

Eisen aan de magistrale bereiding van geneesmiddelen

C. (Kees) Neef

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1662

Elders in het *Tijdschrift* bespreken Hoppenbrouwers et al. 2 casussen, waarin een verwisseling van een medicament in een door de apotheek gemaakte bereiding ernstige klinische gevolgen had.¹ Door het pakken van een verkeerd geneesmiddel werd dexamethason gebruikt voor een magistrale bereiding in plaats van dexafetamine.

Aan deze casussen kunnen 3 aspecten onderscheiden worden: de therapeutische rationale van het preparaat, de individualisering van de therapie en de activiteiten met betrekking tot de bereiding.

THERAPEUTISCHE RATIONALE

Voor de aandoening ADHD is maar 1 preparaat uit de amfetaminegroep in ons land geregistreerd: methylfenidaat. Dexafetamine kan hiervoor gebruikt worden, maar het is niet voor deze indicatie geregistreerd. Dit betekent dat als de apotheek een magistrale bereiding van dexafetamine moet maken er een therapeutische onderbouwing moet zijn die deze bereiding rechtvaardigt. De argumentatie moet steekhoudend zijn: de ziekte reageert niet op andere behandelingen, of de patiënt heeft bijwerkingen op andere middelen, of iets dergelijks. Uit het artikel is niet duidelijk of deze therapeutische afwijking heeft plaatsgevonden.

INDIVIDUALISEREN VAN DE THERAPIE

Individualiseren van de therapie lijkt een centrale plaats in ons farmacotherapeutisch handelen in te gaan nemen. Dit argument wordt naar mijn mening geregeld misbruikt om afwijkingen van de gangbare therapie, preparaten en sterktes te motiveren. Maar wat houdt individualiseren eigenlijk in?

De auteurs vermelden dat er in 2007 nog 6,5 miljoen magistrale bereidingen gemaakt zijn. Geen getal om over het hoofd te zien. Toch moeten we ons afvragen of deze vorm van bereiden (lees individualiseren) nog zinvol is. Hierbij zijn er 2 vragen: is er een geregistreerde toedieningsvorm van dit middel in de handel? En: is de gewenste

doseereenheid beschikbaar? Is er geen geregistreerde toedieningsvorm in de handel dan moet er een 'nieuw' preparaat gemaakt worden. In dit geval betreft het dan in feite de bereiding van een nieuw experimenteel preparaat.

In het tweede geval zal de apotheek een capsule of een poeder bereiden met het bekende werkzame bestanddeel, tot op de milligram nauwkeurig qua gehalte. Maar is het maken van deze afwijkende sterkte wel nodig en kan deze dan met literatuur onderbouwd worden?

Het zoeken naar de juiste dosering van nieuwe geneesmiddelen is nog steeds een zwakke schakel in de registratiefase van een geneesmiddel: 2 of 3 studies om de juiste dosering vast te stellen ('dose finding'-studies) is al heel wat. Het is maar de vraag of daarmee de optimale dosering wel gevonden is, als het middel ter registratie wordt aangeboden. Dit pleit voor betere methoden om te komen tot een goed doseerregime. Farmacokinetische en farmacodynamische simulaties zouden hierbij behulpzaam moeten zijn. Maar de gevonden dosis moet, conform het beleid van de registratie-autoriteiten, altijd in de praktijk uitgetest worden, om geloofwaardig te zijn.

ACTIVITEITEN MET BETREKKING TOT DE BEREIDING

De vraag hier is hoe de verwisseling tussen de grondstoffen dexamethason en dexafetamine heeft kunnen gebeuren. Een 'pakfout'? Dexamethason hoort niet naast dexafetamine op de plank te staan: dexamethason staat in de kast met sterk werkzame bestanddelen, de zogenaamde vergiften, en dexafetamine hoort in de opiatenkast te staan. Hier is dus geen sprake van een simpele misgreep, maar een ander fenomeen: verkeerd lezen. Je ziet op het recept voorgeschreven dexam... en vult de rest zelf in. Misschien iets wat ons allen dagelijks overkomt?

De bereidingsomstandigheden voor geneesmiddelen moeten zo zijn dat een fout direct ontdekt en gecorrigeerd wordt. Dit houdt in dat het systeem erop gericht moet zijn om dergelijke fouten te onderscheppen. Binnen de bereidings sfeer van apotheken wordt dat gerealiseerd door de zogenaamde GMP-regelgeving te hanteren. GMP staat voor 'good manufacturing practice': goede manieren van produceren.² Vroeger heette dat l.a. (= lege artis, volgens de regels van de kunst), tegenwoordig is deze kunst vastgelegd in Europese richtlijnen. GMP geeft ons aanwijzingen hoe het proces en de handelingen geborgd

Universitair Medisch Centrum Maastricht.

Afd. Klinische Farmacie & Toxicologie:

prof.dr. C. Neef (c.neef@mumc.nl).

moeten zijn om te komen tot een goed en betrouwbaar geneesmiddel. In de farmaceutische industrie is dit al jaren dé kwaliteitsstandaard.

Gevalideerd weegprogramma In de ziekenhuisapotheken zijn we op de goede weg en wordt er al door een redelijk groot aantal gewerkt volgens de GMP-regelgeving of volgens de daarvan afgeleide ziekenhuisnorm. In de openbare farmacie is dit voor de individuele apotheken nog zeker niet het geval. Het is niet duidelijk of in de apotheken waar bovengenoemde verwisseling heeft plaatsgevonden, al wel volgens GMP gewerkt wordt. Wel wordt er gebruik gemaakt van een weegprogramma dat voorziet in identificatie en bevestiging van de grondstoffen door middel van het aflezen van barcodes. De computer checkt op grond van de barcode en het protocol of de juiste grondstof in de juiste hoeveelheid wordt verwerkt. Maar de schijn van veiligheid bedriegt: de identificatiestap kan namelijk overgeslagen worden. De achtergrond hiervan is een heel praktische: als de identificatiestap niet genomen kan worden, doordat bijvoorbeeld de grondstof nog niet is ingevoerd in het systeem, dan moet de assistente wel verder kunnen werken. Dus voorziet het systeem in de mogelijkheid dat een tweede assistente deze controle ‘manueel’ uitvoert – met de mogelijkheid van fouten als gevolg. Dit nu is de zwakste schakel in het bereidingsproces. Het weegprogramma had gevalideerd moeten zijn, dat wil zeggen volgens GMP getoetst. In dat geval was de manuele stap nooit geautoriseerd.

Dan rijst vanzelf de vraag of de magistrale bereiding in de openbare apotheek nog een haalbare kaart is, want zo'n validatieprocedure is arbeidsintensief en daardoor duur. Voor enkele ziekenhuisapotheken is het al een brug te ver gebleken, zij maken zelf geen magistrale bereidingen meer, maar besteden deze uit aan een collega of groep collega's die wel de capaciteit heeft om GMP te implementeren. Deze ontwikkeling zorgt meestal ook voor een sanering van het pakket geneesmiddelen dat nog magistraal bereid wordt.

Maar de vraag is echter of deze sanering wel een goede ontwikkeling is. Hoe zinvol zijn de huidige magistrale bereidingen nog? Hebben we deze individualisering ook echt nodig?

CONCLUSIE

Terug naar de magistrale receptuur in de dagelijkse praktijk. Er zou veel voor te zeggen zijn om deze verregaand te standaardiseren. Een gestandaardiseerde individuele bereiding, waarvan de ontwikkeling heeft plaatsgevonden met in achtneming van de GMP-regels, kan prima in een goed geoutilleerde openbare apotheek worden uitgevoerd.

Kan deze verwisselingsfout dan niet meer optreden? Ik denk toch wel: bereiden blijft mensenwerk. Maar in elk geval is het systeem dan zo ingericht en getoetst, dat deze fout ontdekt wordt voordat het preparaat aan de patiënt is afgeleverd.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 5 augustus 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A2032

[➤ Meer op www.ntvg.nl/opinie](http://www.ntvg.nl/opinie)

LITERATUUR

- 1 Hoppenbrouwers CJC, Mooren GCAHCM, Heuvel J van den, Coul ME Op de, Trotsenburg PAPS. Verwisseling dexamfetamine en dexamethason door lees- en klankgelijkenis. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1662.
- 2 Europese Commissie. EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. Brussel: Europese Commissie; 2008.