

Farmacotherapeutische rationaliteit van apothekbereidingen: evaluatie en toepasbaarheid van de LNA-procedure *Farmacotherapeutische plaatsbepaling apothekbereiding*

J.M. Maurer ^{a*}, S. Kouwen ^b, H.J. Woerdenbag ^c,
J.R.B.J. Brouwers ^d, J.G.W. Kosterink ^a en R.C.A. Schellekens ^a

^a Afdeling Klinische Farmacie en Apotheek, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^b Masterstudent Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen; thans werkzaam als apotheker bij de Apotheek Haagse Ziekenhuizen.

^c Afdeling Farmacie, Basiseenheden Farmaceutische Technologie en Biofarmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

^d Afdeling Farmacie, Basiseenheden Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: m.maurer@apoth.umcg.nl.

Kernpunten

- De LNA-procedure *Farmacotherapeutische plaatsbepaling apothekbereiding* (P01-2) is met de door ons voorgestelde aanpassingen goed toepasbaar en eenduidig uit te voeren.
- Apothekbereidingen hebben meerwaarde als er geen geregistreerd product van het gewenste geneesmiddel in Nederland beschikbaar is, of als de toedieningsvorm ervan beter aansluit bij een veilig gebruik in de praktijk.

De Geneesmiddelenwet kent aan apothekers een bijzondere positie toe. De apotheker mag een geneesmiddel ontwerpen, bereiden en ter hand stellen zonder voorafgaande productregistratie. De uitgebreide GMP-kwaliteitseisen die thans aan apothekbereidingen worden gesteld, zorgen voor hoge bereidingskosten en hebben ertoe geleid dat het niet meer kosteneffectief is in iedere apotheek een bereidingsfunctie te houden. Iedere patiënt zou echter via zijn eigen apotheek toch toegang moeten hebben tot apothekbereidingen van een goede kwaliteit. Door apothekbereidingen vanuit een bereidende apotheek te leveren aan een terhandstellende apotheek (de 'collegiale levering') kan een optimum gevonden worden tussen kosten, kwaliteit en farmaceutische zorg.

De Geneesmiddelenwet verbiedt de levering van ongeregistreerde preparaten door apotheken aan apotheken. De Inspectie voor de Gezondheidszorg accepteert onder voorwaarden de collegiale levering als wordt voldaan aan de eisen zoals vermeld in de circulaire *Grootschalig bereiden door apothekers* [1]. Een belangrijk aspect hiervan is de beschikbaarheid van een productdossier. Hierin wordt, als onderdeel van de onderbouwing van de ontwerpqualiteit, ook de farmacotherapeutische verantwoording van het desbetreffende product vastgesteld.

Al eerder is in het *Pharmaceutisch Weekblad* het belang van de vaststelling van de farmacotherapeutische verantwoording van

Abstract

Pharmacotherapeutic rationale of pharmacy drug compounding: evaluation and applicability of the guideline from the Laboratory of Dutch Pharmacists (LNA)

Objective

Recently the Laboratory of Dutch Pharmacists (LNA) published a guideline (LNA-procedure P01-2) to assess the pharmacotherapeutic rationale of pharmacy-compounded products. We evaluated this procedure and we investigated the rationale of a representative part of standardised products compounded in our hospital pharmacy. GMP requirements increase the cost of compounding. As a consequence, although every patient should have access to high-quality pharmacy-compounded products through his own pharmacist, it is not feasible to operate a compounding activity in each community pharmacy. Although pharmacy-to-pharmacy distribution of compounded products is forbidden within Dutch law, the Healthcare Inspectorate accepts this if three additional requirements are met. One of these requirements is a product file containing the documented pharmacotherapeutic rationale of the compounded product.

Design and methods

LNA-procedure P01-2 was evaluated and adjusted. The primary criteria were simplified and the secondary criteria were reduced from 5 to 2 without loss of information. The adjusted procedure was used to review the rationale of the selected products.

Results

34 products with 36 indications were reviewed. All products except one were classified as effective and safe. For 16 products there was no registered equivalent available in the Netherlands. 14 products had a specific advantage over registered products, for example formulations for children.

Conclusion

The LNA guideline procedure to standardise assessment of the pharmacotherapeutic rationale of pharmacy-compounded products is, with a few adjustments, suitable in daily practice. The added value of pharmacy-compounded products is partially based on the lack of registered products and partially on dosage forms that are better attuned to their intended use.

PW *Wetenschappelijk Platform* 2009;3(12):217-222

apothekbereidingen beschreven [2, 3]. In juli 2008 is LNA-procedure P01-2 *Farmacotherapeutische plaatsbepaling apothekbereiding* gepubliceerd, met als doel op gestandaardiseerde wijze invulling te geven aan de vastlegging van de farmacotherapeutische verantwoording van een product [4].

Tabel 1**LNA-procedure P01-2 versus aangepaste procedure UMCG**

| Criteria | LNA-procedure P01-2 | Aangepaste procedure UMCG |
|----------------------------|---|---|
| Primaire criteria | | |
| • werkzaamheid | beoordelen volgens tabel 2 | ja/nee/onbekend |
| • effectiviteit | beoordelen volgens tabel 2 | beoordelen volgens tabel 2 |
| • veiligheid | beoordelen volgens tabel 2 | beoordelen volgens tabel 2 |
| Secundaire criteria | | |
| • ervaring | voldoende: >100.000 voorschriften in 3 jaar of >20.000 patiëntenjaren ruim: >10 jaar voldoende ervaring | voldoende: >100.000 voorschriften in 3 jaar of >20.000 patiëntenjaren ruim: >10 jaar voldoende ervaring beperkt: overig beschrijf vanaf wanneer gebruik is beschreven nationale of internationale ervaring maak schatting van nationaal gebruik door om te rekenen op basis van het aantal bedden in het UMCG versus landelijk |
| • toepasbaarheid | toepasbaar in brede of beperkte groep? | – |
| • gebruiksgemak | voordelen op aspect van therapietrouw, doseerfrequentie, toedientijdstip, toedieningsvorm, smaak, verpakking, et cetera | 1: <i>ready-to-use</i> 2: specifieke voordelen van het product (specificeren) 3: geen specifieke meerwaarde van de toedieningsvorm |
| • gebruiksvriendelijkheid | kans op het maken van fouten kleiner door: concentratie, vorm, volume of verpakking | – |
| • kwaliteit van leven | stel vast of de aangevraagde apotheekbereiding effecten heeft op de kwaliteit van leven | – |

UMCG: Universitair Medisch Centrum Groningen

Farmacotherapeutische beoordeling monochloorazijnzuur verzadigde oplossing

| | |
|----------------------------|--|
| Algemeen | |
| Werkzame stof | monochloorazijnzuur |
| Sterkte | 83,8% (m/m) in water (verzadigde oplossing) |
| Doseervorm | applicatievloeistof, flacon 30 ml |
| Gebruiker | dermatoloog |
| Indicatie | behandeling van wratten |
| Primaire criteria | |
| • werkzaamheid | Ja, hydrolyse van eiwitten waardoor cellen die het HPV1- of -2-virus bevatten worden vernietigd en een immuunrespons in gang wordt gezet. |
| • effectiviteit | C, twee Nederlandse onderzoeken in 2006 lieten zien dat monochloorazijnzuur effectiever is dan salicylzuur 20% en minder pijn veroorzaakt dan vloeibare stikstof. In de twee studies zijn 38 respectievelijk 35 patiënten geïncludeerd. |
| • veiligheid | C, bij deze toepassing is monochloorazijnzuuroplossing veilig. Monochloorazijnzuur is een toxische stof, kan brandwonden veroorzaken en door penetratie na blootstelling van (grote) huidoppervlakten kunnen ernstige systemische effecten optreden. Maar omdat een zeer geringe hoeveelheid (1 druppel per wrat) nodig is, wordt systemische toxiciteit vermeden. Door voorafgaand aan aanstippen vaseline rond de wrat aan te brengen wordt tevens lokale toxiciteit vermeden. |
| Secundaire criteria | |
| • ervaring | Beperkt, monochloorazijnzuur wordt internationaal toegepast. Wordt al lang toegepast in het UMCG. Verbruik in het UMCG was in 2008 25 flacons van 30 ml. In PubMed wordt het gebruik ten minste vanaf 1988 beschreven. |
| • gebruiksgemak | 3, geen bijzondere voordelen. |
| Conclusie | Behandeling van wratten is vaak problematisch, meerdere geneesmiddelen worden erbij toegepast. Monochloorazijnzuur is effectief en heeft een plaats in de therapie. Vanwege de risico's die kleven aan het gebruik van monochloorazijnzuur mogen alleen artsen of gespecialiseerde verpleegkundigen het toepassen. Zij dienen op de hoogte te zijn van de gevaren bij applicatie van de vloeistof en omstoten van een flesje van (maximaal) 30 ml. |

De auteurs hebben de toepasbaarheid van bovengenoemde LNA-procedure geëvalueerd en de procedure op een aantal punten aangepast. Vervolgens is met behulp van de aangepaste procedure van een aantal gestandaardiseerde apotheekbereidingen die collegiaal worden geleverd aan een van de afnemers van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), de farmacotherapeutische plaatsbepaling uitgevoerd. Dit artikel geeft de resultaten van de evaluatie van de procedure en de uitkomsten van de uitgevoerde farmacotherapeutische plaatsbepaling weer.

Methoden

Werkwijze LNA-procedure

Bij de beoordeling van een apotheekbereiding volgens de LNA-procedure wordt allereerst de indicatie voor de betrokken apotheekbereiding vastgesteld, vervolgens wordt nagegaan of voor deze indicatie een standaardbehandeling beschikbaar is. De bereiding wordt beoordeeld op zowel primaire als secundaire criteria (tabel 1). Ten aanzien van de primaire criteria 'werkzaamheid', 'effectiviteit' en 'veiligheid' wordt vastgelegd op welk niveau in de literatuur bewijs is gevonden voor de conclusie (tabel 2). Nadat alle informatie is verzameld, wordt vastgesteld of de bereiding aantoonbare meerwaarde heeft, waarbij primaire criteria zwaarder wegen dan secundaire criteria. Ook wordt vastgelegd of deze meerwaarde eventueel alleen voor een bepaalde groep van patiënten geldt. Dit laatste is vaak direct af te leiden uit de indicatie. Wanneer het niveau van bewijs hoger of gelijk is aan D4 is het volgens de LNA-procedure toegestaan een product op landelijke schaal collegiaal door te leveren.

Primaire criteria

Bij de evaluatie van de LNA-procedure is per criterium nagegaan of het daadwerkelijk noodzakelijk is alle primaire criteria op de beschreven wijze te beoordelen. Voor het criterium 'werkzaamheid' lijkt dit niet het geval te zijn. Bij werkzaamheid gaat het immers om de vraag of de beoogde werking in farmacologische zin kan worden onderbouwd. Deze vraag is eenvoudig te beantwoorden met ja, nee of onbekend. Vervolgens wordt bij de beoordeling van de effectiviteit gekeken in welke mate bewijs voor de werkzaamheid beschikbaar is.

Secundaire criteria

De secundaire criteria zijn afgeleid van de door de Commissie Farmaceutische Hulp geformuleerde criteria voor de beoordeling van de therapeutische waarde van een product. De criteria van de Commissie Farmaceutische Hulp omvatten – naast de al genoemde primaire criteria – 'ervaring', 'toepasbaarheid' en 'gebruiksgemak'. In de LNA-procedure zijn hieraan 'gebruiksvriendelijkheid' en 'kwaliteit van leven' toegevoegd. In tegenstelling tot de primaire criteria zijn

Tabel 2

Indeling van de literatuur naar mate van bewijs

| | |
|----|---|
| A1 | systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn |
| A2 | gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie |
| B | gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek) |
| C | niet-vergelijkend onderzoek |
| D | meningen van deskundigen gebaseerd op of in de vorm van D1 t/m D8: |
| D1 | registratiegegevens van producten met hetzelfde farmacon, die in de handel zijn in Nederland, de Europese Unie, de Verenigde Staten, Canada of Japan |
| D2 | gepubliceerde landelijke consensus: <i>Farmacotherapeutisch Kompas</i> , <i>Dermatica op recept</i> , NHG-standaarden, CBO-standaarden |
| D3 | handboeken: naast algemene farmacotherapeutische handboeken is voor apotheekbereidingen waardevol het <i>Neues Rezeptur Formularium</i> |
| D4 | advies van landelijke deskundigen: specialistenverenigingen, de Werkgroep farmacotherapie en geneesmiddeleninformatie van de KNMP |
| D5 | aantoonbaar besluit van het FTTO waarbij het proces van besluitvorming volgens een vaste procedure is verlopen |
| D6 | lokaal advies geneesmiddelencommissie of formulariumcommissie van het ziekenhuis |
| D7 | eigen inzicht van de individuele behandelaars (arts en apotheker) met onderbouwing van objectieve (klinische) gegevens |
| D8 | eigen inzicht van de individuele behandelaars (arts en apotheker) zonder onderbouwing met objectieve (klinische) gegevens |

de secundaire criteria niet altijd objectief te beoordelen.

Ten aanzien van het criterium 'ervaring' is door ons vastgesteld dat het niet eenvoudig is het aantal voorschriften van een bepaald product te achterhalen. Daarnaast is niet beschreven of de aantallen (tabel 1) betrekking hebben op nationaal of internationaal gebruik. In het UMCG hebben wij daarom aan criterium 'ervaring' toegevoegd vanaf wanneer het gebruik in de literatuur wordt beschreven en wat het jaarverbruik in het UMCG is. Bij producten die niet alleen lokaal of regionaal worden gebruikt, is een schatting gemaakt door het jaarverbruik in het UMCG op basis van het aantal bedden om te rekenen naar landelijk gebruik. Naast 'ruim' en 'voldoende' is door ons ook de categorie 'beperkt' toegevoegd.

Wij besloten het criterium 'toepasbaarheid' niet mee te nemen in de initiële beoordeling, omdat deze vaak uit de indicatie voortkomt.

Tabel 3**Farmacotherapeutische plaatsbepaling van gestandaardiseerde apotheekbereidingen in het UMCG**

| Product | Indicatie | Primaire criteria | |
|---|---|-------------------|---------------|
| | | Werkzaamheid | Effectiviteit |
| Adrenaline 0,1 mg/ml injectievloeistof ampul 10 ml | hartstilstand, anafylactische shock, bronchospasme | ja | D1 |
| Adrenaline 1 mg/ml infuusconcentraat ampul 10 ml | hartstilstand, anafylactische shock, bronchospasme | ja | D1 |
| Alcohol 96% onvermengd infuusvloeistof flacon 30 ml | intoxicatie methanol, ethyleenglycol | ja | D2 |
| Aluinblaasspoeling 0,5% FNA flacon 1000 ml | als adstringens bij hemorragische blaas | ja | C |
| Amfotericine 10 mg + colistine 2 mg + tobramycine 1,8 mg zuigtablet EAV | verzachtend op bijwerkingen van radiotherapie bij patiënten met hoofd/halskanker (voorkomen van ulceraties) | ja | B |
| Atropinesulfaat 0,5% FNA oogdruppel flacon 5 ml | mydriaticum, intra-oculaire chirurgie | ja | D2 |
| Calciumgluconaatdrank 100 mg/ml flacon 100 ml | deficiëntie | ja | D1 |
| Coffeïne 10 mg/ml injectievloeistof ampul 10 ml | apneu | ja | B |
| Fenylefrinehydrochloride 1 mg/ml injectievloeistof ampul 10 ml | preventie/behandeling hypotensie bij spinaalanesthesie | ja | B |
| Fenylefrinehydrochloride 2,5% oogdruppel flacon 5 ml | mydriaticum bij poliklinische oogheelkundige behandeling | ja | D1 |
| Glucose 15% infuusvloeistof flacon 100 ml | basisinfusievloeistof neonatologie | ja | D1 |
| Glucose 25% infuusvloeistof flacon 100 ml | basisinfusievloeistof neonatologie | ja | D1 |
| Heparinenatrium 50 ie/ml injectievloeistof ampul 10 ml | openhouden van een IV-toegangspoort | ja | B |
| Histamine-inhalatievloeistof (diverse sterktes) | bronchiale provocatietest | ja | C |
| Hydrochloorthiazidedrank 0,5 mg/ml flacon 100 ml | diureticum | ja | D1 |
| Kininehydrochloride FNA 120 mg/ml infuusconcentraat ampul 5 ml | malaria met braken en ernstige acute malaria | ja | D2 |
| Lidocaïnehydrochloride 5 mg/ml injectievloeistof flacon 100 ml | lokaalanesthesie bij spataderoperaties | ja | D1 |
| Methadonhydrochloride 10 mg/ml FNA injectievloeistof ampul 2 ml | chronische pijn, opiaatafhankelijkheid | ja | D2 |
| Methylthioninechloride 10 mg/ml FNA ampul 10 ml | acute methemoglobinemie | ja | D2 |
| Monochloorazijnzuur applicatievloeistof | lokalisatie van fistels, test op lekkage gedurende chirurgie | ja | D2 |
| Morfinehydrochloride 1 mg/ml injectievloeistof ampul 1 ml | behandeling van wratten | ja | C |
| Morfinehydrochloride 1 mg/ml injectievloeistof ampul 1 ml | pijnbestrijding (lage dosering voor bijvoorbeeld neonaten) | ja | D1 |
| Natriumchloride 5 mmol/ml injectievloeistof ampul 5 ml | deficiëntie, TPV kinderen | ja | D1 |
| Natriumfosfaat 3 mmol/ml infuusconcentraat ampul 5 ml | fosfaatsuppletie | ja | D1 |
| Natriumthiosulfaat 250 mg/ml injectievloeistof ampul 10 ml | antidotum bij intoxicatie met cyanide of jodium | ja | D2 |
| Nitroprussidenatrium 25 mg/ml injectievloeistof 2 ml | extravasatie van bepaalde cytostatica | ja | D4 |
| Nitroprussidenatrium 25 mg/ml injectievloeistof 2 ml | hypertensieve crisis | ja | B |
| Oxybuprocainehydrochloride 0,2% oogdruppel flacon 5 ml | lokaal anestheticum | ja | B |
| Pilocarpinehydrochloride 0,125% FNA oogdruppel flacon 5 ml | diagnostiek syndroom van Adie | ja | D2 |
| Pilocarpinehydrochloride 4% FNA oogdruppel flacon 5 ml | verlaging intra-oculaire druk | ja | D2 |
| Prednisolon 12,5 mg/ml injectievloeistof ampul 2ml | diverse inflammatoire indicaties | ja | D1 |
| Reinigingsvloeistof voor wonden flacon 100 ml | wondspoelvloeistof (schaafwonden) | ja | D1 |
| Talk steriel flacon 5 gram | pleurodese | ja | A1 |
| Theofylline 20 mg/ml injectievloeistof ampul 10 ml | rescue bij acute exacerbatie astma/COPD | ja | D1 |
| Vitamine-E-drank 25 mg/ml flacon 30 ml | deficiëntie | ja | D1 |
| Xylometazolinehydrochloride 0,05% + dexamethason 0,01% spoelvloeistof | postoperatief bij congestief neusslijmvlies (kortdurend) | ja | D1 |

UMCG: Universitair Medisch Centrum Groningen

Wel wordt bij ieder product aangegeven of het alleen bedoeld is voor een specifieke patiënt of populatie.

De twee door het LNA toegevoegde criteria 'gebruiksvriendelijkheid' en 'kwaliteit van leven' lijken geen meerwaarde te hebben boven het criterium 'gebruiksgemak'. Alle aspecten die bij deze twee criteria

horen, zijn ook te scharen onder het criterium 'gebruiksgemak'.

Om deze reden hebben wij besloten alleen het criterium 'gebruiksgemak' op te nemen en het specifieke voordeel per product nader in te delen (tabel 1) en zo nodig te specificeren.

| Veiligheid | Secundaire criteria | | Dezelfde werkzame stof en toedieningsweg geregistreerd in Nederland |
|------------|---------------------|---------------|---|
| | Ervaring | Gebruiksgemak | |
| D1 | ruim | 2 | ja |
| D1 | ruim | 2 | ja |
| D2 | voldoende | 3 | nee |
| C | voldoende | 1 | nee |
| D8 | voldoende | 3 | nee |
| D1 | ruim | 3 | ja |
| D1 | ruim | 2 | ja |
| B | voldoende | 3 | nee |
| B | ruim | 3 | nee |
| D1 | ruim | 2 | ja |
| D1 | ruim | 2 | ja |
| D1 | ruim | 2 | ja |
| B | ruim | 2 | ja |
| C | ruim | 3 | nee |
| D1 | ruim | 2 | ja |
| D2 | ruim | 3 | nee |
| D1 | ruim | 2 | ja |
| D2 | ruim | 3 | nee |
| D2 | voldoende | 3 | nee |
| D2 | voldoende | 3 | nee |
| C | beperkt | 3 | nee |
| D1 | ruim | 2 | ja |
| D1 | ruim | 2 | ja |
| D1 | ruim | 3 | ja |
| D2 | voldoende | 3 | nee |
| D4 | voldoende | 3 | nee |
| B | ruim | 3 | nee |
| D1 | ruim | 3 | ja |
| D1 | ruim | 3 | ja |
| D2 | ruim | 2 | ja |
| D1 | ruim | 1 | ja |
| D1 | ruim | 1 | nee |
| C | voldoende | 3 | nee |
| D1 | ruim | 3 | nee |
| D1 | ruim | 2 | ja |
| D1 | ruim | 3 | nee |

wordt geen verder literatuuronderzoek uitgevoerd. De beschreven aanpassingen met betrekking tot de primaire en de secundaire criteria zijn weergegeven in de laatste kolom van tabel 1. Onze werkwijze is verder gelijk aan de LNA-procedure.

Resultaten

Farmacotherapeutische plaatsbepaling

Er zijn 34 producten met in totaal 36 verschillende indicaties beoordeeld conform de door ons aangepaste LNA-procedure *Farmacotherapeutische plaatsbepaling apotheekbereiding*. In tabel 3 zijn de producten en de bijbehorende resultaten weergegeven. In het kader op blz. 218 is de farmacotherapeutische plaatsbepaling van de applicatievloei stof monochloorazijnzuur verder uitgewerkt. Bij producten die al lang worden toegepast, is de beschikbaarheid van informatie soms problematisch. In het geval van monochloorazijnzuur zijn er nauwelijks vergelijkende onderzoeken uitgevoerd en is het lastig de effectiviteit te kunnen vaststellen. Hoewel monochloorazijnzuur in Nederland regelmatig wordt toegepast, is het zelfs niet opgenomen in het *Informatorium Medicamentorum*. Monochloorazijnzuur is een etsende stof die ernstige brandwonden kan veroorzaken. Ook bij inademing en ingestie is de stof zeer toxisch. De gegevens die bekend zijn komen echter voornamelijk uit de chemische industrie, waar men met grote hoeveelheden werkt. Extrapolatie van ongevallen of blootstelling aan grote hoeveelheden monochloorazijnzuur naar de applicatie van een aantal microliter is daarom niet eenvoudig. Uiteindelijk zijn wij tot de conclusie gekomen dat de combinatie van literatuurgegevens en de jarenlange ervaring met dit product voldoende onderbouwing bieden om dit product te kunnen bereiden.

Primaire criteria

De 34 producten zijn allemaal geclassificeerd als werkzaam. Deze 'klassieke' apotheekbereidingen scoren hoog ten aanzien van gedocumenteerde effectiviteit en veiligheid (figuur 1). De meeste apotheekbereidingen voldoen zelfs ruimschoots aan het criterium voor landelijke doorlevering (niveau van bewijs ten minste D4). Slechts 1 product voldoet niet aan die eis. Het gaat om zuigtabletten met de combinatie amfotericine + colistine + tobramycine (effectiviteit B, veiligheid D8), gebruikt voor selectieve decontaminatie van de mondholte. Het gebruik van deze combinatie of van dezelfde stoffen in andere combinaties voor dezelfde toepassing is in de literatuur beschreven. Bovendien zijn in Nederland zuigtabletten met amfotericine B geregistreerd. Over de veiligheid van deze specifieke combinatie in een zuigtablet is echter weinig bekend. Maar gelet op het feit dat de andere bestanddelen van de zuigtablet (colistine en tobramycine) niet tot nagenoeg niet in het maagdarmlkanaal worden opgenomen, is het aannemelijk dat de systemische toxiciteit gering tot afwezig is.

Werkwijze farmacotherapeutische beoordeling UMCG

Bovenstaande overwegingen zijn verwerkt in de instructie voor de vaststelling van de farmacotherapeutische rationaliteit van apotheekbereidingen in de apotheek van het UMCG. Gevonden bewijs op niveau D1 t/m D4 wordt als voldoende beschouwd en in dat geval

Secundaire criteria

Het criterium 'ervaring' is voor de onderzochte producten beoordeeld als ruim tot voldoende. Vrijwel alle producten of de afzonderlijke componenten worden al jarenlang toegepast en zijn in de literatuur gedocumenteerd.

Voor 16 producten bestaat in Nederland geen geregistreerd alternatief met dezelfde toedieningsweg of formulering en dezelfde werkzame stof. Voor deze apotheekbereidingen speelt het secundaire criterium 'gebruiksgemak' een ondergeschikte rol. Van de overige 18 producten is bij 14 sprake van een specifiek voordeel ten opzichte van een geregistreerd product op het gebied van het gebruiksgemak. Sprekende voorbeelden zijn de juiste pH van de pilocarpine-oogdruppels FNA, waardoor de gebruiker van deze oogdruppels minder irritatie ondervindt dan van de geregistreerde handelspreparaten, of vitamine E en hydrochloorthiazide in de vorm van een drank om specifieke kinderdoseringen gemakkelijk en veilig te kunnen toedienen.

Beschouwing

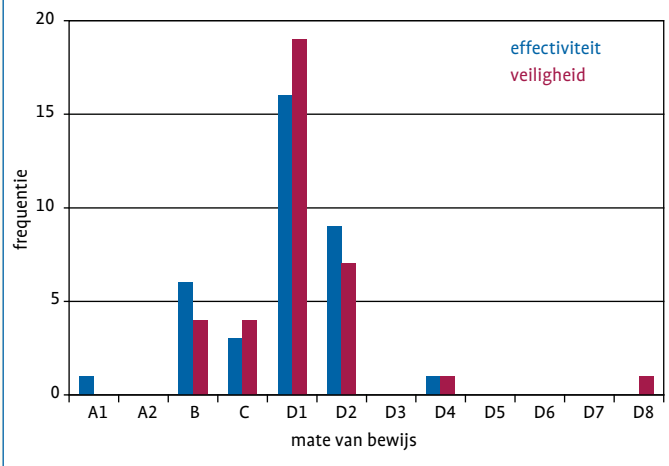
Uit de evaluatie van de LNA-procedure *Farmacotherapeutische plaatsbepaling apotheekbereiding* kwam naar voren dat de opzet van deze procedure goed toepasbaar is om op eenduidige wijze een geneesmiddel te beoordelen. Wel zijn er enkele aspecten waarop de procedure naar ons idee aangepast zou kunnen worden en die tot verbetering leiden. Het gaat om de beoordeling van de werkzaamheid en de vermindering van het aantal secundaire criteria. Door de definitie van gebruiksgemak uit te breiden en de criteria 'kwaliteit van leven', 'toepasbaarheid' en 'gebruiksvriendelijkheid' weg te laten, wordt geen relevante informatie gemist en is de uiteindelijke beoordeling overzichtelijker. Uiteraard dient altijd vastgelegd te worden of een product slechts voor een specifieke patiënt of voor een specifieke groep patiënten meerwaarde heeft. Hierbij moet ook worden gedacht aan geneesmiddelen die met weinig onderbouwing toch worden bereid omdat het betrokken middel voor een bepaalde patiënt of aandoening de enige behandeloptie is.

In de LNA-procedure staat niet duidelijk aangegeven wat de classificatie is van FNA- en LNA-voorschriften. Dit wordt gedeeltelijk verder uitgewerkt in de LNA-mededeling *Doorleveren en farmacotherapeutische rationaliteit*. Wij hebben besloten FNA-bereidingen te classificeren als D2, omdat deze producten zijn opgenomen in het *Farmacotherapeutisch Kompas*, en bereidingsvoorschriften van het LNA te classificeren als D4, omdat de farmacotherapeutische onderbouwing van deze producten minimaal D4 is [5]. Bij gebruik van het *Informatorium Medicamentorum* als bron moet de mate van bewijs voor de informatie onder 'niet-geregistreerde indicatie' steeds nader worden vastgesteld door literatuuronderzoek. Het *Informatorium* hanteert namelijk geen criteria ten aanzien van effectiviteit of veiligheid voor opname van een niet-geregistreerde indicatie. Opname in het *Informatorium* als niet-geregistreerde indicatie reflecteert alleen dat een bepaalde toepassing van een geneesmiddel in de praktijk voorkomt.

De 34 beoordeelde producten vormen samen een representatief pakket van apotheekbereidingen zoals die worden doorgeleverd binnen de ziekenhuisfarmacie. Voor de 34 beoordeelde producten geldt in ieder geval dat deze – met uitzondering van één product, amfotericine-colistine-tobramycinezuigtabletten – beoordeeld

Figuur 1

Resultaten van de beoordeling van 34 gestandaardiseerde apotheekbereidingen met 36 verschillende indicaties op basis van primaire criteria



konden worden als werkzaam en effectief met daarnaast voldoende onderbouwing over veiligheid. De zuigtabletten worden protocollair bij een specifieke groep patiënten gebruikt, zodat het verantwoord is dit product te bereiden en af te leveren [5].

Bij ongeveer de helft van het onderzochte pakket ligt de meerwaarde in het feit dat er in Nederland geen geregistreerd product met dezelfde werkzame stof beschikbaar is. Voor de andere helft geldt juist dat de toedieningsvorm zoals deze in de ziekenhuisapotheek is ontwikkeld, een specifieke meerwaarde biedt voor een bepaalde groep patiënten, bijvoorbeeld kinderen. Van één product, natriumfosfaatinfuusconcentraat, is de conclusie dat er in principe een geregistreerd alternatief in Nederland beschikbaar is.

Conclusie

De LNA-procedure *Farmacotherapeutische plaatsbepaling apotheekbereiding* (P01-2) is met enige door ons voorgestelde aanpassingen goed toepasbaar en eenduidig uit te voeren. Uit het beschreven onderzoek blijkt dat de meerwaarde van apotheekbereidingen voor een deel ligt in het niet beschikbaar zijn van een geregistreerd product van het gewenste geneesmiddel en voor een deel in de toedieningsvorm ervan die beter aansluit bij het gebruik.

LITERATUUR

- 1 Grootchalig bereiden door apothekers. IGZ circulaire 2007-02-IGZ. www.igz.nl/15446/478658/2007-02-Circulaire_grootber.pdf.
- 2 Kollöffel WJ, Boom FA. Het productdossier van de gestandaardiseerde bereiding. *Farmacotherapeutische rationaliteit en kwaliteit*. Pharm Weekbl 2000;135:25-8.
- 3 Duyvendak M, Bouwman-Boer Y, van Kooij YMAW, et al. Het probleem van de farmacotherapeutische onderbouwing. *Apotheekbereidingen van parenteralia*. Pharm Weekbl 2003;138:708-12.
- 4 *Farmacotherapeutische plaatsbepaling apotheekbereiding*. LNA-procedure P01-2. www.kennisbank.knmp.nl.
- 5 *Doorleveren en farmacotherapeutische rationaliteit*. LNA-mededeling. www.kennisbank.knmp.nl.