënten werden eerst behandeld met imatinib. Bij één patiënt was de reden van overschakeling onvoldoende therapietrouw, bij 8 het niet bekomen van het gewenste effect en bij 4 het optreden van intolerantie zoals rash, thrombo- en leucopenie. Één patiënt nam vanaf diagnose deel aan een klinische studie met bosutinib maar, door een gestoorde leverset werd er overgeschakeld op dasatinib. Één patiënt werd na imatinib opgenomen in een klinische studie met bosutinib. Wegens intolerantie werd er opnieuw overgeschakeld naar dasatinib.

Van de 13 (29%) patiënten op nilotinib werden er 6 behandeld in eerste lijn, 6 in tweede lijn en 1 in derde lijn. Zes patiënten werden eerst behandeld met imatinib. Bij 2 was de reden van overschakeling het ontwikkelen van een allergie, bij 3 het niet verkrijgen van gewenst effect en bij 1 iemand het optreden van spierkrampen. Één persoon moest overschakelen van imatinib naar dasatinib en vervolgens naar nilotinib door steeds wederkerende van pancytopenie.

Zes (15%) patiënten veranderden tijdens de studieperiode naar de andere tweede generatie TKI omwille van het optreden van bijwerkingen zoals pleuravocht; een gebrekkige therapietrouw of het niet bekomen van het gewenste effect (Figuur 4.4). Vier van de 6 schakelden over van nilotinib naar dasatinib, 1 van dasatinib naar nilotinib en 1 van dasatinib naar nilotinib en terug naar dasatinib. Rekening houdende met deze veranderingen van therapie tijdens de studieperiode zijn de 41 patiënten samen goed voor 48 behandelingsperioden.



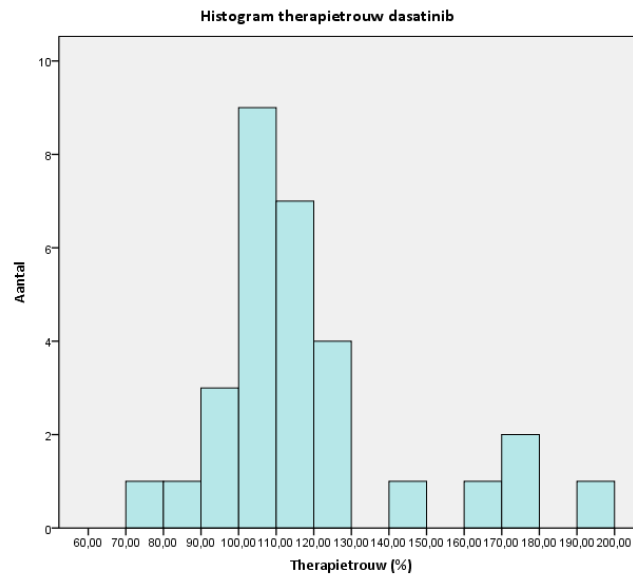
Figuur 4.4: De procentuele verdeling van het geslacht (links), en de therapie (rechts)



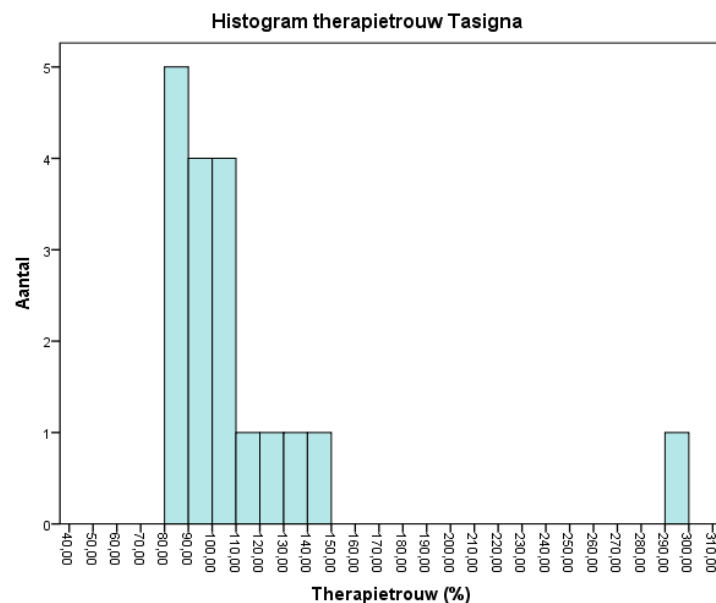
Figuur 4.5: Leeftijdsverdeling van de patiëntenpopulatie.

4.3.2 Therapietrouw

Voor elk van de 48 behandelingsperioden werd de therapietrouw berekend volgens de MPR methode. De resultaten zijn samengevat in Tabel 4.3. Voor dasatinib varieert de MPR tussen 71 en 190% met een mediaan van 112% (Figuur 4.6). Voor de behandelingsperioden met nilotinib liggen de MPR waarden tussen 83 en 295% met een mediaan van 101% (Figuur 4.7).



Figuur 4.6: De frequentieverdeling van de MPR bij de dasatinib behandelingsperioden.

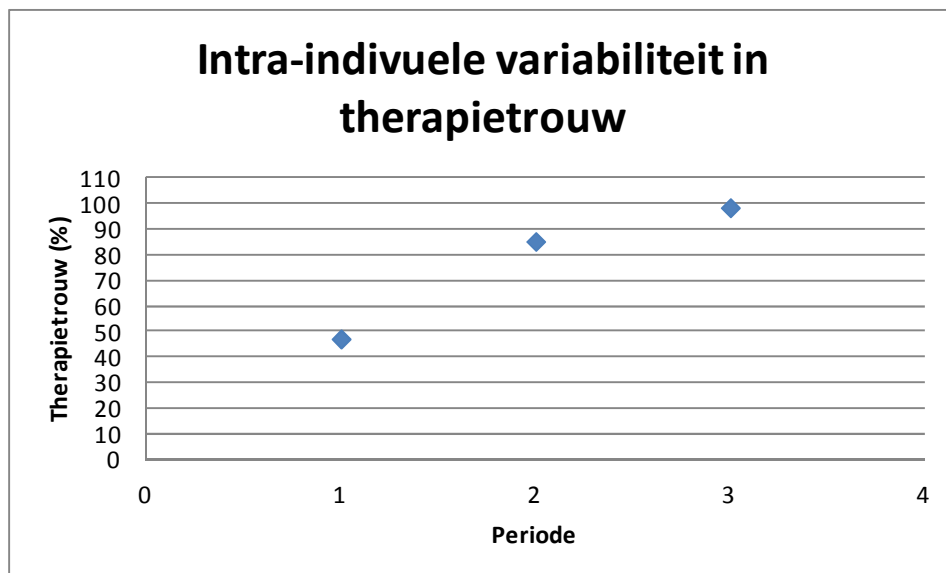


Figuur 4.7: De frequentieverdeling van de MPR bij de nilotinib behandelingsperioden.

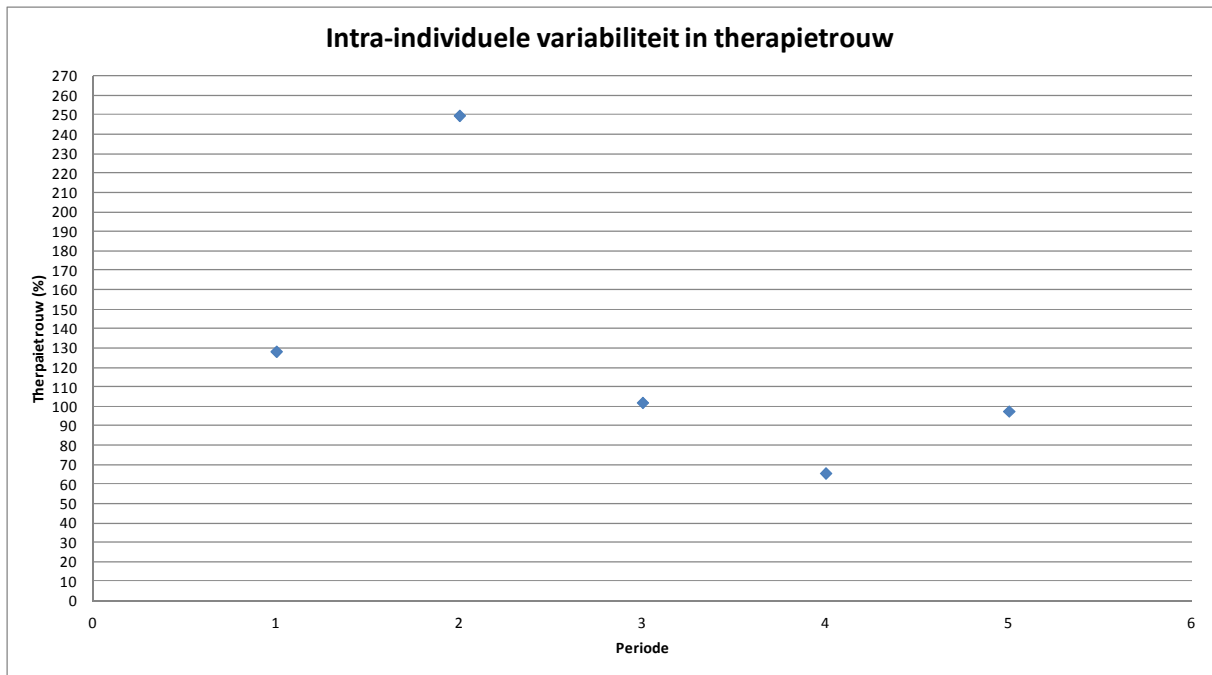
Tabel 4.3: Samenvatting resultaten retrospectieve studie rond therapietrouw bij CML patiënten

	Nilotinib	Dasatinib	Totaal
Aantal behandelingen	18 (37.5%)	30 (62.5%)	48
Mediaan therapietrouw	101%	112%	/
Aantal MPR < 90%	5 (27.8%)	2 (6.7%)	7 (14.6%)
Aantal MPR > 110%	5 (27.8%)	16 (53.3%)	21 (43.8%)
Aantal therapietrouw	8 (44.4%)	12 (40.0%)	20 (41.6%)

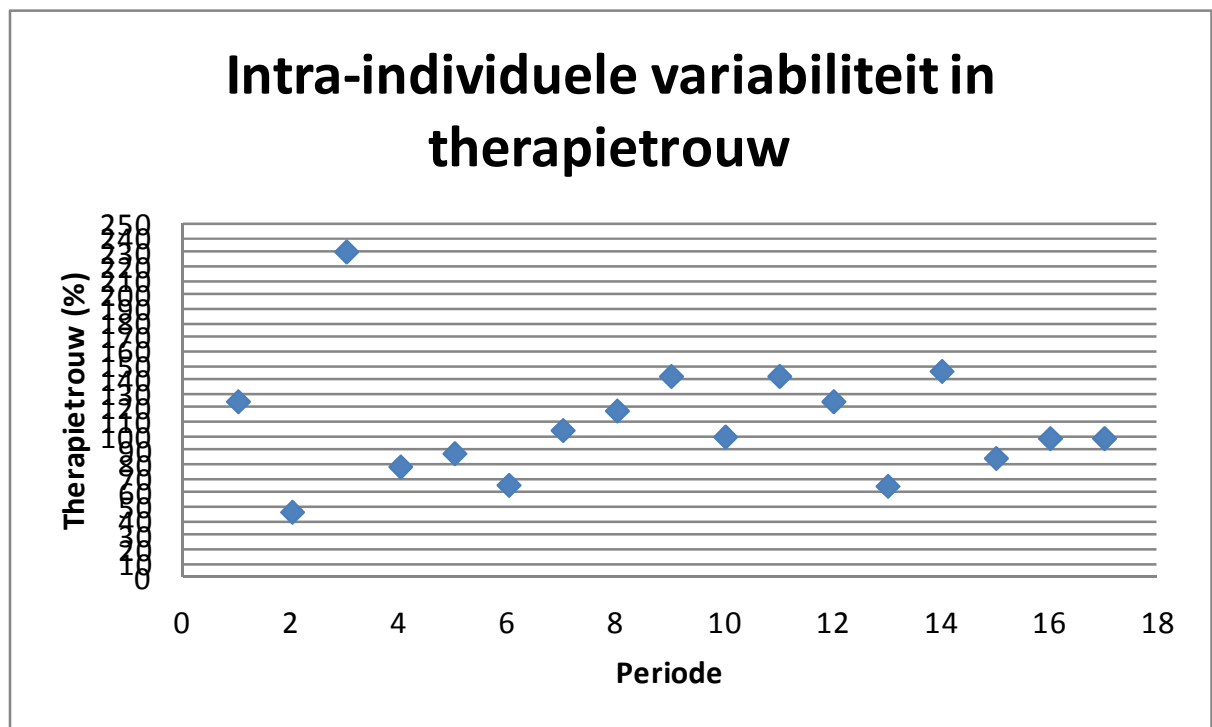
Naast de MPR berekening voor de gehele behandelingsperiode wordt voor 3 patiënten ook de berekening uitgevoerd per afhaalperiode. Dit geeft een beeld van de evolutie in therapietrouw en intra-individuele variabiliteit. Voor telkens één patiënt uit elke therapietrouwcategorie worden de afhaalperioden en het bezit van medicatie in detail bekeken, Dit wordt weergegeven voor MPR < 90% (Figuur 4.8); MPR > 110% (Figuur 4.9) en therapietrouw (Figuur 4.10). In Figuur 4.8 en Figuur 4.9 ligt respectievelijk 33% en 40% van de berekende MPR waarden binnen de grenzen. Dit betekent dat de patiënt waarschijnlijk perioden van therapietrouw gekend heeft. Figuur 4.10 geeft weer dat de patiënt in 76 % van de afhaalperioden therapieontrouw kan geweest zijn.



Figuur 4.8: De MPR berekend voor een patiënt (MPR < 90%) in behandeling met dasatinib per afhaalperiode.



Figuur 4.9: De MPR berekend voor een patiënt (MPR > 110%) in behandeling met dasatinib per afhaalperiode.



Figuur 4.10: De MPR berekend voor een patiënt (therapietrouw) in behandeling met dasatinib per afhaalperiode.

4.3.3 Therapietrouw bij prevalentie en incidentie gebruikers.

Noens et al. toonde in 2009 aan dat een langer durende imatinib behandeling gerelateerd is met een slechte therapietrouw. Er wordt gekeken of deze factor ook relevant is in deze studie (51).

De patiëntenpopulatie van 41 patiënten kan opgedeeld worden in prevalentie en incidentie gebruikers. De prevalentie groep bevat 16 patiënten, de incidentie groep 22 en 3 zijn zowel prevalent als incident gebruiker. Deze patiënten stonden al op een behandeling van voor de studie en zijn tijdens de studie veranderd. De gemiddelde leeftijd van de prevalentie en incidentie patiënten is respectievelijk 51.2 (± 16.8) en 54.4 (± 15.2) jaar. De prevalentie groep bestaat uit (9) 56% mannen en de incidentie uit (7) 32%. Drie incidentie patiënten hebben zowel een nilotinib als een dasatinib behandeling gehad, waarvan 1 van dasatinib overgeschakeld is op nilotinib en terug naar dasatinib. Van de 48 behandelingsperioden zijn er 19 die al gestart zijn voor de studie en 29 gedurende de studie. De MPR waarden in de prevalentie groep schommelden tussen de 83 en 190% met als mediaan 102%. In de incidentie groep zijn de waarden gelegen tussen de 71 en 295% met als mediaan 113% (Tabel 4.4).

Tabel 4.4: Samenvatting resultaten therapietrouw bij prevalentie en incidentie behandelingen.

	Prevalent	Incident	Totaal
Aantal behandelingen	19 (39.6%)	29 (60.4%)	48
Mediaan	102%	113%	/
MPR < 90%	3 (15.8%)	4 (13.8%)	7
MPR > 110%	5 (26.3%)	16 (55.2%)	21
Therapietrouw	11 (57.9%)	9 (31.0%)	20

5. DISCUSSIE

5.1 LITERATUURONDERZOEK

Het is belangrijk om in PubMed niet alleen op basis van MeSH termen te zoeken. Recent gepubliceerde artikels zijn meestal nog niet gekoppeld aan MeSH termen waardoor ze nooit bij de zoekresultaten zouden verschijnen (83). Het aantal databanken die gebruikt werden in dit onderzoek waren echter eerder beperkt. Zo was er geen toegang tot de Embase en de Cochrane Library.

Het aantal gevonden studies over factoren en interventies die therapietrouw beïnvloeden bleek vrij omvangrijk (Bijlage 3). Uit literatuuronderzoek blijkt dat therapieontrouw veelal het gevolg is van een combinatie aan factoren. Het weinig krijgen van steun, bijwerkingen en duur van de behandeling zijn een aantal factoren gerelateerd aan therapieontrouw bij patiënten met een imatinib behandeling. Studies spreken elkaar tegen over de invloed van leeftijd, geslacht... op de therapietrouw bij imatinib patiënten. Ook het bevorderen van therapietrouw kan aangepakt worden op verschillende niveaus. In hoeverre patiënteducatie de therapietrouw bij imatinib behandeling beïnvloedt is nog niet voldoende bestudeerd. Algemeen staat de patiënt centraal en het duiden op de eigen verantwoordelijkheid is essentieel (zogenaamde 'patient empowerment'). Hierbij is educatie van de patiënt belangrijk en naast de mondelinge informatieoverdracht is het een noodzaak om de gegeven informatie overzichtelijk en in korte verwoordingen ook schriftelijk ter beschikking te stellen zodat de patiënt, ook deze die minder graag leest, bij twijfel of bij hogere behoefte aan informatie hier steeds op kan terugvallen (21).

5.2 PATIËNTINFORMATIEBROCHURES

Bij aanvang van de diagnose wordt in het UZ Gent aan elke patiënt een map meegegeven waarin allerlei documentatie, zoals visiteplanning en contactgegevens, kan geklasseerd worden. Het is de bedoeling dat de brochures in de toekomst in deze map worden geïntegreerd. Op de brochure staan geen contactgegevens vermeld omdat deze terug te vinden zijn in een ander onderdeel van de map. In deze korte periode was het niet mogelijk om definitieve brochures te ontwikkelen daar ze nog gevalideerd moeten worden door de hematologen en de oncologische verpleegkundigen.

De patiëntinformatiebrochures zullen na goedkeuring meegegeven worden met de patiënt bij afhaling van de medicatie. Ze kunnen ook als leidraad gebruikt worden door de apotheker om bepaalde essentiële informatie (bv. Dosering, nuchter in te nemen medicatie, belangrijke bijwerkingen...) te herhalen bij eerste uitgiftebegeleiding. Ook bij een herhaalde uitgifte kan het nuttig zijn om na te vragen of bepaalde bijwerkingen zijn opgetreden en of intussen nieuwe medicatie werd gestart. In de toekomst kan het mogelijk effect van deze informatiebrochures geëvalueerd worden in een nieuwe studie omtrent tevredenheid en therapietrouw.

5.3 THERAPIETROUW VOOR TWEEDE GENERATIE TKI'S BIJ CML-PATIËNTEN

Voor het berekenen van de therapietrouw in de studie in het UZ Gent werd uit de verschillende meetmethoden de MPR methode gekozen. Zoals bij elke methode gaat dit gepaard met voor- en nadelen. Bij elke methode die uitgaat van de hoeveelheid afgeleverde medicatie zoals MPR, speelt het Hawthorn effect geen rol, aangezien de patiënt niet weet dat hij/zij gecontroleerd wordt. Maar het kan een vertekend beeld geven. Dergelijke methode vertelt nog niets over de werkelijk correct ingenomen hoeveelheid medicatie. De patiënt kan perfect op tijd zijn medicatie afhalen, maar dit is geen garantie dat deze ook correct ingenomen wordt (17).

De MPR waarde kan groter worden dan 100% aangezien de patiënt ook meer medicatie kan innemen dan voorgeschreven, maar kan de medicatie ook opsparen en een reserve aanleggen om zeker niet zonder te vallen. De arts kan ook meer medicatie voorschrijven dan nodig en de patiënt komt bijgevolg plichtsgetrouw na iedere visite zijn medicatie afhalen zonder aandacht te schenken aan de hoeveelheid medicatie die hij nog in zijn bezit heeft en die eventueel reeds vervallen is. Aan de uitschieters voor overgebruik hangt ook een prijskaartje. Bepaalde patiënten hadden, rekening houdend met de doseringschema's uit het patiëntendossier, in de loop van hun behandeling een overschot van 759 capsules Tasigna 200 mg (x 35,67€ = 27073,53€), 439 capsules Tasigna 150 mg (x 24,8 € = 10887 €), 233 tabletten Sprycel 50 mg (x 68,78 € = 16025,74 €).

Afhankelijk van het soort medicatie kunnen de grenzen voor therapietrouw aangepast worden, algemeen geldt een goede therapietrouw als de MPR tussen de 80 en 120% gelegen is. Indien de waarde onder de 80% ligt dan wijst dit op een onvoldoende inname van de voorgeschreven medicatie. Stijgt de therapietrouw boven de 120% dan neemt de patiënt

meer medicatie in dan geadviseerd. Voor ernstige aandoeningen zoals HIV worden de grenzen nauwer namelijk gezet 95 en 105%. In deze studie worden de grenzen 90 en 110% gehanteerd naar analogie met de studie uitgevoerd door Marin en collega's. Buiten deze grenzen wordt namelijk het verschil in therapierespons duidelijk (3, 9).

De therapietrouw werd berekend voor alle CML patiënten die in behandeling waren of behandeld werden met dasatinib of nilotinib tussen 1/1/2013 en 1/3/2016 in het UZ Gent. Omwille van de complexiteit en het laag aantal patiënten werd geen onderscheid gemaakt tussen een eerste-, tweede- of derdelijnsbehandeling of de fase van de ziekte zoals chronische fase, acceleratie fase of blastencrisis.

In de studie uitgevoerd in deze thesis werd bewust gekozen voor de tweede generatie TKI's. Imatinib is de enige TKI die ook in de openbare officina apotheken kan afgeleverd worden. Patiënten behandeld met imatinib konden niet opgenomen worden in de studie omdat deze medicatie niet routinematig door ziekenhuisapotheken ambulant mag afgeleverd worden. Bijgevolg ontbreken de aflevergegevens voor deze patiënten in het apotheekstelsel van het UZ Gent. Ook de therapietrouw voor de derde generatie TKI's werd niet bestudeerd omdat ponatinib maar sinds 1/3/2016 terugbetaald is, dit valt net na het einde van de studieperiode, en er nog geen patiënten in behandeling waren met bosutinib (84).

Als uit de retrospectieve studie kan geconcludeerd worden dat een patiënt therapietrouw is dan betekent dit niet noodzakelijk dat de patiënt over heel de studieperiode altijd zijn/haar medicatie correct heeft ingenomen. Voor de drie onderzochte casussen kan aangetoond worden dat een patiënt zowel perioden kent met goede als met een slechte therapietrouw. Deze resultaten moeten voorzichtig geanalyseerd worden, want er wordt geen rekening gehouden met het eventueel opbouwen van reserves. Indien een episode met een MPR < 90% volgt op een met een MPR > 110% dan zou er kunnen geconcludeerd worden dat er een periode van ondergebruik volgt op een periode van overgebruik. Het kan ook zijn dat de patiënt in de eerste episode een reserve opbouwt die eerst en vooral opgebruikt wordt in de tweede. Hierdoor wordt de therapietrouw door middel van de MPR onderschat.

In deze studie bleek de therapietrouw in de dasatinib groep beter in vergelijking met de nilotinib groep. Het resultaat stemt overeen met de 3 studies in het literatuuronderzoek die concludeerden dat de therapietrouw in de dasatinib groep beter is dan in de nilotinib

groep. Er moet wel rekening gehouden worden met het feit dat de 3 studies in het literatuuronderzoek betrekking hebben tot nilotinib en dasatinib in tweede lijn. In dit retrospectief onderzoek werden ook CML patiënten ingesloten die dasatinib en nilotinib in eerste of derde lijn innamen.

De therapietrouw in de incidente groep bleek minder goed dan in de prevalentie groep. Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat de TKI behandeling reeds routinematiger en bijgevolg regelmatiger wordt beleefd in de prevalentie groep en dat de incidente patiënten nog naar een evenwicht op zoek zijn voor de inplanning in het dagelijks leven. In de ADAGIO studie wordt er geconcludeerd dat onder meer de duur van de behandeling de therapietrouw negatief beïnvloedt (51).

Er moet voorzichtig omgegaan worden met het vergelijken van de therapietrouw binnen 2 groepen (dasatinib/ nilotinib en incidente en prevalentie gebruikers). De patiënten in beide groepen zijn niet gematcht aan elkaar. Dit betekent dat de leeftijd of geslacht niet gelijk verdeeld is over de 2 groepen. Deze factoren kunnen een invloed hebben op de resultaten.

6. CONCLUSIES

Een nadeel aan de shift van intraveneuze cytotoxische naar orale doelgerichte antitumorale medicatie is de therapietrouw. De mate van therapietrouw heeft een invloed op de respons van de therapie (3, 11).

Uit de literatuurstudie is gebleken dat een slechte therapietrouw tal van oorzaken kan hebben die intra- en interindividueel kunnen verschillen. Daarnaast zijn meerdere interventies mogelijk om therapietrouw te verbeteren. Patiënteducatie die de patiënt informeert omtrent werking, behandeling, toediening, bijwerkingen, zwangerschap, interacties en kostprijs op een mondelinge als schriftelijke manier is er één van.

Over het verschil in therapietrouw tussen dasatinib en nilotinib bestaat geen consensus. De ene groep studies toont aan dat de therapietrouw bij tweedelijsbehandeling met dasatinib beter is dan tweedelijsbehandeling nilotinib, de andere groep zegt net het tegenovergestelde. Meer onderzoek is dus zeker vereist.

Retrospectief onderzoek naar de therapietrouw bij CML behandeld met tweede generatie TKI (nilotinib en dasatinib) in het UZ Gent toonde aan dat er bij nilotinib en dasatinib respectievelijk 8 en 12 behandelingsperioden de MPR waarde tussen de 90 en 110% ligt. In totaal is er bij 14.6% van de behandelingsperioden te weinig medicatie afgeleverd en bij 43.8% te veel.

Wanneer voor de eerste keer een oraal antitumoraal geneesmiddel voorgeschreven wordt, krijgt de patiënt door de arts mondeling informatie over de belangrijkste zaken. In de toekomst zal deze informatie ondersteund worden door eerste uitgifte begeleiding in de apotheek met behulp van een brochure die op elk moment kan geraadpleegd worden in de meegegeven map. Een bijkomende taak van de ziekenhuisapotheker zou tevens kunnen zijn het bevragen naar de resterende hoeveelheid medicatie die de patiënt nog in zijn bezit heeft om zo de maatschappelijke kost te beperken.

7. LITERATUURLIJST

1. van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, Jansman FG. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):e315-26.
2. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004.
3. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2381-8.
4. Bunn HF, Aster JC. *Pathophysiology of Blood Disorders: Mcgraw-hill*; 2010.
5. Sabaté E, Organization WH. *Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action: World Health Organization*; 2003.
6. Tamasciaricci I, Ramanarayanan J. Targeted treatment of chronic myeloid leukemia: role of imatinib. *Onco Targets Ther.* 2009;2:63-71.
7. Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2015;100(12):1495-507.
8. Trela E, Glowacki S, Blasiak J. Therapy of chronic myeloid leukemia: twilight of the imatinib era? *ISRN Oncol.* 2014;2014:596483.
9. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.
10. Noens L, Hensen M, Kucmin-Bemelmans I, Lofgren C, Gilloteau I, Vrijens B. Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. *Haematologica.* 2014;99(3):437-47.
11. Bedell CH. A changing paradigm for cancer treatment: the advent of new oral chemotherapy agents. *Clin J Oncol Nurs.* 2003;7(6 Suppl):5-9.
12. Gotink KJ, Verheul HM. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis.* 2010;13(1):1-14.
13. [Available from: <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-proteinekinaseremmers>.
14. [Available from: www.bcfi.be
15. Bartlett JB, Dredge K, Dalglish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(4):314-22.
16. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315(3):971-9.
17. Foulon V, Schoffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg.* 2011;66(2):85-96.
18. Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(9 Suppl 5):S4-7.
19. [Available from: www.bcfi.be.
20. Findlay M, von Minckwitz G, Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol.* 2008;19(2):212-22.
21. Melanie Coleman RN B. Patient empowerment in the management of chronic myeloid leukemia. *Clinical journal of oncology nursing.* 2014;18(2):E12.
22. Choi JS, Mahadik BP, Harley BA. Engineering the hematopoietic stem cell niche: *Frontiers in biomaterial science. Biotechnol J.* 2015;10(10):1529-45.
23. [Available from: <http://www.hematologienederland.nl>

24. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S141-7.
25. Jabbour E, Cortes JE, Ghanem H, O'Brien S, Kantarjian HM. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(1):99-110.
26. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J. The role of hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S177-86.
27. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-84.
28. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006;108(6):1809-20.
29. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2007;357(3):258-65.
30. Bansal A, Radich J. Is cure for chronic myeloid leukemia possible in the tyrosine kinase inhibitors era? *Curr Opin Hematol.* 2016;23(2):115-20.
31. [Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/p/ponatinib>.
32. [Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/b/bosutinib>.
33. [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf.
34. [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf.
35. [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf.
36. Jabbour E. Chronic myeloid leukemia: First-line drug of choice. *Am J Hematol.* 2016;91(1):59-66.
37. Kluin-Nelemans JC, Tanasale-Huisman EA. *Hematologie: Bohn Stafleu van Loghum;* 2013.
38. Falchi L, Baron JM, Orlikowski CA, Ferrajoli A. BCR Signaling Inhibitors: an Overview of Toxicities Associated with Ibrutinib and Idelalisib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016011.
39. [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
40. [Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/n/nilotinib>.
41. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(6):507-16.
42. Rollig C, Knop S, Bornhauser M. Multiple myeloma. *Lancet.* 2015;385(9983):2197-208.
43. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci.* 2011;122(1):1-6.

44. [14/5/2016]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR - Product Information/human/000823/WC500037050.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf).
45. [Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/p/pomalidomide>].
46. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705.
47. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. *Compliance in health care*: Johns Hopkins University Press; 1979.
48. Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *British journal of clinical pharmacology*. 2007;63(4):383-4.
49. [Available from: <http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/therapietrouw-2/#niet-intentionele-en-intentionele-therapieontrouw>].
50. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res*. 2011;35(5):626-30.
51. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113(22):5401-11.
52. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;349:g7647.
53. Wohlin C, editor *Guidelines for snowballing in systematic literature studies and a replication in software engineering*. Proceedings of the 18th International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering; 2014: ACM.
54. Clottens N. IMPLEMENTATIE VAN EEN MULTIDISCIPLINAIR TEAM IN HET UZ GENT VOOR PATIENTEN ONDER ORALE ANTITUMORALE THERAPIE Gent: Universiteit Gent; 2011-2012.
55. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006;15(8):565-74; discussion 75-7.
56. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2012;10(2):486-9.
57. McCue DA, Lohr LK, Pick AM. Improving adherence to oral cancer therapy in clinical practice. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;34(5):481-94.
58. Schneider SM, Hess K, Gosselin T, editors. *Interventions to promote adherence with oral agents*. Seminars in oncology nursing; 2011: Elsevier.
59. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-310.
60. Mathes T, Antoine S-L, Pieper D, Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: a systematic review. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(1):102-8.
61. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(6):481-96.

62. Kapoor J, Agrawal N, Ahmed R, Sharma SK, Gupta A, Bhurani D. Factors influencing adherence to imatinib in Indian chronic myeloid leukemia patients: a cross-sectional study. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):e2015013.
63. Efficace F, Baccarani M, Rosti G, Cottone F, Castagnetti F, Breccia M, et al. Investigating factors associated with adherence behaviour in patients with chronic myeloid leukemia: an observational patient-centered outcome study. *British journal of cancer*. 2012;107(6):904-9.
64. Boyle D, Bubalo J. Enhancing patient adherence to improve outcomes with oral chemotherapy. *US Pharm*. 2007;32(10):1-8.
65. Vervloet M. Have you taken your medication yet? The effectiveness of electronic reminders= Heeft u uw medicijnen al ingenomen? De effectiviteit van elektronische herinneringen. 2013.
66. Vervloet M, Linn AJ, van Weert JC, De Bakker DH, Bouvy ML, Van Dijk L. The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: a systematic review of the literature. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2012;19(5):696-704.
67. Moore S. Facilitating oral chemotherapy treatment and compliance through patient/family-focused education. *Cancer nursing*. 2007;30(2):112-22.
68. Kav S, Schulmeister L, Nirenberg A, Barber L, Johnson J, Rittenberg C. Development of the MASCC Teaching Tool for Patients Receiving Oral Agents for Cancer. *Support Care Cancer*. 2010;18(5):583-90.
69. Moon JH, Sohn SK, Kim SN, Park SY, Yoon SS, Kim IH, et al. Patient counseling program to improve the compliance to imatinib in chronic myeloid leukemia patients. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2012;29(2):1179-85.
70. Kekale M, Soderlund T, Koskenvesa P, Talvensaari K, Airaksinen M. Impact of tailored patient education on adherence of patients with chronic myeloid leukaemia to tyrosine kinase inhibitors: a randomized multicentre intervention study. *J Adv Nurs*. 2016.
71. Trivedi D, Landsman-Blumberg P, Darkow T, Smith D, McMorrow D, Mullins CD. Adherence and persistence among chronic myeloid leukemia patients during second-line tyrosine kinase inhibitor treatment. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2014;20(10):1006-15.
72. Guerin A, Chen L, Wu EQ, Ponce de Leon D, Griffin JD. A retrospective analysis of therapy adherence in imatinib resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia receiving nilotinib or dasatinib in a real-world setting. *Current medical research and opinion*. 2012;28(7):1155-62.
73. Trivedi D, Amin S, Zhu L, Joo S, Kawabata H, Darkow T, et al., editors. Adherence and persistence to second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2012.
74. Wu EQ, Guerin A, Yu AP, Bollu VK, Guo A, Griffin JD. Retrospective real-world comparison of medical visits, costs, and adherence between nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Current medical research and opinion*. 2010;26(12):2861-9.
75. Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, Hirji I, Hamdan M, Davis C. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Current medical research and opinion*. 2012;28(2):213-9.
76. Base H. Commentaren Medicatiebewaking. Houten2015-2016. 1510 p.

77. Segal EM, Flood MR, Mancini RS, Whiteman RT, Friedt GA, Kramer AR, et al. Oral chemotherapy food and drug interactions: a comprehensive review of the literature. *Journal of Oncology Practice*. 2014;10(4):e255-e68.
78. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75-87.
79. [Available from: www.crediblemeds.org.
80. [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf.
81. [Available from: <https://delphicare.apb.be>.
82. Kekale M, Peltoniemi M, Airaksinen M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on per oral tyrosine kinase inhibitor treatment. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1733-40.
83. [Available from: <https://www.ntvg.nl/medisch-zoeken/2.1.1>.
84. [Available from: www.riziv.be.
85. Jönsson S, Olsson B, Söderberg J, Wadenvik H. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia—a single-center observational study. *Annals of hematology*. 2012;91(5):679-85.
86. [Available from: www.uptodate.com.
87. [Available from: www.farmacotherapeutischkompas.nl.
88. [Available from: <http://www.apotheek.nl/klachten-ziektes>.

BIJLAGE 1 : INTERNATIONALISATION @ HOME

Challenges and Opportunities of Paediatric Medicines- Prof. J. Breitkreutz

Er is nood aan meer onderzoek omtrent geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik. Er moet rekening gehouden worden met het feit dat kinderen geen kleine volwassenen zijn. Een aantal parameters wijzigen doorheen de levensjaren. Deze parameters wijzigen niet lineair en niet per se in eenzelfde richting. Een voorbeeld hiervan is de vetmassa. Dit daalt in functie van de leeftijd. Een ander voorbeeld zijn de leverenzymen. Sommige enzymen hebben een hogere activiteit op jongere leeftijd, andere een lagere. Het gevolg is dat de farmacokinetiek en farmacodynamiek van het geneesmiddel verschillend is voor kinderen en volwassenen. Verder moeten de gebruikte cosolventen veilig zijn voor kinderen. Ethanol, propyleenglycol zijn twee cosolventen die volledig veilig zijn voor volwassenen, maar bij kinderen toxische bijwerkingen veroorzaken.

Op dit moment is er te weinig evidence-based informatie over de geschiktheid van formulaties. Een studie uitgevoerd aan de Heinrich Heine universiteit in Düsseldorf toont aan dat mini-tabletten veel beter geschikt zijn dan siroop bij kinderen. Er zijn ook een aantal veelbelovende nieuwe doseringsvormen voor kinderen op de markt zoals orodispergeerbare films. Onderzoek blijft nodig om voor kinderen veilige en doeltreffende geneesmiddelen te kunnen garanderen.

The Pharmacist is a key stakeholder in measuring and managing patients' adherence to medications- Prof. B. Vrijens

Of de therapie aanslaat of niet wordt mede bepaald door de adherentie. Slechte adherentie leidt tot het falen van de behandeling waardoor de ziekte alleen maar verergert en de behandeling steeds complexer wordt. De apotheker speelt een grote rol in het bekomen van een goede adherentie bij de patiënt. Het gedrag van de patiënt kan wijzigen door hem bewust te maken van zijn/haar slechte therapietrouw.

Medicatie adherentie kan onderverdeeld worden in 3 takken: de initiatie, de implementatie en de persistentie. Wanneer een patiënt een behandeling toegewezen krijgt, moet hij eerste starten met zijn medicatie in te nemen. Vervolgens moet hij zijn medicatie juist innemen zoals door de dokter opgelegd. Ten slotte is het een uitdaging voor de patiënt om de behandeling vol te houden.

Er bestaan een groot aantal methoden om de adherentie te meten. Er moet rekening gehouden worden met mogelijke bias zoals bij het afnemen van vragenlijsten of bij het tellen van de pillen. Therapeutic drug monitoring is een andere methode, waarbij de concentratie van het geneesmiddel in het bloed bepaald wordt. Het is een betrouwbare methode, maar meet enkel de bloedconcentratie op een moment. Elektronisch monitoren waarbij er een chip in de verpakking zit blijkt een van de beste meetmethoden.

Personen met een drugsprobleem: klant bij de apotheek en bij justitie- Onderzoeksrechter Annemie Serlippens

Om van een strafbare gedraging te kunnen spreken moet een verboden handeling gecombineerd zijn met een verboden product. In Gent lopen er 2 projecten namelijk 'Proefzorg' en De Drugbehandelingskamer. Deze 2 projecten hebben tot doel de druggebruikers samen met hulpverlening aan hun probleem te doen werken in plaats van ze onmiddellijk correctioneel te vervolgen.

De apotheker heeft een belangrijke rol in de substitutiebehandeling. Personen die methadon innemen, moeten elke dag langsgaan bij hun apotheek om er ter plaatse hun dosis methadon op te drinken. Zo wordt overgebruik en doorverkoop voorkomen.

In sommige staten in Canada is cannabis gelegaliseerd. Enerzijds is de verkoop van cannabis nu niet langer meer in handen van de criminele organisaties. Anderzijds verkopen criminele organisatie cannabis onder de vorm van allerlei producten met een te hoog THC gehalte.

BIJLAGE 2: voorbeeld van Morisky Medication Adherence Scale (MMAS). De gegeven antwoorden worden omgezet in een score die kan variëren van 0 tot 13. Een score van 11 of meer komt overeen met een goede therapietrouw (85).

Table 1 Adherence was evaluated using the nine-item MMAS

Nine-item MMAS

1. Do you sometimes forget to take medication?	Y/N ^a
2. People sometimes miss taking their medications for reasons other than forgetting. Thinking over the past 2 weeks, were there any days when you did not take your medicine?	Y/N
3. Have you ever cut back or stop taking your medication without telling your doctor, because you felt worse when you took it?	Y/N
4. When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your medicine?	Y/N
5. Did you take your medicine yesterday?	Y/N
6. Do you have a special routine or reminder system to help you take your medications?	Y/N
7. Do you sometimes stop taking your medication if it feels like your disease is under control?	Y/N
8. Taking medication everyday is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hassled about sticking to your treatment plan?	Y/N
9. How often do you have difficulty remembering to take all of your medicines?	Scale 1–5 ^b

^a Questions 1–8 are answered by yes or no (Y/N). In question 1–4, 7, 8, the answer “yes” gives 0 point and “no” gives 1 point. In questions 5–6, the answer “yes” gives 1 point and “no” 0 point

^b Question 9 is answered by “never/rarely” (5 points), “once in a while” (4 points), “sometimes” (3 points), “usually” (2 points), or “all the time” (1 point)

BIJLAGE 3 : Beïnvloedende factoren voor de therapietrouw bij patiënten in behandeling met imatinib (3, 50, 51, 61, 62).

Klasse	Factor	Studie	Soort studie	Resultaat
Sociaaleconomisch	Leeftijd	Marin et al.,2010	Prospectief	Therapietrouw lager bij lagere leeftijd
		Noens et al.,2009	Prospectief, observationeel	Therapietrouw hoger bij lagere leeftijd
	Geslacht	Darkow et al.,2007	Retrospectief	Therapietrouw lager bij vrouwen
		Noens et al.,2009		Therapietrouw hoger bij vrouwen
	Inkomen	Kapoor et al.,2015	Cross-sectioneel	Therapietrouw lager bij laag inkomen
	Steun krijgen	Noens et al.,2009	Observationeel	Therapietrouw lager bij alleen wonen
		Efficace et al.,2012		Therapietrouw hoger bij het krijgen van steun
Graad van scholing	Noens et al.,2009		Therapietrouw hoger indien hogere graad van scholing	
Therapie gerelateerd	Comedicatie	Darkow et al.,2007		Therapietrouw lager bij veel comedicaatie
		Noens et al.,2009		Therapietrouw hoger bij veel comedicaatie
		Efficace et al.,2012		Therapietrouw lager indien geen comedicaatie
		Kapoor et al.,2015		Therapietrouw hoger indien geen comedicaatie
	Dosis	Darkow et al.,2007 Noens et al.,2009		Therapietrouw lager bij hogere startdosis
	Duur van behandeling	Noens et al.,2009		Therapietrouw lager bij langere duur van behandeling
	Bijwerkingen	Marin et al.,2010		Therapietrouw lager bij meer bijwerkingen
Ziekte gerelateerd	Co morbiditeit	Kapoor et al.,2015		Therapietrouw lager bij depressie
	Ernst van de ziekte	Marin et al.,2010		Therapietrouw lager bij onverklaarbare stijging van het BCR-ABL niveau
		Darkow et al.,2007		Therapietrouw lager bij hoge complexiteit kanker
	Duur van de ziekte	Noens et al.,2009		Therapietrouw lager bij langere duur van ziekte
Patiënt gerelateerd	Levenskwaliteit en functionele status	Noens et al.,2009		Therapietrouw lager bij hoger levenskwaliteit en functionele status
Zorgverlener Zorgsysteem	Educatie	Efficace et al, 2012		Therapietrouw hoger bij hoger tevredenheid over gekregen educatie
		Noens et al, 2012		Therapietrouw hoger bij meer kennis van ziekte en therapie

BIJLAGE 4 : VOORBEELDEN VAN PATIËNTINFORMATIEBROCHURE (14, 34, 35, 54, 86-88)



UW BEHANDELING MET SPRYCEL®

ENKELE BELANGRIJKE RAADGEVINGEN



We geven u enkele handige tips om bijwerkingen te vermijden of te behandelen en vermelden wanneer u best de arts, de verpleegkundig consulent of de apotheker contacteert. Zij geven u graag meer uitleg, dus aarzel niet om hen te contacteren.

- 1. Hoe werkt Sprycel®? (p.2)*
- 2. Hoe verloopt de behandeling? (p.2)*
- 3. Adviezen bij de inname van Sprycel®? (p. 3-4)*
- 4. Bijwerkingen van Sprycel®? (p.5-14)*
- 5. Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid. (p.15)*
- 6. Geneesmiddelen en voedingsmiddelen (p.15-16)*
- 7. De kostprijs (p.16)*

1. Hoe werkt Sprycel®?

Het werkzame bestandsdeel van Sprycel® is dasatinib.

Sprycel® wordt gebruikt om een type leukemie genaamd chronische myeloïde leukemie te bestrijden.

Leukemie is een kanker van het bloed waarbij er abnormale witte bloedcellen worden gevormd. Deze gaan ongecontroleerd groeien en de goede rode bloedcellen en bloedplaatjes verdringen.

Sprycel® doodt de abnormale witte bloedcellen.

2. Hoe verloopt de behandeling ?

De duur van de behandeling wordt vastgelegd in samenspraak met uw arts. Uw behandeling duurt zolang uw arts vindt dat de behandeling doeltreffend is en de bijwerkingen draagbaar zijn.

3. Adviezen bij de inname van Sprycel®

Hoe moet ik het geneesmiddel innemen?

Volg het advies van uw arts strikt op, hij zal u vertellen hoeveel tabletten u precies moet innemen:

Elke dag op hetzelfde tijdstip **1 maal per dag 1 tablet van 100 mg** Sprycel® innemen.



Ofwel elke dag op hetzelfde tijdstip **1 maal per dag 1 tablet van 140 mg** Sprycel® innemen



Aandachtspunten bij inname van Sprycel® :

- ⊕ Sprycel® mag met of zonder voedsel ingenomen worden.
- ⊕ Neem Sprycel® elke dag op hetzelfde moment.
- ⊕ Slik de tabletten in zijn geheel door zonder te pletten of te kauwen.
- ⊕ Geen pompelmoessap drinken of geen pompelmoes innemen tijdens de behandeling, dit kan de hoeveelheid van Sprycel® in het bloed verhogen. Hierdoor kan u last krijgen van bijwerkingen.

De dosering van Sprycel®

Afhankelijk van de ernst van uw aandoening kan de dagdosis variëren. De meest aanbevolen dosis is 100 mg Sprycel® per dag. Dit wordt bekomen door dagelijks eenmaal per dag 1 tablet van 100 mg Sprycel® in te nemen. Wanneer uw aandoening zich in een meer gevorderd stadium bevindt dan is de aanbevolen dagdosis 140 mg Sprycel®. De arts kan beslissen om de behandeling tijdelijk te stoppen, de dosis te verhogen of te verlagen afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

Wijzig de dosering of stop de behandeling nooit op eigen houtje! Neem steeds de dosering die uw arts heeft voorgeschreven.

Wat doen als u een inname bent vergeten?

Als u een dosis hebt gemist, neem de volgende dosis dan in volgens het schema. Neem **geen dubbele dosis** om de vergeten tabletten in te halen.

Wat doen als u teveel tabletten hebt ingenomen?

Als u per vergissing teveel Sprycel® hebt ingenomen of iemand anders heeft uw tabletten ingenomen, neem dan steeds contact op met uw arts, de spoedafdeling van het ziekenhuis of het antigifcentrum (tel. 070 245 245) voor advies.

Hoe de medicatie bewaren?

- ⊕ Bewaar de medicatie in de originele verpakking op kamertemperatuur.
- ⊕ Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of als er mee geknoeid is.
- ⊕ Buiten het bereik van kinderen bewaren.
- ⊕ Niet meer gebruiken na de uiterst houdbaarheidsdatum die terug te vinden is op de verpakking naast 'EXP'.

Indien u Sprycel® niet meer moet gebruiken, breng dan de overige tabletten naar uw apotheker. Gooi ze niet in de vuilnisbak.

Belang van een juiste inname van uw medicatie

Het is belangrijk om Sprycel® dagelijks in te nemen. Op die manier werkt het geneesmiddel constant tegen de abnormale witte bloedcellen met een optimale doeltreffendheid en slaagkans tot gevolg.

Indien u Sprycel® slechts af en toe zou innemen, krijgen de abnormale witte bloedcellen meer kans om opnieuw te groeien.

U zal wel eens een moment hebben waarop u denkt te willen stoppen met de behandeling, zeker wanneer de bijwerkingen de kop opsteken. Maar, het is net heel erg belangrijk dat u volhoudt en verdergaat met deze behandeling.

Van zodra u bijwerkingen ervaart, aarzel dan niet om contact op te nemen met uw arts, de oncologisch verpleegkundige of de ziekenhuisapotheker.

4. Bijwerkingen

Het is mogelijk dat er tijdens de behandeling bijwerkingen optreden. De intensiteit van deze bijwerkingen verschilt van persoon tot persoon.

Het is steeds belangrijk om uw arts, de verpleegkundige of de apotheker op de hoogte te brengen als u bepaalde bijwerkingen ervaart. Ze zullen u adviezen geven om de klachten te verminderen of te behandelen.

Wees niet ongerust indien u weinig nevenwerkingen ervaart. Dit betekent zeker niet dat de therapie onvoldoende of niet werkt.

De mogelijke bijwerkingen kunnen zijn:

4.1 Vermoeidheid (p. 6-7)

4.2 Diarree (p. 7-8)

4.3 Misselijkheid of braken (p. 8-9)

4.4 Veranderingen t.h.v. huid(p. 10)

4.5 Vermindering van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes
bloedingen (p. 11-12)

4.6 Spierpijn (p. 13)

4.7 Hoofdpijn (p. 13)

4.8 Vasthouden van vocht (p. 14)

4.1 VERMOEIDHEID

Dit is een zeer vaak voorkomende bijwerking. Vermoeidheid wordt gekenmerkt door:

- ① u algemeen zwak voelen,
- ① zware ledematen,
- ① verminderde aandacht en concentratie,
- ① niet goed slapen, een toegenomen slaapbehoefte,
- ① geïrriteerd zijn,
- ① belemmering in het uitvoeren van de dagelijkse activiteiten,
- ① zware vermoeidheid na een inspanning,
- ① u niet goed voelen in uw vel.

Deze vermoeidheid kan een sterke impact hebben op uw dagelijkse activiteiten. Met deze tips kan u toch de mogelijke ongemakken beperken.

TIPS

- 👉 Probeer uw normaal levenspatroon zoveel mogelijk te behouden.
- 👉 Plan u activiteiten en verricht deze op uw eigen tempo; geef voorrang aan de activiteiten die werkelijk nodig zijn die dag en die u graag doet.
- 👉 Kies ervoor om te doen wat u moet en wil doen en pas zo nodig u activiteiten aan.
- 👉 Indien nodig, las korte rustpauzes in.
- 👉 Slaap niet te lang overdag, rust regelmatig een half uurtje overdag.
- 👉 Vraag hulp aan anderen wanneer nodig.
- 👉 Zorg voor een evenwichtige voeding en drink voldoende.
- 👉 Maak korte wandelingen en doe lichte activiteiten, dit kan deugd doen.
- 👉 Maak voldoende tijd vrij voor ontspanning.
- 👉 Zorg voor een goede nachtrust.
- 👉 Indien u de slaap niet kan vatten, blijf dan niet in bed liggen. Sta op en ga iets drinken of doe kort iets ontspannend.
- 👉 Indien u moeilijk blijft slapen, bespreek dit zeker met de arts en de verpleegkundige. Zij zullen u verder kunnen helpen.

LET OP

- 👉 Indien u zich ongewoon vermoeid voelt, wees dan voorzichtig wanneer u met de auto rijdt of machines bedient.
- 👉 Vermijd onnodige activiteiten, stress of spanningssituaties.
- 👉 Vermijd overmatige alcohol.
- 👉 Vermijd slapen overdag (zodat u voldoende moe bent voor het slapengaan).
- 👉 Vermijd stimulerende middelen (zoals cafeïnerijke dranken) voor het slapengaan.

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

- 📞 In bepaalde gevallen van ernstige vermoeidheid, zoals bv. in geval van kortademigheid bij een lichte inspanning.

4.2 MISSELIJKHEID EN BRAKEN

Misselijkheid is een vaak voorkomende bijwerking. De intensiteit ervan verschilt van persoon tot persoon. Deze misselijkheid kan leiden tot braakneigingen en braken.

Bij de meeste patiënten gaat het om een zwakke tot matige vorm van deze bijwerking. U kan last hebben van:

- ① minder eetlust,
- ① een zwaar gevoel in de maag,
- ① een opgeblazen gevoel,
- ① een pijnlijke maag,
- ① braakneigingen.

De misselijkheid treedt meestal op tijdens een korte periode en dit vooral in de beginfase van de behandeling.

Het volgen van bepaalde voedingsregels kan u helpen bij deze bijwerking.

TIPS

- 👉 Eet kleine hoeveelheden die u spreidt over de dag, vermijd zware maaltijden.
- 👉 Eet voedsel dat u lekker vindt.
- 👉 Eet droog voedsel zoals granen en toast.
- 👉 Drink regelmatig water, maar drink met kleine hoeveelheden zodat u geen opgeblazen gevoel hebt.
- 👉 Zorg ervoor dat u frisse lucht hebt.
- 👉 Bij braken, uw mond spoelene met koud water, en wacht 1 tot 2 uur alvorens te eten.
- 👉 Indien u misselijk bent, geef dan de voorkeur aan koude of lauwe voedingsmiddelen. Deze geven minder geur af dan warm voedsel.
- 👉 Vraag aan uw (huis)arts een geneesmiddel tegen misselijkheid of braken.
- 👉 Neem het anti-braak geneesmiddel in 30 minuten voor de maaltijd of zoals voorgeschreven door uw arts.



LET OP

- 👎 Vermijd sterke kruiden, te zoet, gebraden of vet voedsel (bv. gefrituurd voedsel).
- 👎 Vermijd drinken tijdens de maaltijd, dit neemt uw eetlust weg.
- 👎 Vermijd onmiddellijk te gaan liggen na de maaltijd, een halfzittende houding is beter.

- 👉 Indien u misselijk bent, vermijd dan sterke geuren. Deze kunnen de misselijkheid alleen maar verergeren.
- 👉 Vermijd alcoholische dranken.
- 👉 Minderen of stoppen met roken is aangeraden.

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

Indien de misselijkheid of het braken leidt tot:

- 👉 Een onvoldoende voedselopname met ernstig gewichtsverlies (meer dan 10% van het lichaamsgewicht) tot gevolg.
- 👉 Uitdroging (dit uit zich in dorst, droge huid, droge lippen, weinig plassen).
- 👉 Een pijnlijke maag.
- 👉 Een gezwollen maag.
- 👉 Zeer frequent braken (meer dan 3x per dag).

4.3 DIARREE

De behandeling met Sprycel® kan soms aanleiding geven tot diarree. Dit betekent dat u vaker stoelgang maakt en dat uw stoelgang waterig kan zijn. Deze bijwerking is doorgaans licht tot matig ernstig.

TIPS




- 👉 Drink regelmatig water zodat u een voldoende opname van vocht hebt (1,5 L).
- 👉 Bij grote vochtverliezen is meer vocht nodig (2 tot 2,5 L). Drink dan bijvoorbeeld sportdranken zodat u ook de nodige mineralen binnen hebt bv. Aquarius, AA drink.
- 👉 Kijk regelmatig na of uw urine niet te donker is van kleur. Dit kan een teken zijn van uitdroging.
- 👉 Eet vet- en vezelarme voeding zoals:
 - ✓ pasta, wit brood of rijst,
 - ✓ mager vlees (kalkoen, kip),
 - ✓ cornflakes,
 - ✓ vis,
 - ✓ geschild fruit.
- 👉 Stop tijdelijk het eten van vezelrijke voeding.
- 👉 Het slijmvlies van de sluitspier kan geïrriteerd zijn door de diarree. Gebruik zacht toiletpapier of een washandje. Zorg voor een goede lichaamshygiëne en breng een zinkzalf aan ter hoogte van de sluitspier om de huid te beschermen.
- 👉 Vraag aan uw (huis)arts een geneesmiddel tegen diarree.



LET OP





- 👉 Vermijd voedingsmiddelen die de darmbeweging doen toenemen:
 - ✗ grote en vetrijke maaltijden,
 - ✗ alcohol (bier, wijn),
 - ✗ cafeïnehoudende dranken (koffie, thee, chocolade),
 - ✗ voeding met grove vezels, zaden of pitten (volkorenbrood),
 - ✗ schillen van fruit, noten.
- 👉 Vermijd voedingsmiddelen die de gasvorming verhogen:
 - ✗ ui, prei, kool, knoflook, paprika, komkommer, meloen,
 - ✗ koolzuurhoudende dranken.
- 👉 Vermijd voedingsmiddelen die de darmslijmvliezen irriteren: sterke kruiden en specerijen.
- 👉 Vermijd producten die sorbitol bevatten (snoepgoed & kauwgom).
- 👉 Vermijd het drinken van water tijdens en tot 1 uur na de maaltijd.
- 👉 Vermijd melk en zuivelproducten (melk, yoghurt, ijs, kaas, room).

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?









-  Indien de diarree gepaard gaat met koorts, ernstige krampen of braakneigingen.
-  Indien u last hebt van uitdrogingsverschijnselen: een droge mond, een droge tong, droge lippen, een droge en verrimpelde huid en donkere urine.
-  Indien u last hebt van een bloederige stoelgang.

4.4 VERANDERINGEN TER HOOGTE VAN DE HUID



De behandeling met Sprycel® kan bijwerkingen hebben ter hoogte van de huid. Die veranderingen zijn:

-  Een rode huid,
-  huiduitslag,
-  jeuk,
-  schilfering van de huid


TIPS

-  Gebruik regelmatig een verzachtende en vochtinbrengende crème, vooral op droge zones.
-  Gebruik een neutrale vocht inbrengende crème, geen geparfumeerde crèmes.
-  Neem liever een douche in plaats van een bad. In bad zal uw huid te veel verweken.
-  Gebruik bij het douchen best een neutrale en ongeparfumeerde douchegel.
-  Gebruik een hoge beschermingsfactor (bv. factor 50) bij blootstelling aan de zon.
-  Draag best loszittende, katoenen kledij. Zorg voor een goede verluchting van de huid.
-  Colloïdale gels of verband van het type “tweede huid” gebruiken om wrijvingen in schoenen te vermijden (bv. Compeed®)
-  Indien u last hebt van jeuk, vraag dan aan uw arts of apotheker voor een jeukstillend geneesmiddel.

LET OP

-  Vermijd directe blootstelling aan de zon.
-  Vermijd te warme of te veelvuldige douches.

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

-  Indien de huiduitslag en/of de jeuk hinderlijk wordt.

4.5 VERMINDERING VAN HET AANTAL RODE EN/OF WITTE BLOEDCELLEN

Door deze behandeling kunnen deze bloedcellen in aantal verminderen.

Rode bloedcellen

Rode bloedcellen zijn in ons lichaam belangrijk om zuurstof te vervoeren. Bij een verminderd aantal rode bloedcellen kan bloedarmoede optreden. Hierdoor kan u volgende symptomen hebben:

- ❶ vermoeid zijn,
- ❶ snel futloos zijn,
- ❶ algemeen gevoel van zwakte,
- ❶ bleke huid en lippen,
- ❶ duizeligheid.

TIPS

- 👉 Plan uw activiteiten op een dag. Wissel de activiteiten tijdig af met een korte rustpauze.
- 👉 Vraag aan anderen om ook een handje te helpen.
- 👉 Zorg voor een goede voeding met voldoende ijzer (rund- en lamsvlees, donkergroene bladgroenten, broccoli, bonen) en vitamine B (melk, eieren, kaas, vlees), vitamine C (paprika, kiwi) en foliumzuur (spinazie, broccoli, bonen, volkorenbrood).
- 👉 Drink voldoende.

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

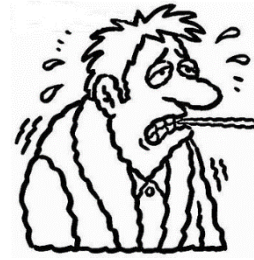
- 🏥 Indien u zich duizelig voelt of kortademig bent.
- 🏥 Indien u zich bij de minste inspanning moe voelt.

Witte bloedcellen

Bij een verminderd aantal witte bloedcellen verhoogt de kans op infectie. Deze infectie wordt best zo snel mogelijk bestreden aangezien er minder witte bloedcellen zijn ter verdediging van je lichaam. Vroegtijdige behandeling is dus de boodschap.

Tekenen van infectie kunnen zijn:

- ① koorts, zweten, koude rillingen,
- ① keelpijn, hoest, verstopte neus,
- ① hoofdpijn,
- ① branderig gevoel bij het plassen,
- ① ziektegevoel, uitputting,
- ① roodheid, zwelling, ettervorming (lokale infectie).



TIPS

- 👉 Meet regelmatig uw lichaamstemperatuur. Liefst steeds op hetzelfde tijdstip, bv 's avonds.
- 👉 Bij 38°C of meer, steeds het ziekenhuis verwittigen!
- 👉 Let op een goede lichaamshygiëne. Was regelmatig uw handen.
- 👉 Pas een goede mondzorg toe en controleer uw mond op roodheid of afters.
- 👉 Voorkom wondjes en verzorg opgelopen wondjes meteen.
- 👉 Vermijd contact met mensen die griep hebben of verkouden zijn.
- 👉 Vermijd druk bevolkte plaatsen, zoals winkels, bioscoop, zwembaden, sportmanifestaties, markt, ...
- 👉 Laat anderen tijdelijk uw huisdieren verzorgen.

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

- 👉 Indien u tekenen van infectie waarneemt of koorts hebt
- 👉 Vanaf 38°C STEEDS contact opnemen met het ziekenhuis!

4.6 SPIERPIJN

Dit is een zeer milde vorm van bijwerking dat gekenmerkt wordt door:

- ① Spierkrampen
- ① Spierspasmen

TIPS

- 👉 Bij veel last en in samenspraak met uw dokter kan u eventueel pijnstillers nemen

4.7 HOOFDPIJN

Hoofdpijn is een zeer frequente bijwerking, maar duurt meestal niet lang. Het gaat meestal over zonder enige interventie.

De volgende tips kunnen uw hoofdpijn verzachten:

TIPS

- 👉 Neem regelmatig eens een frisse neus.
- 👉 Zorg ervoor dat u een goede nachtrust heeft.
- 👉 Neem voldoende ontspanning.
- 👉 Als de hoofdpijn te hinderlijk wordt, kan u in overleg met uw dokter een pijnstiller nemen.

LET OP

- 👉 **Neem niet te vaak en te lang na elkaar pijnstillers. Als u te veel pijnstillers gebruikt dan kan u juist daardoor hoofdpijn krijgen.**

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

- 👉 Indien u heftige hoofdpijn krijgt, met koorts, een pijnlijke of stijve nek, sufheid of overgeven.
- 👉 Indien u ineens uitvalsverschijnselen krijgt, zoals een verlamde arm, een scheve mond, onduidelijk praten of minder zien.

4.8 VASTHOUDEN VAN VOCHT

De behandeling met Sprycel® kan gepaard gaan met gewichtstoename. Dit komt doordat Sprycel® vocht kan vasthouden in uw lichaam.

TIPS

- 👍 Controleer regelmatig uw gewicht.
- 👍 Wees matig met zout.
- 👍 Zorg voor voldoende beweging.
- 👍 Uw arts kan u plaspillen voorschrijven om het extra vocht af te drijven.

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

Wanneer het vocht zich ophoopt ter hoogte van de longen dan wordt dit een pleurale effusie genoemd. Deze bijwerking wordt gekenmerkt door volgende symptomen:

- 👎 Droge hoest
- 👎 Benauwdheid/kortademigheid
- 👎 pijn bij de ademhaling

Als u last heeft van 1 van deze symptomen, neem dan direct contact op met het ziekenhuis. Hoe vroeger u deze symptomen meldt, hoe beter deze bijwerkingen te behandelen is.

5. Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Sprycel®. Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens de behandeling met Sprycel®, omdat Sprycel® een schadelijk effect kan hebben op de baby. Tijdens de zwangerschap mag er **uitzonderlijk** Sprycel® gebruikt worden indien de behandeling **noodzakelijk** is. Vrouwen mogen ook geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Sprycel®.

6. Geneesmiddelen, dranken & plantaardige bereidingen die niet mogen gecombineerd worden met Sprycel®

Het gelijktijdig gebruik van sommige andere geneesmiddelen kan de hoeveelheid Sprycel® in uw bloed verhogen of verlagen. Hierdoor kan u last krijgen van bijwerkingen of zal het effect van Sprycel® verlaagd worden. Ook Sprycel® zelf kan ook de hoeveelheid van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen in het bloed verhogen.

Indien u een geneesmiddel inneemt dat voorkomt in deze lijst, geef dit dan steeds door aan uw arts, huisarts of de ziekenhuisapotheker!

Het is belangrijk dat u steeds alle medicatie, alle voedingssupplementen of andere homeopathische middelen doorgeeft aan uw arts of apotheker.

GENEESMIDDELEN DIE DE HOEVEELHEID VAN SPRYCEL® IN UW BLOED VERHOGEN:

- × **Anti-schimmel middelen:** Nizoral® (ketoconazole), Sporanox® (itraconazole), Vfend® (voriconazole), Diflucan® (fluconazole),...
- × **Anti-virale middelen:** Norvir® (ritonavir), Kaletra® (ritonavir, lopinavir)
- × **Antibiotica:** Erythrocin® , Erythroforte® (erythromycin), Biclar®, Heliclar® (clarithromycine), Ketek® (telithromycine)...
- × **Pompelmoes:** in alle vormen: vers fruit, fruitsap...

GENEESMIDDELEN DIE DE HOEVEELHEID VAN SPRYCEL® IN UW BLOED VERLAGEN:

- × **Anti-epileptica:** Tegretol® (carbamazepine), Diphantoïne®, Epanutin® (fenytoïne), Gardenal® (fenobarbital),...
- × **Antibiotica:** Rifadine® (rifampicine)...
- × **Kruiden:** Sint-janskruid

GENEESMIDDELEN WAARVAN DE HOEVEELHEID IN HET BLOED KAN VERHOOGD WORDEN DOOR SPRYCEL®:

- × **Diverse geneesmiddelen:** Orap® (pimozide), Cafergot® (ergotamine), Diergo® (dihydro-ergotamine), kinidine, lamisil® (terfenadine), Prepulsid® (cisapride), Histamal® (astemizol), Vascor® (bepridil)...

Sprycel® zal pas een goede werking kunnen uitvoeren als er voldoende maagzuur aanwezig is. Neem daarom geen geneesmiddel die het maagzuur verminderen **vanaf 2 uur voor en tot 2 uur** na de inname van Sprycel®.

GENEESMIDDELEN DIE HET MAAGZUUR VERMINDEREN:

- × Acidcare® (omeprazole)
- × Pepcid® (famotidine)

7. Kostprijs

De prijs van 1 tablet van 100 mg Sprycel® bedraagt ongeveer 129 €. Deze specialiteit wordt via een attest volledig terugbetaald door de ziekteverzekering.



UW BEHANDELING MET TASIGNA®

ENKELE BELANGRIJKE RAADGEVINGEN



We geven u enkele handige tips om bijwerkingen te vermijden of te behandelen en vermelden wanneer u best de arts, de verpleegkundig consulent of de apotheker contacteert. Zij geven u graag meer uitleg, dus aarzel niet om hen te contacteren.

- 8. Hoe werkt Tasigna®? (p.2)*
- 9. Hoe verloopt de behandeling? (p.2)*
- 10. Adviezen bij de inname van Tasigna®? (p.2-4)*
- 11. Bijwerkingen van Tasigna®? (p.5-11)*
- 12. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding. (p.12)*
- 13. Geneesmiddelen en voedingsmiddelen (p.13-14)*
- 14. De kostprijs (p.14)*

1. Hoe werkt Tasigna®?

Het werkzame bestanddeel van Tasigna® is nilotinib.

Tasigna® wordt gebruikt om een type leukemie genaamd chronische myeloïde leukemie te bestrijden.

Leukemie is een kanker van het bloed en beenmerg waarbij er abnormale witte bloedcellen worden gevormd. Deze gaan ongecontroleerd groeien en de goede rode bloedcellen en bloedplaatjes verdringen.

Tasigna® doodt de abnormale witte bloedcellen.

2. Hoe verloopt de behandeling?

De duur van de behandeling wordt vastgelegd door uw arts.

Uw behandeling duurt zolang uw arts vindt dat de behandeling doeltreffend is en de bijwerkingen draaglijk zijn.

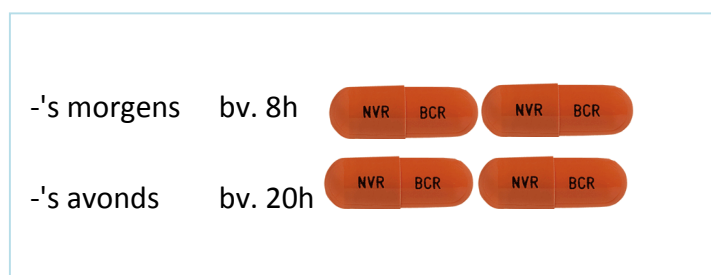
3. Adviezen bij de inname van Tasigna®

Hoe moet ik het geneesmiddel innemen?

Volg het advies van uw arts strikt op, hij zal u vertellen hoeveel tabletten u precies moet innemen.

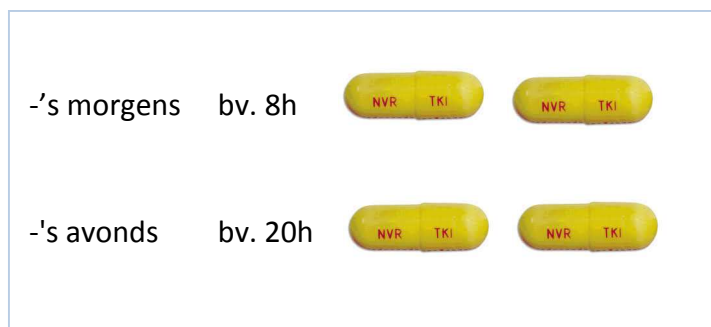
Als u voor het eerst de diagnose van leukemie krijgt:

Elke dag **2 maal per dag 2 capsules van 150 mg** Tasigna® innemen met een beetje water.



Als u al eerder andere geneesmiddelen kreeg voor de behandeling van leukemie, maar deze niet doeltreffend waren:

Elke dag **2 maal per dag 2 capsules van 200 mg** Tasigna® innemen met een beetje water.



Aandachtspunten bij inname van Tasigna® :

- ⊕ Het is belangrijk om uw medicatie elke dag stipt op hetzelfde moment in te nemen.
- ⊕ Tasigna® mag niet ingenomen worden met voedsel.
- ⊕ Neem de 2 capsules pas in 2 uur na de maaltijd en wacht minstens 1 uur vooraleer terug iets te eten.
- ⊕ Elk capsule in zijn geheel innemen met een glas water zonder te kauwen of te pletten. Indien slikproblemen mogen de 2 capsules geopend worden en met 2 theelepels appelmoes vermengd worden.
- ⊕ Geen pompelmoessap drinken of geen pompelmoes innemen tijdens de behandeling, dit kan de hoeveelheid van Tasigna® in het bloed verhogen. Hierdoor kan u last krijgen van bijwerkingen.

De dosering van Tasigna®

De aanbevolen dosis is 600 mg Tasigna® per dag wanneer u net de diagnose kreeg van leukemie. Dit wordt bekomen door 2 maal per dag 2 capsules van 150 mg in te nemen. Wanneer u te veel last hebt van bijwerkingen kan de arts de dosis verlagen naar 400 mg Tasigna® per dag. Hiervoor zijn er capsules van 200 mg Tasigna® verkrijgbaar. In dit geval zal u eenmaal per dag 2 capsules van 200 mg moeten innemen. In erge gevallen kan de arts ook beslissen om de behandeling tijdelijk stop te zetten.

De aanbevolen dosis is 800 mg Tasigna® per dag wanneer eerder toegediende geneesmiddelen niet de juiste behandeling voor u was. Dit wordt bekomen door 2 maal per dag 2 capsules van 200 mg in te nemen.

Wijzig de dosering of stop de behandeling nooit op eigen houtje! Neem steeds de dosering die uw arts heeft voorgeschreven.

Wat doen als u een inname bent vergeten?

Als u een dosis hebt gemist, neem de volgende dosis dan in volgens het schema. Neem **geen dubbele dosis** om de vergeten capsules in te halen.

Wat doen indien u teveel capsules hebt ingenomen?

Als u per vergissing teveel Tasigna® hebt ingenomen of iemand anders heeft uw capsules ingenomen, neem dan steeds contact op met uw arts, de spoedafdeling van het ziekenhuis of het antigifcentrum (tel. 070 245 245) voor advies.

Hoe bewaart u Tasigna®?

- ⊕ Bewaar de capsules in hun originele verpakking op kamertemperatuur.
- ⊕ Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of als er mee geknoeid is.
- ⊕ Buiten het bereik van kinderen bewaren.
- ⊕ Niet meer gebruiken na de uiterst houdbaarheidsdatum die terug te vinden is op de verpakking naast 'EXP'.

Indien u Tasigna® niet meer moet gebruiken, breng dan de overige capsules naar uw apotheker. Gooi ze niet in de vuilnisbak.

Belang van een juiste inname van uw medicatie

Het is belangrijk om Tasigna® dagelijks in te nemen. Op die manier werkt het geneesmiddel constant tegen de abnormale witte bloedcellen met een optimale doeltreffendheid en slaagkans tot gevolg.

Indien u Tasigna® slechts af en toe zou innemen, krijgen de abnormale witte bloedcellen meer kans om opnieuw te groeien.

U zal wel eens een moment hebben waarop u denkt te willen stoppen met de behandeling, zeker wanneer de bijwerkingen de kop opsteken. Maar, het is net heel erg belangrijk dat u volhoudt en verdergaat met deze behandeling.

Van zodra u bijwerkingen ervaart, aarzel dan niet om contact op te nemen met uw arts, de verpleegkundig consulent of de ziekenhuisapotheker.

4. Bijwerkingen

Het is mogelijk dat er tijdens de behandeling bijwerkingen optreden. De intensiteit van de bijwerkingen verschilt van persoon tot persoon.

Het is steeds belangrijk om uw arts, de verpleegkundige of de apotheker op de hoogte te brengen als u bijwerkingen ervaart. Ze zullen u adviezen geven om de klachten te verminderen of te behandelen.

Wees niet ongerust indien u weinig nevenwerkingen ervaart. Dit betekent zeker niet dat de therapie onvoldoende of niet werkt.

De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig- ernstig en zullen in het algemeen na enkele dagen tot enkele weken behandeling verdwijnen.

De volgende bijwerkingen komen vaak voor:

4.1 Vermoeidheid (p.6-7)

4.2 Misselijkheid (p.7-8)

4.3 Bijwerkingen ter hoogte van huid. (p.9)

4.4 Vermindering van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes. (p.10-11)

4.5 Spierpijn (p.12)

4.6 Hoofdpijn (p.12)

4.1 VERMOEIDHEID

Dit is een zeer vaak voorkomende bijwerking. Vermoeidheid wordt gekenmerkt door:

- ① u algemeen zwak voelen,
- ① zware ledematen,
- ① verminderde aandacht en concentratie,
- ① niet goed slapen, een toegenomen slaapbehoefte,
- ① geïrriteerd zijn,
- ① belemmering in het uitvoeren van de dagelijkse activiteiten,
- ① zware vermoeidheid na een inspanning,
- ① u niet goed voelen in uw vel.

Deze vermoeidheid kan een sterke impact hebben op uw dagelijkse activiteiten. Met deze tips kan u toch de mogelijke ongemakken beperken.

TIPS

- 👉 Probeer uw normaal levenspatroon zoveel mogelijk te behouden.
- 👉 Plan u activiteiten en verricht deze op uw eigen tempo; geef voorrang aan de activiteiten die werkelijk nodig zijn die dag en die u graag doet.
- 👉 Kies ervoor om te doen wat u moet en wil doen en pas zo nodig u activiteiten aan.
- 👉 Indien nodig, las korte rustpauzes in.
- 👉 Slaap niet te lang overdag, rust regelmatig een half uurtje overdag.
- 👉 Vraag hulp aan anderen wanneer nodig.
- 👉 Zorg voor een evenwichtige voeding en drink voldoende.
- 👉 Maak korte wandelingen en doe lichte activiteiten, dit kan deugd doen.
- 👉 Maak voldoende tijd vrij voor ontspanning.
- 👉 Zorg voor een goede nachtrust.
- 👉 Indien u de slaap niet kan vatten, blijf dan niet in bed liggen. Sta op en ga iets drinken of doe kort iets ontspannend.
- 👉 Indien u moeilijk blijft slapen, bespreek dit zeker met de arts en de verpleegkundige. Zij zullen u verder kunnen helpen.

LET OP

- 👉 Indien u zich ongewoon vermoeid voelt, wees dan voorzichtig wanneer u met de auto rijdt of machines bedient.
- 👉 Vermijd onnodige activiteiten, stress of spanningssituaties.
- 👉 Vermijd overmatige alcohol.
- 👉 Vermijd slapen overdag (zodat u voldoende moe bent voor het slapengaan).
- 👉 Vermijd stimulerende middelen (zoals cafeïnerijke dranken) voor het slapen gaan.

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

- 📞 In bepaalde gevallen van ernstige vermoeidheid, zoals bv. in geval van kortademigheid bij een lichte inspanning.

4.2 MISSELIJKHEID EN BRAKEN

Ook misselijkheid is een vaak voorkomende bijwerking. De intensiteit ervan verschilt van persoon tot persoon. Deze misselijkheid kan bij bepaalde patiënten leiden tot braakneigingen en braken.

Bij de meeste patiënten gaat het om een zwakke tot matige vorm van deze bijwerking. U kan last hebben van:

- ① minder eetlust,
- ① een zwaar gevoel in de maag,
- ① een opgeblazen gevoel,
- ① een pijnlijke maag,
- ① braakneigingen.

De misselijkheid treedt meestal op tijdens het begin van de behandeling en verdwijnt meestal na enkele weken.

Het volgen van bepaalde voedingsregels kan u helpen bij deze bijwerking.

TIPS

- 👍 Eet kleine hoeveelheden die u spreidt over de dag, vermijd zware maaltijden.
- 👍 Eet voedsel dat u lekker vindt.
- 👍 Eet droog voedsel zoals granen en toast.
- 👍 Drink regelmatig water, maar drink met kleine hoeveelheden zodat u geen opgeblazen gevoel hebt.
- 👍 Zorg ervoor dat u frisse lucht hebt.
- 👍 Bij braken, uw mond spoelen met koud water, en wacht 1 tot 2 uur alvorens te eten.
- 👍 Indien u misselijk bent, geef dan de voorkeur aan koude of lauwe voedingsmiddelen. Deze geven minder geur af dan warm voedsel.
- 👍 Vraag aan uw (huis)arts een geneesmiddel tegen misselijkheid of braken.
- 👍 Neem het anti-braak geneesmiddel in 30 minuten voor de maaltijd of zoals voorgeschreven door uw arts.



LET OP

- ☞ Vermijd sterke kruiden, te zoet, gebraden of vet voedsel (bv. gefrituurd voedsel).
- ☞ Vermijd drinken tijdens de maaltijd, dit neemt uw eetlust weg.
- ☞ Vermijd onmiddellijk te gaan liggen na de maaltijd, een halfzittende houding is beter.
- ☞ Indien u misselijk bent, vermijd dan sterke geuren. Deze kunnen de misselijkheid alleen maar verergeren.
- ☞ Vermijd alcoholische dranken.
- ☞ Minderen of stoppen met roken is aangeraden.

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

Indien de misselijkheid of het braken leidt tot:

- ☞ Een onvoldoende voedselopname met ernstig gewichtsverlies (meer dan 10% van het lichaamsgewicht) tot gevolg.
- ☞ Uitdroging (dit uit zich in dorst, droge huid, droge lippen, weinig plassen).
- ☞ Een pijnlijke maag.
- ☞ Een gezwollen maag.
- ☞ Zeer frequent braken (meer dan 3x per dag).

4.3 VERANDERINGEN TER HOOGTE VAN DE HUID

De behandeling met Tassigna® kan bijwerkingen hebben ter hoogte van de huid. Die veranderingen zijn:

- ❗ huiduitslag,
- ❗ roodheid,
- ❗ jeuk,
- ❗ doge huid

TIPS

- 👍 Gebruik regelmatig een verzachtende en vochtinbrengende crème, vooral op droge zones.
- 👍 Gebruik een neutrale vocht inbrengende crème, geen geparfumeerde crèmes.
- 👍 Neem liever een douche in plaats van een bad. In bad zal uw huid te veel verweken en uitdrogen.
- 👍 Gebruik bij het douchen best een neutrale en ongeparfumeerde douchegel.
- 👍 Gebruik een hoge beschermingsfactor (bv. factor 50) bij blootstelling aan de zon.
- 👍 Draag best loszittende, katoenen kledij. Zorg voor een goede verluchting van de huid.
- 👍 Indien u last hebt van jeuk, vraag dan aan uw arts of apotheker voor een jeukstillend geneesmiddel.

LET OP

- 👎 Vermijd directe blootstelling aan de zon.
- 👎 Vermijd te warme of te veelvuldige douches.

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

- 🏥 Indien de huiduitslag en/of de jeuk hinderlijk wordt.

4.4 VERMINDERING VAN HET AANTAL RODE BLOEDCELLEN, WITTE BLOEDCELLEN EN BLOEDPLAATJES

Door deze behandeling kunnen deze bloedcellen in aantal verminderen.

Rode bloedcellen

Rode bloedcellen zijn in ons lichaam belangrijk om zuurstof te vervoeren. Bij een verminderd aantal rode bloedcellen kan bloedarmoede optreden. Hierdoor kan u volgende symptomen hebben:

- ① vermoeid zijn,
- ① snel futloos zijn,
- ① algemeen gevoel van zwakte,
- ① bleke huid en lippen,
- ① duizeligheid.

TIPS

- 👉 Plan uw activiteiten op een dag. Wissel de activiteiten tijdig af met een korte rustpauze.
- 👉 Vraag aan anderen om ook een handje te helpen.
- 👉 Zorg voor een goede voeding met voldoende ijzer (rund- en lamsvlees, donkergroene bladgroenten, broccoli, bonen) en vitamine B (melk, eieren, kaas, vlees), vitamine C (paprika, kiwi) en foliumzuur (spinazie, broccoli, bonen, volkorenbrood).
- 👉 Drink voldoende.

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

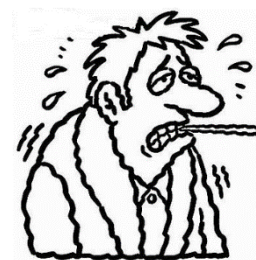
- 🏠 Indien u zich duizelig voelt of kortademig bent.
- 🏠 Indien u zich bij de minste inspanning moe voelt.

Witte bloedcellen

Bij een verminderd aantal witte bloedcellen verhoogt de kans op infectie. Deze infectie wordt best zo snel mogelijk bestreden aangezien er minder witte bloedcellen zijn ter verdediging van je lichaam. Vroegtijdige behandeling is dus de boodschap.

Tekenen van infectie kunnen zijn:

- ① koorts, zweten, koude rillingen,
- ① keelpijn, hoest, verstopte neus,
- ① hoofdpijn,
- ① branderig gevoel bij het plassen,
- ① ziektegevoel, uitputting,
- ① roodheid, zwelling, ettervorming (lokale infectie).



TIPS

- 👉 Meet regelmatig uw lichaamstemperatuur. Liefst steeds op hetzelfde tijdstip, bv 's avonds.
- 👉 Bij 38°C of meer, steeds het ziekenhuis verwittigen!
- 👉 Let op een goede lichaamshygiëne. Was regelmatig uw handen.
- 👉 Pas een goede mondzorg toe en controleer uw mond op roodheid of aften.
- 👉 Voorkom wondjes en verzorg opgelopen wondjes meteen.
- 👉 Vermijd contact met mensen die griep hebben of verkouden zijn.
- 👉 Vermijd druk bevolkte plaatsen, zoals winkels, bioscoop, zwembaden, sportmanifestaties, markt, ...
- 👉 Laat anderen tijdelijk uw huisdieren verzorgen.

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

- 👉 Indien u tekenen van infectie waarneemt of koorts hebt
- 👉 Vanaf 38°C STEEDS contact opnemen met het ziekenhuis!

Bloedplaatjes

De bloedplaatjes kunnen ook verminderen door de behandeling. Hierdoor vergroot de kans op blauwe plekken, onderhuidse bloedingen, neusbloedingen, bloedend tandvlees,...

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

- 👉 Bij spontaan ontstaan van bloedneus.
- 👉 Bij het regelmatig voorkomen van een moeilijk te stelpen bloedneus.
- 👉 Bij bloedingen in de urine, stoelgang,...

4.5 SPIERPIJN

Dit is een zeer milde vorm van bijwerking dat gekenmerkt wordt door:

- ① Spierkrampen
- ① Spierspasmen

TIPS

- 👉 Bij veel last en in samenspraak met uw dokter kan u eventueel pijnstillers nemen

4.6 hoofdpijn

Hoofdpijn is een zeer frequente bijwerking, maar duurt meestal niet lang. Het gaat meestal over zonder enige interventie.

De volgende tips kunnen uw hoofdpijn verzachten:

TIPS

- 👉 Neem regelmatig eens een frisse neus
- 👉 Zorg ervoor dat u een goede nachtrust heeft
- 👉 Neem voldoende ontspanning
- 👉 Als de hoofdpijn te hinderlijk wordt, kan u in overleg met uw dokter een pijnstiller nemen. U kan 4 maal per dag om de 4 uur 1 gram paracetamol innemen.

LET OP

- 👉 **Neem niet te vaak en te lang na elkaar pijnstillers. Als u te veel pijnstillers gebruikt dan kan u juist daardoor hoofdpijn krijgen.**

WANNEER CONTACT OPNEMEN MET HET ZIEKENHUIS?

- 👉 Indien u heftige hoofdpijn krijgt, met koorts, een pijnlijke of stijve nek, sufheid of overgeven.
- 👉 Indien u ineens uitvalsverschijnselen krijgt, zoals een verlamde arm, een scheve mond, onduidelijk praten of minder zien.

5. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Tasigna®. Tijdens de zwangerschap mag er **uitzonderlijk** Tasigna® gebruikt worden indien de behandeling **noodzakelijk** is. Vrouwen mogen ook geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met tasigna®.

6. Geneesmiddelen, dranken & plantaardige bereidingen die niet mogen gecombineerd worden met Tasigna®

Het gelijktijdig gebruik van sommige andere geneesmiddelen kan de hoeveelheid Tasigna® in uw bloed verhogen of verlagen. Hierdoor kan u last krijgen van bijwerkingen of zal het effect van Tasigna® verlaagd worden. Ook Tasigna® zelf kan ook de hoeveelheid van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen in het bloed verhogen.

Indien u een geneesmiddel inneemt dat voorkomt in deze lijst, geef dit dan steeds door aan uw arts, huisarts of de ziekenhuisapotheker!

Het is belangrijk dat u steeds alle medicatie, alle voedingssupplementen of andere homeopathische middelen doorgeeft aan uw arts of apotheker.

GENEESMIDDELEN DIE DE HOEVEELHEID TASIGNA® IN UW BLOED KUNNEN VERHOGEN:

- × **Anti-schimmel middelen:** Nizoral® (ketoconazole), Sporanox® (itraconazole), Vfend® (voriconazole), Noxafil® (posaconazole)...
- × **Anti-virale middelen:** Norvir® (ritonavir), Kaletra® (ritonavir, lopinavir), Crixivan® (indinavir), Invirase® (saquinavir)...
- × **Antibiotica:** Erythrocin®, Erythroforte® (erythromycin), Biclar®, Heliclar® (clarithromycine), Ketek® (telithromycine)...
- × **Pompelmoes:** in alle vormen: vers fruit, fruitsap...

GENEESMIDDELEN DIE DE HOEVEELHEID TASIGNA® IN UW BLOED KUNNEN VERLAGEN:

- × **Anti-epileptica:** Tegretol® (carbamazepine), Diphantoïne®, Epanutin® (fenytoïne), Gardenal® (fenobarbital)...
- × **Antibiotica:** Rifadine® (rifampicine)...
- × **Kruiden:** Sint-janskruid

GENEESMIDDELEN WAARVAN DE HOEVEELHEID IN HET BLOED KAN VERHOOGD WORDEN DOOR TASIGNA®:

- × **Immunosuppressiva:** Neoral Sandimmun® (ciclosporine), Prograf® , Advagraf® (tacrolimus), Rapamune® (sirolimus)...
- × **Sommige cholesterol verlagende middelen:** Zocor® (simvastatine), (lovastatine)

- × **Andere:** Rapifen[®] (alfentanyl), Cafergot[®] (ergotamine), Diergo[®] (dihydro-ergotamine), Effentore[®] (fentanyl), Prepulsid[®] (cisapride), Histamal[®] (astemizol), Vascor[®] (bepridil)...

GENEESMIDDELEN DIE QT VERLENGEND ZIJN:

- × **Geneesmiddelen voor hartritmestoornissen:** Rythmodan[®] (disopyramide), Cordarone[®] (amiodarone), sotalex[®] (sotalol), kinidine, procaïnamide...
- × **Antibiotica:** Avelox[®] (moxifloxacin)...
- × **Andere:** Mephenon[®] (methadon), Haldol[®] (haloperidol), Nivaquine[®] (chloroquine), halofantrine...

7. Kostprijs

1 tablet Tassigna[®] van 150 mg kost ongeveer 24.80 €.

1 tablet Tassigna[®] van 200 mg kost ongeveer 35.67 €.

Deze specialiteit wordt via een attest volledig terugbetaald door de ziekteverzekering.

