

Vrijgeven van cytostatica voor aflevering: ervaringen van een groot oncologisch, academisch centrum

A. Vermes, P.J.J.M. Janssen en P.J. Roos

Kernpunten

- De ziekenhuisapotheker speelt een belangrijke rol in het voorkomen van doseringsfouten bij cytostatica.
- In circa 1,5-3 % van de VTGM-handelingen met cytostatica doen zich onregelmatigheden voor die worden opgemerkt door de bevoegd persoon.
- Het merendeel van deze onregelmatigheden (ruim 90 %) is relatief onschuldig van aard.

Binnen de oncologische zorg vervult de moderne ziekenhuisapothek een niet meer weg te denken rol, tussen aanvragen en toedienen aan de patiënt van cytostatica. Gezien de potentiële risico's rondom het voor toediening gereedmaken (VTGM) van cytostatica vindt VTGM plaats binnen de muren van de ziekenhuisapothek of de depothek (decentrale apothek, gesitueerd dichtbij de uiteindelijke gebruiker). Tevens vervult de ziekenhuisapothek een rol als vraagbaak en kennissteunpunt met betrekking tot het opstellen van specifieke, nieuwe kuurschema's, het toepassen van de geldende arborichtlijnen rondom de toediening van cytostatica, het op de juiste wijze afhandelen van het geneesmiddelfalval en van excreten van de patiënt en het beantwoorden van vragen ten aanzien van wisselende deelgebieden, zoals: hoe te handelen rondom extravasaties.

Met betrekking tot de geneesmiddelenbereiding is sprake van strikte regelgeving en richtlijnen van de wetgever en de beroepsgroep [1-5]. Hiermee wordt gestreefd naar adequate en volledige kwaliteitsborging, om daarmee ieder potentieel risico voor de patiënt zo veel mogelijk uit te sluiten. Er is een groot verschil met de situatie waar het VTGM betreft. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) heeft dit november 2005 onderkend in een circulaire over maatregelen ter voorkoming van doseringsfouten bij cytostatica [6]. De IGZ meldt in de circulaire bij herhaling te worden geconfronteerd met calamiteiten die zijn veroorzaakt door toediening van verkeerde cytostatica, waarvan de oorzaak veelal gelegen is in een combinatie van structurele organisatorische tekortkomingen en persoonlijke fouten. De IGZ streeft naar structurele maatregelen ter verbetering van de patiëntveiligheid, waarbij als uitgangspunt moet gelden dat "(...) in de behandelketen geen twijfel mag bestaan over de juistheid van het voorschrift, de bereiding, aflevering en toediening van het juiste geneesmiddel in de juiste dosering, waarbij controlemomenten worden vastgelegd en door betrokkenen worden benut" [6]. In de desbetreffende circulaire schetst de IGZ acht risicobeperkende maatregelen, waaronder de eis dat de controle plaatsvindt binnen de periode dat de gevolgen van een verkeerde dosering nog te herstellen zijn. Vooruitlopend op de IGZ-circulaire is in augustus 2004 binnen de Apotheek van het Erasmus MC besloten alle voor toediening gereedgemaakte cytostatica vóór aflevering door een

Abstract

Release of cytostatic agents before delivery: experiences of a large academic oncology centre

Modern hospital pharmacy has a key role within oncological care. In August 2004 the hospital pharmacy of the Erasmus Medical Centre (Rotterdam, The Netherlands) started checking all aseptically prepared cytostatic agents by a qualified person before delivery to the ward. This article describes and discusses the experiences up till now.

The survey shows that during a period of two years within two of the three preparing facilities of the hospital pharmacy, over 57,000 cytostatic infusions were prepared. The qualified person noticed abnormalities in the procedures or in the handling of the product in 1.5-3 % of these cases. The majority (> 90 %) of these cases were rather insignificant. However, in approximately 5-10 % of these cases an abnormality was noticed that could possibly have serious consequences for the patient.

Using a qualified person and checking all aseptically prepared cytostatic infusions before administration to the patient is a useful and necessary tool in preventing serious medication errors with these agents.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(2):38-41

bevoegd persoon voor gebruik vrij te laten geven. Dit artikel schetst de ervaringen van de afgelopen twee jaar.

Situatie Erasmus MC

De Apotheek van het Erasmus MC bestaat uit drie locaties: Erasmus MC-Centrumlocatie (centrale apothek), Erasmus MC-Sophia (kinderziekenhuis) en Erasmus MC-Daniel den Hoed (oncologisch centrum). Het VTGM van cytostatica vindt op alle drie locaties plaats, het merendeel op de centrale bereidingsafdeling van de Centrumlocatie en in de depothek van het Erasmus MC-Daniel den Hoed. Een internist-oncoloog of een hematoloog en de verantwoordelijk ziekenhuisapotheker beoordelen en autoriseren alle originele cytostaticaprotocolen (kuurschema's) alvorens ze in de dagelijkse praktijk in gebruik kunnen worden genomen en op patiëntnaam uitgeschreven mogen worden.

De verdere werkwijze binnen beide centra is identiek. De betrokken afdelingen (dagbehandeling, afdelingen interne oncologie en hematologie) sturen de schriftelijke, geaccordeerde protocollen (kuurschema's) per fax of buizenpost naar de apothek. Een apothekersassistent controleert de aanvraag op volledigheid en juistheid en – indien correct – voert die in het elektronische bereidingsstelsel TgMed [versie TgMedWin; Richmond, Hengelo (O)] in. Een tweede apothekersassistent controleert of de invoer van

Tabel 1

Aantallen voor toediening gereedgemaakte cytostatica en door de bevoegd persoon geconstateerde onregelmatigheden (absoluut en als percentage van het geheel), Erasmus MC-Centrumlocatie en Erasmus MC-Daniel den Hoed

Kwartaal	Centrumlocatie VTGM [□]			Daniel den Hoed VTGM [□]		
	n	Geconstateerde onregelmatigheden	%	n	Geconstateerde onregelmatigheden	%
3 – 2004	3.931	13	0,3	3.785	20	0,5
4 – 2004	3.976	59	1,5	3.925	57	1,5
1 – 2005	3.142	56	1,8	4.076	92	2,3
2 – 2005	3.528	68	1,9	3.664	81	2,2
3 – 2005	3.293	110	3,3	3.351	63	1,9
4 – 2005	3.654	104	2,8	3.656	57	1,6
1 – 2006	3.491	98	2,8	3.076	69	2,2
2 – 2006	3.815	62	1,8	2.905	50	1,7
TOTAAL	28.515	570	2,0	28.438	489	1,7

[□] VTGM: voor toediening gereedgemaakte cytostatica

de gegevens juist is, waarna het VTGM wordt uitgevoerd in een veiligheidswerkbank in klasse-D-achtergrondruimte. Na het VTGM controleert een apothekersassistent het product en werkt het af. Aansluitend beoordeelt een bevoegd persoon (apotheker, indien niet mogelijk senior apothekersassistent) het product, inclusief aanvraag, VTGM-protocol, invoergegevens en historie van de patiënt (bijgehouden in een zelf ontworpen Access-database), en geeft het – indien akkoord – vrij voor aflevering en toediening. Eventuele constateringen van onregelmatigheden en fouten in de uit te voeren werkwijze worden schriftelijk vastgelegd en per kwartaal geïnventariseerd. Structureel vindt terugkoppeling van de resultaten plaats binnen een VTGM-kwaliteitsoverleg van de apotheek, waarbij alle locaties betrokken zijn. De resultaten worden ook besproken op de verschillende werkoverleggen met de betrokken medewerkers.

Resultaten

Sinds eind augustus 2004 legt een bevoegd persoon structureel de constateringen van onregelmatigheden en fouten vast en rapporteert ze. De aantallen voor toediening gereed te maken cytostatica en de aantallen geconstateerde onregelmatigheden zijn weergegeven in tabel 1. De lage percentages in kwartaal 3 van 2004 zijn te verklaren door het feit dat het vrijgeven van cytostatica voor aflevering gedurende de maand augustus is gestart, niet aan het begin van het kwartaal.

Tabel 2 vermeldt de geconstateerde onregelmatigheden, onderverdeeld in 22 categorieën. Hieruit blijken onder meer verschillen in werkwijzen (de locatie Erasmus MC-Daniel den Hoed gebruikt geen afleveretiketten) en verschillen in 'slordigheden' (op de locatie Erasmus MC-Centrumlocatie worden frequent parafen vergeten en onvolledige aanvragen ontvangen, op de locatie Erasmus MC-Daniel den Hoed worden frequent gegevens foutief ingevoerd of toedieningstijden op de toedieningsetiketten vergeten). Tabel 3 ten slotte vermeldt enkele geconstateerde, uitzonderlijke situaties.

Beschouwing

Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt, dat bij het VTGM van circa 57.000 cytostatica over een periode van twee jaar op twee locaties van het Erasmus MC de bevoegd persoon in circa 1,5-3,0 % van de gevallen een onregelmatigheid of een fout in de werkwijze of de handeling constateert. Ruim 90 % van de geconstateerde onregelmatigheden is relatief onschuldig (ontbrekende parafen, toedieningsetiketten, toedieningstijden, koelkastetiketten, *flaglabels* en chargenummers), in circa 5-10 % van de gevallen is sprake van een onregelmatigheid die in potentie ernstige gevolgen kan hebben voor de patiënt (verwisseling, niet-geëtiketteerde infuuszakken, foutief opgetrokken volumina, foutieve doseringen).

De bevoegd persoon is in nagenoeg alle gevallen een apotheker (altijd in geval van Erasmus MC-Centrumlocatie). In uitzonderingsgevallen (bijvoorbeeld VTGM-handelingen gedurende de weekenddienst voordat de dienstdoende apotheker aanwezig is) neemt een senior apothekersassistent deze taak waar. Het product kan aansluitend worden afgeleverd en toegediend, maar de bevoegd apotheker beoordeelt de aanvraag en het VTGM-protocol zo kort mogelijk hierna en ieder geval op dezelfde dag.

Gezien de omvang van de VTGM-werkzaamheden van de apotheek van het Erasmus MC gaat het verrichten van deze essentiële taak gepaard met een hoge personele inzet. Vergeleken met de oude situatie (controle van het gereede product door een apothekersassistent en van de protocollen aan het einde van de dag door een apotheker), blijkt invulling van deze taak in de praktijk voor de locaties Erasmus MC-Centrumlocatie en Erasmus MC-Daniel den Hoed in totaal 0,5 fte apotheker per locatie te bedragen [ingevuld door een ziekenhuisapotheker (in opleiding)]. Uitgaande van gemiddelde salariskosten van € 50.000,- per jaar, bedragen de kosten voor het constateren van een onregelmatigheid circa € 100,- (1059 constateringen gedurende twee jaar op beide locaties). Uitgaande van (maximaal) circa 10 % aan onregelmatigheden met een potentieel ernstig gevolg voor de patiënt

Tabel 2

Geconstateerde onregelmatigheden met betrekking tot voor toediening gereedmaken van cytostatica (absoluut en als percentage van het geheel) in Erasmus MC-Centrumlocatie en Erasmus MC-Daniel den Hoed (kwartaal 3 2004 tot kwartaal 2 2006)

Geconstateerde onregelmatigheden	Centrumlocatie		Daniel den Hoed	
	Absoluut	%	Absoluut	%
Gering risico voor patiënt				
Ontbrekende paraaf apothekersassistent controle invoer	49	8,6	7	1,4
Ontbreken/foutief ingevoerde patiëntgegevens	19	3,3	32	6,5
Foutief ingevoerde toedieningsdatum of toedieningstijd	13	2,3	10	2,0
Foutief ingevoerde afdeling	18	3,2	31	6,3
Foutief VTGM-protocol geselecteerd	8	1,4	12	2,5
Onderdeel kuurschema niet ingevoerd	4	0,7	10	2,1
Ontbrekende chargenummers of VTGM-protocol	58	10,2	56	11,5
Ontbrekende flaglabels op VTGM-protocol	15	2,6	8	1,6
Klem van zijlijn infuuszak geopend	6	1,1	11	2,3
VTGM te vroeg/houdbaarheid product verlopen	3	0,5	15	3,1
Ontbrekende paraaf apothekersassistent controle uitvoering	29	5,1	4	0,9
Ontbrekende paraaf apothekersassistent controle afwerking	45	7,9	10	2,0
Ontbreken koelkastetiket	69	12,1	66	13,5
Ontbreken afleveretiket	76	13,3	0	0
Ontbreken waarschuwingsetiket (niveau-2-product)	19	3,3	8	1,6
Ontbreken/foutieve houdbaarheid op etiket	18	3,2	38	7,8
Ontbreken etiket toedieningstijd	6	1,1	23	4,7
Ontbreken toedieningstijd op etiket toedieningstijd	10	1,8	35	7,2
Overig (restgroep)	70	12,3	70	14,3
Potentieel ernstig risico voor patiënt				
Foutief ingevoerde dosering	5	0,9	21	4,3
Onvolledige/foutieve aanvraag door behandelaar	26	4,6	8	1,6
Geen/foutief etiket op VTGM-product	2	0,4	11	2,3
Foutief cytostaticum	1	0,2	2	0,4
Foutief volume in spuit opgetrokken	1	0,2	1	0,2

VTGM: voor toediening gereedmaken

Tabel 3

Bijzondere onregelmatigheden, geconstateerd door de bevoegd persoon met betrekking tot voor toediening gereedmaken van cytostatica in Erasmus MC-Centrumlocatie en Erasmus MC-Daniel den Hoed

Geconstateerde onregelmatigheden	Centrumlocatie	Daniel den Hoed
Ontbrekende patiëntetiketten op gereede infusen	X	X
Foutief (na)berekende doseringen	X	
Foutief volume cytostaticum in spuit opgetrokken (bortezomib)	X	X
Verwisseling epirubicine en daunorubicine	X	
Paclitaxel voor toediening gereedgemaakt in niet-PVC-vrije infuuszak		X
Verwisseling mitomycine en mitoxantron		X
Methotrexaat intrathecaal: 15 mg opgetrokken in plaats van 12,5 mg		X
Verwisseling doseringen paclitaxel en carboplatine/cisplatine	X	X
Vincristine 2 mg voor toediening gereedgemaakt terwijl 1 mg is aangevraagd		X
Dosering studiemedicatie tienvoudig te laag gemaakt	X	X

dan wel onregelmatigheden die tot een ernstige fout hadden kunnen leiden, bedragen de kosten van het voorkomen hiervan circa € 1000,- per onregelmatigheid. Hierbij dient opgemerkt te worden dat deze onregelmatigheden niet onder de definitie FONA/MIP vallen, want het (foutieve) product heeft de apotheek niet verlaten. Met andere woorden: het systeem heeft gefunctioneerd. Aangezien de geconstateerde onregelmatigheden door de bevoegd persoon schriftelijk moeten worden vastgelegd, is naar alle waarschijnlijkheid sprake van een (lichte) onderschatting van de werkelijke situatie. Het is echter niet te verwachten dat er een onderschatting plaatsvindt van de potentieel ernstige onregelmatigheden.

Conclusie

Het voor aflevering vrijgeven van voor toediening gereedgemaakte cytostatica door een bevoegd persoon, is een noodzakelijk onderdeel in het proces van het voorkomen van fouten bij de toepassing van cytostatica. Twee jaar ervaring binnen twee locaties van het Erasmus MC laat zien dat sprake is van een arbeidsintensief en kostbaar proces, waarmee ernstige situaties en fouten zijn te voorkomen.

A. Vermes: sectorziekenhuisapotheker Geneesmiddelenbereiding, Erasmus MC-Centrumlocatie; P.J.J.M. Janssen: sectorziekenhuisapotheker, Erasmus MC-Daniel den Hoed; P.J. Roos: ziekenhuisapotheker, hoofd Ziekenhuisapotheek Erasmus MC; Rotterdam.

Correspondentie: dr. A. Vermes, a.vermes@erasmusmc.nl.

LITERATUUR

- 1 Wet op de Geneesmiddelenvoorziening; Staatsblad 408, 28 juli 1958.
- 2 Ziekenhuisapotheek Standaard 2004. Den Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers; 2004.
- 3 Good manufacturing practice ziekenhuisfarmacie. Den Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers/Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 1996.
- 4 Good Manufacturing Practice Ziekenhuisfarmacie. Annex 3 aseptische handelingen [versie februari 2005]. Den Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers/Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2005.
- 5 EC guide to good manufacturing practice. Brussel: Europese Commissie. http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/pdfs-en/revanivol4_3.pdf. Geraadpleegd augustus 2006.
- 6 Maatregelen ter voorkoming van doseringsfouten bij cytostatica [IGZ-circulaire]. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg, 2005. www.igz.nl. Geraadpleegd aug 2006.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Relatie tussen FPZ en voorschrijfgedrag van huisartsen

Wilma Denneboom

Het voorschrijfgedrag van huisartsen is zeer divers, wat slechts deels verklaard kan worden door demografische verschillen tussen praktijken. Met behulp van voorschrijfindicatoren kunnen deze verschillen zichtbaar gemaakt worden; deze indicatoren geven tevens een beeld van de kwaliteit van voorschrijven. De rol van de apotheker in Nederland verschuift van bereider van geneesmiddelen naar specialist op het gebied van farmacotherapie. In deze rol zou de apotheker mogelijk ook invloed uit kunnen oefenen op het voorschrijfgedrag van de huisartsen.

In deze studie keken Muijrs e.a. in hoeverre de kwaliteit van voorschrijven van de huisarts is geassocieerd met de mate van en houding ten opzichte van farmaceutische patiëntenzorg (FPZ). In een database met de aflevergegevens van 379 apotheken is het voorschrijfgedrag van de huisartsen in kaart gebracht met behulp van indicatoren die waren gebaseerd op de NHG-standaarden. De apotheken ontvingen een vragenlijst met betrekking tot het leveren van FPZ, onderverdeeld in drie categorieën: individuele patiëntenzorg, samenwerking met de huisarts en registratie van zorg. Verder werd gevraagd naar de houding ten opzichte van FPZ. In bivariate analyses werd gekeken in hoeverre het voorschrijfgedrag van de huisarts was gecorreleerd met de mate van en houding ten opzichte van FPZ in de apotheek met wie het meest werd samengewerkt. Hierna werden multivariate analyses uitgevoerd.

In het onderzoek konden de gegevens van 408 huisartsen gekoppeld worden aan 201 apotheken. Er kon geen correlatie aangetoond worden tussen de kwaliteit van voorschrijven en de houding van de apotheek ten opzichte van FPZ, de mate van individuele patiëntenzorg, de samenwerking met de huisarts en registratie van zorg. In de literatuur zijn verschillende studies beschreven waarbij in een gecontroleerde onderzoekssituatie een positief effect van FPZ-interventies op het voorschrijfgedrag is aangetoond. De auteurs hadden gehoopt dat ook hier, in de dagelijkse praktijk, een hogere mate van FPZ zou leiden tot een hogere kwaliteit van voorschrijven door de huisarts, maar helaas werd dit niet aangetoond. De auteurs geven dan ook als aanbeveling mee dat de samenwerking tussen huisarts en apotheker meer gestructureerd zou moeten worden, zodat de positieve resultaten zoals ze werden gezien onder de studieomstandigheden, ook in de dagelijkse praktijk zichtbaar worden.

Muijrs PEM, Grol RPTM, Sijbrandij J, Janknegt R, Knottnerus JA. Pharmaceutical care and its relationship to prescribing behaviour of general practitioners. *Pharm World Sci.* 2006;28(5):302-8.