



VZA

Handboek

Medicatieveiligheid

Editie 1
Augustus 2010

Inleiding

Met enige trots kunnen wij u het eerste VZA handboek 'Medicatieveiligheid' voorleggen.

De Vlaamse Vereniging van Ziekenhuisapothekers wilde een handboek ontwikkelen dat ingaat op de veiligheid van de totale farmaceutische zorg. Collega Frank Van Beek was hiervoor de grote inspirator en drijvende kracht. Binnen de VZA werd een SIG medicatieveiligheid opgericht, met als doel het ontwikkelen van dit handboek en het organiseren van activiteiten rond medicatieveiligheid, waarop alle ziekenhuisapothekers met deze specifieke interesse worden uitgenodigd. Collega Annemie Somers leidt deze SIG en heeft dit project met veel enthousiasme getrokken.

De Vlaamse Vereniging van Ziekenhuisapothekers kon terug rekenen op haar leden om de verschillende thema's te bepalen en in werkgroepen uit te werken. Ook hier een speciale dank aan de voorzitters van deze werkgroepen die het mogelijk maakten om deadlines te respecteren en de teksten inhoudelijk klaar te maken voor alle collegae. De firma Pfizer gaf onze vereniging de nodige facilitaire en administratieve ondersteuning. Partnership in kwaliteit van zorg is hier geen loos begrip.

Het handboek 'Medicatieveiligheid' is aanvullend aan het handboek 'Intercollegiale Toetsing', gezien het handboek 'Medicatieveiligheid' start, waar het handboek 'Intercollegiale Toetsing' eindigt. Een veilig geneesmiddelenproces reikt immers buiten de muren van de ziekenhuis-apotheek en het voorkomen van medicatiefouten is niet alleen een zaak van apothekers en apotheekmedewerkers. Het multidisciplinaire gegeven van de keten maakt dit tot een complex gebeuren en het handboek wil hierin een steun betekenen.

Toch zijn er ook parallellen tussen de twee handboeken. Net zoals het handboek 'Intercollegiale Toetsing' is het handboek 'Medicatieveiligheid' een werkstuk dat van en door de ziekenhuis-apothekers gevoed werd en wordt. Wij rekenen er dan ook op dat alle collegae hun op- en aanmerkingen, hun suggesties en 'warm water' zullen delen op onze gebruikelijke open wijze. De website van de VZA wordt hierbij aanbevolen.

Deze eerste editie is ongetwijfeld het begin van een mooie Belgische versie van de ommekeer in het omgaan met medicatiefouten en het verhogen van de medicatieveiligheid.

To Err is Human.

Katy Verhelle
Bestuurslid VZA

Annemie Somers
SIG Medicatieveiligheid VZA

Frank Van Beek
Erelid VZA

Voorwoord

S. Smets, ZNA Antwerpen

'Medications are a blessing if health care providers prescribe, prepare, dispense, and administer them to patients safely and appropriately'. Zo begint het voorwoord van de tweede editie van het boek 'Medication errors' van het Institute for Safe Medication Practices, uitgegeven door ASHP (American Society of Health-System Pharmacists). Geneesmiddelen kunnen een zegen zijn, maar kunnen ook een gesel worden.

Het traject dat een geneesmiddel doorloopt vanaf het verlaten van de apotheek tot aan de patiënt is een enorm complex gebeuren, waar de meeste personen, die er niet mee geconfronteerd worden, zich geen idee van kunnen vormen. Vergelijken we dit proces met een industrieel proces om de complexiteit in te schatten.

Uit studies blijkt dat de meeste arbeidsongevallen gebeuren in de 'bouw'. De bouw is één van de minst veilige werkomgevingen. De oorzaak is te zoeken in het feit dat bij het oprichten van een gebouw, de werf voortdurend onderhevig is aan veranderingen. Vandaag werken de bouwvakkers in een put om de funderingen te maken, volgende maand zit men ter hoogte van het 'maaiveld' en later is men op de verdiepingen bezig. Constante veranderingen van de werkomstandigheden zorgen ervoor dat veiligheidsmaatregelen steeds moeten aangepast worden om ongevallen te voorkomen. Veilige werktuigen en uitrusting zijn onontbeerlijk om niet gekwetst te raken. Een verplichte helm beschermt tegen vallende materialen...

In een assemblagefabriek van auto's komen we in een heel andere situatie terecht: het proces is volledig onder controle. Elk stuk dat moet gemonteerd worden is aanwezig op het moment dat de wagen voorbij rolt aan de band. Het werk in 'shifts' brengt weinig problemen met zich mee: de overgang vereist niet veel communicatie gezien alle procedures bekend zijn en niet wijzigen.

Het traject dat medicatie moet doorlopen vanaf de diagnose, het voorschrift, de verdeling tot de toediening is geen bandwerk. De complexiteit, en vooral in ziekenhuismilieu, is zeer groot omwille van het 'matrix-gebeuren' van het geneesmiddelentraject. Er zijn veel verschillende patiënten. Voortdurend zijn er wijzigingen/aanpassingen in diagnose, therapie en toediening. Daarnaast is er het logistieke traject, en steeds wisselende zorgverleners. Hoeveel dimensies kunnen we hier identificeren?

Een eerste dimensie betreft de patiënt: we krijgen te maken met een patiënt die een pad doorloopt van onderzoeken, operaties, behandelingen. Deze gebeurtenissen zorgen ervoor dat de patiënt, als het ware, steeds een gewijzigde of andere patiënt wordt. Behandelingen, geneesmiddelen, moeten bijgestuurd worden aan de hand van onderzoeksresultaten, radiologie, orgaanfalen, infecties.....

Een tweede aspect is de logistieke stroom versus de datastroom. Data, in een elektronisch dossier, zijn in principe met de nieuwste technologie zeer gemakkelijk up-to-date te houden. De laatste informatie is beschikbaar, zonder dat men last heeft van de 'oude' informatie. Die kan immers gemakkelijk gearchiveerd, of in een historiek bewaard en geconsulteerd worden. Anders wordt het wanneer een fysiek goed, versta het geneesmiddel, aanwezig is op de plaats waar het moest toegediend worden, maar dat dit omwille van een wijziging in de therapie niet meer nodig is. Het is niet omdat er een nieuw gegeven verschijnt in het elektronisch dossier dat het fysiek aanwezige geneesmiddel voor de patiënt vanzelf verdwijnt. Er dient actie te worden ondernomen en snel, wil het geneesmiddel niet per vergissing toegediend worden.

Een derde aspect is het steeds wisselen van zorgverlener in de ziekenhuizen. Beginnen we bij de artsen: meestal ziet de patiënt verschillende artsen met elk hun eigen specialistische behandeling. Een geneesmiddel opgestart door de ene moet soms bijgestuurd worden door een tweede. Ook verpleegkundigen wisselen voortdurend. Shiftwerk, verlof, weekends hebben allemaal een impact op de continuïteit en de juistheid van de zorg. Goede communicatie is essentieel, maar we merken dat communicatie steeds moeilijker wordt. Bovenop komt de prestatiedruk om de hoek kijken. Deze zal het 'juist werken' niet gaan bevorderen wanneer bepaalde grenzen van de hoeveelheid van werk, dat moet gepresteerd worden, overschreden wordt.

Omnis comparatio claudicat. De vergelijking met de 'bouw' is natuurlijk maar een vergelijking. De daar getroffen veiligheidsmaatregelen hebben wel resultaten afgeworpen. Maatregelen treffen om de medicatieveiligheid te bevorderen zijn evenzo belangrijk. Als apotheker is dit zeker een van onze belangrijke taken. Laten we deze maatregelen nemen, ze voortdurend controleren, evalueren en bijsturen. Moge dit handboek hierbij een hulp zijn.

Inhoudstafel

Hoofdstuk 1:	Theoretische achtergrond, definities	7
1.	Definitie van 'medicatiefouten'	7
2.	Situering van medicatiefouten t.o.v. andere begrippen	7
3.	Omvang en oorzaken van medicatiefouten.....	8
4.	Acties tot het verhogen van de medicatieveiligheid.....	8
Hoofdstuk 2:	Medicatieveiligheid, melden en analyse van incidenten	10
1.	Inleiding.....	10
2.	Checklist.....	11
3.	Aanbevelingen.....	12
3.1.	Welke medicatie-incidenten melden?	12
3.2.	Aanbevelingen voor het meldsysteem.....	12
3.3.	Aanbevelingen voor het meldformulier	13
4.	Analyse van medicatiefouten	13
4.1.	Karakterisatie van de fout	13
4.2.	Systeemanalyse volgens foutentheorie (J. Reason).....	15
4.3.	Retrospectieve analysemethoden	16
4.4.	Prospectieve technieken	18
4.5.	Preventie.....	19
Hoofdstuk 3:	Veilig omgaan met cytostatica.....	21
1.	Inleiding.....	21
2.	Checklisten.....	22
2.1.	Voorschrift / Protocol.....	22
2.2.	Validatie van het voorschrift	23
2.3.	Validatie van de bereiding	23
2.4.	Veiligheid tijdens het toedienen.....	25
2.5.	Stockage op de afdeling en retour.....	27
2.6.	Thuisbehandeling.....	28
Hoofdstuk 4:	Werken aan een veilige geneesmiddelendistributie.....	29
1.	Inleiding.....	29
2.	Checklisten.....	29
2.1.	Medicatieveiligheid en het voorschrift.....	29
2.2.	Medicatieveiligheid: distributie in de apotheek	30
2.3.	Distributie op de afdeling.....	32
Hoofdstuk 5:	Transmurale zorg.....	34
1.	Inleiding.....	34
2.	Randvoorwaarden	35
3.	Thuismedicatiezakje	35
4.	Farmaceutische anamnese	36
4.1.	Beschrijving	36
4.2.	Checklist farmaceutische anamnese.....	36
5.	Farmaceutisch ontslagmanagement.....	37
5.1.	Beschrijving	37
5.2.	Checklist farmaceutisch ontslagmanagement.....	39
6.	Toekomstige ontwikkelingen.....	40
Hoofdstuk 6:	Klinische farmacie verhoogt de medicatieveiligheid	41
1.	Inleiding.....	41
2.	Activiteiten van de klinisch apotheker	42
3.	Opsporen van geneesmiddelgerelateerde problemen door de klinisch apotheker	43
4.	Interpretatie van labowaarden	44
5.	Opzoeken van geneesmiddeleninformatie	49
6.	Klinische farmacie en het elektronisch patiëntendossier	50
7.	Casuïstiek.....	51

Hoofdstuk 7: Richtlijnen voor goed gebruik van geneesmiddelen	54
1. Inleiding.....	54
1.1. Achtergrond.....	54
1.2. Ontwikkelen van richtlijnen	55
1.3. Hoe richtlijnen implementeren	56
2. Checklist.....	58
3. Aanbevelingen.....	59
3.1. Bijdrage aan de medicatieveiligheid door bewaking van de toepassing van de antibiotica-richtlijnen en het therapeutisch antibioticumformulier	59
3.2. Nationale Surveillance van het gebruik van anti-infectieuze middelen via webapplicatie van Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid	60
3.3 Audit: Evaluatie van de antibioticatherapie	60
4. Interessante bronnen voor de apotheker	61

Hoofdstuk 1: Theoretische achtergrond, definities

A. Somers, UZGent

1. Definitie van ‘medicatiefouten’

Een medicatiefout (Engelse term ‘Medication Error’ of afgekort ‘ME’) wordt gedefinieerd als *‘elke vermijdbare gebeurtenis die een niet correct geneesmiddelengebruik veroorzaakt en kan leiden tot schade bij de patiënt’* [1]. Dit kan te wijten zijn aan geneesmiddelen, procedures, systemen en processen zoals voorschrijven, ordercommunicatie, verpakking en benaming van geneesmiddelen, bereiding, distributie, administratie, opleiding, en monitoring. Medicatiefouten situeren zich dus op verschillende niveaus nl. voorschrift, aflevering, bereiding, toediening en inname door de patiënt. Men benoemt medicatiefouten soms als de extrinsieke toxiciteit van geneesmiddelen, terwijl de intrinsieke toxiciteit de geneesmiddelenbijwerkingen omvat, die optreden zonder dat er een fout gemaakt is [2].

De term ‘medicatiefout’ heeft een negatieve bijklank, omdat ‘fout’ verwijst naar ‘schuld’ en naar persoonlijk falen. Men spreekt misschien beter over een ‘incident’ in het geneesmiddelenproces. De algemene foutentheorie, beschreven door J. Reason, baseert zich op drie fasen die leiden tot een incident [3], m.n. systeemfalen, fouttriggers en actieve onveilige acties. Meestal doet een actieve onveilige actie door een persoon zich voor doordat er onderliggende, onveilige stappen zijn in het proces (het systeemfalen), die meestal in combinatie met een trigger (bv. werkdruk) kunnen leiden tot een incident. Deze theorie kan perfect toegepast worden op incidenten die zich voordoen in het geneesmiddelenproces.

2. Situering van medicatiefouten t.o.v. andere begrippen

Niet onbelangrijk is het onderscheid tussen de begrippen ‘Adverse Drug Reaction’ (ADR), ‘Adverse Drug Event’ (ADE) en ‘Drug Related Problem’ (DRP).

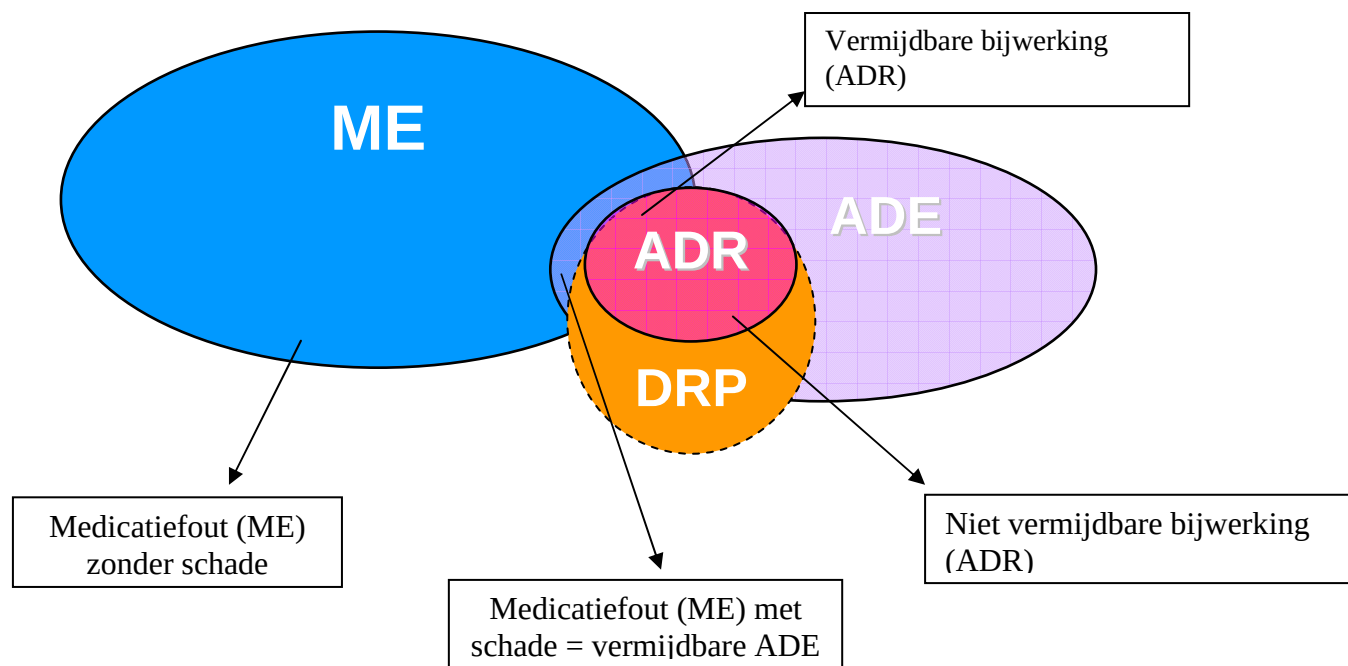
Een ADR is een ongewenst geneesmiddeleneffect (publieke Nederlandse term: geneesmiddelenbijwerking), waarvan de relatie met het geneesmiddel meestal goed gekend is, en optreedt bij ‘normaal’ gebruik van het geneesmiddel. De ongewenste effecten van een geneesmiddel dienen steeds afgewogen te worden t.o.v. de gewenste therapeutische of profylactische effecten. Indien een bepaald ongewenst effect dat kan vermeden worden (bv. door het geneesmiddel niet meer toe te dienen of door een ander geneesmiddel toe te voegen), zich toch blijft voordoen, kan men spreken van een medicatiefout.

De definitie van een ADE is ‘een schadelijk effect dat optreedt tijdens het gebruik van een geneesmiddel’. Strikt gezien hoeft er dus zelfs geen relatie met het geneesmiddel te bestaan (cf. brede definitie die gebruikt wordt bij klinische studies). De term ‘ADE’ is ook breder dan ‘ADR’ omdat verkeerd gebruik van geneesmiddelen kan resulteren in een ongewenst effect dat niet beschouwd wordt als een klassieke bijwerking.

Er bestaan verschillende classificaties voor geneesmiddelgerelateerde problemen (Engelse term: ‘Drug Related Problem’ of afgekort ‘DRP’). In alle classificaties worden ongewenste geneesmiddeleneffecten (ADRs) vernoemd. Daarnaast spreekt men ook over het ‘falen’ van de therapie, door therapie-ontrouw, subtherapeutische dosis,... In sommige classificaties wordt ook het ontbreken van een geneesmiddel (een onbehandelde indicatie) als een geneesmiddel-gerelateerd probleem beschouwd [4,5].

Belangrijk is dat medicatiefouten vermijdbaar zijn en dat ze niet noodzakelijk gerelateerd zijn met schade aan de patiënt. Men kan dus geneesmiddelgerelateerde problemen als medicatiefouten bestempelen vanaf het moment dat ze vermijdbaar zijn.

In onderstaand schema wordt getracht de diverse termen grafisch voor te stellen [1]. Gezien er onvoldoende duidelijkheid bestaat omtrent de relatieve omvang van de problemen dient de grootte van de cirkels met de nodige omzichtigheid te worden bekeken.



3. Omvang en oorzaken van medicatiefouten

Literatuurstudies tonen aan dat medicatiefouten bij ongeveer 3% van de ziekenhuisopnames voorkomen [6]. Uiteraard zullen niet alle fouten de patiënt bereiken of schade berokkenen, en leidt slechts een klein aantal van deze vergissingen tot ongewenste effecten (Bates et al [7]: bij 1,5% van de hospitalisatiedagen). De precieze incidentie en omvang van medicatiefouten is erg moeilijk in te schatten, gezien de studies verschillen qua definities, detectiemethoden, en patiëntengroepen [8,9].

Uit de literatuur blijkt dat heel wat geneesmiddelgerelateerde problemen hun oorsprong vinden op het niveau van het voorschrift (keuze van het geneesmiddel, dosis, monitoring van de therapie, opvolging van bijwerkingen,...) [10-12]. Dit wordt benoemd als ongepaste farmacotherapie (Engelse term 'inappropriate pharmacotherapy'). Andere kritische elementen in het geneesmiddelenproces zijn de transmurale overdracht en interne transfers, transcriptie van medicatie-opdrachten, en onvoldoende controles bij het klaarmaken en bij de toediening van medicatie.

4. Acties tot het verhogen van de medicatieveiligheid

Men dient zich ervan bewust te zijn dat het geneesmiddelenproces in het ziekenhuis een complex proces is omwille van het hoog volume (gemiddeld 7 geneesmiddelen per dag per patiënt), de interne dynamiek en multidisciplinariteit met kans op communicatiestoornissen, en de tijdsdruk waaraan het geneesmiddelenproces onderhevig is.

Actiepunten voor het verhogen van de medicatieveiligheid kunnen geformuleerd worden m.b.t. verschillende aspecten [13,14]:

- goede organisatie van de geneesmiddelenvoorraden (verpakkingen, waarschuwingen, centrale stockering van 'gevaarlijke' medicatie, automatische voorraadkasten,...)
- informatisering van de medicatie-opdrachten en elektronische toedieningsregistratie
- barcodering van patiënt en medicatie
- verhogen van de medicatiekennis bij zorgverstrekkers
- geneesmiddeleninformatie (farmacologisch, farmacotherapeutisch, en farmaco-technisch)
- ondersteuning bij het voorschrijven van medicatie (vb. via standaarden) en waarschuwingen (vb. omtrent dosissen, interacties,...)
- centrale bereiding van geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische index en van complexe infuzen
- naadloze transmurale communicatie over geneesmiddelen
- klinische afdelingsapothekers
- rapportering van vergissingen en actieve observaties van het geneesmiddelenproces, met analyse en formuleren van actiepunten, en feedback naar de medewerkers.

Referenties

1. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. Am J Health Syst Pharm 1998 55;2:165-6
2. Drug safety of hospitalized patients. P.M.L.A. van den Bemt, thesis Groningen University, 2002
3. Reason J. Human error. New York: Cambridge University Press, 1990
4. Hepler, C. D. and L. M. Strand. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm 1990 47;3:533-43
5. Hallas, J. et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. J Intern Med 1990 228;2:83-90
6. Schmitt E. Le risque médicamenteux nosocomial. Masson, Paris, 1999
7. Bates DW, Boyle DL, Van der Vliet MB et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. J Gen Intern Med 1995;10:199-205
8. van den Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT et al. Drug-related problems in hospitalised patients. Drug Saf 2000 22;4:321-33
9. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M et al. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. Drug Saf 2007 30;5:379-407
10. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ et al. Systems analysis of adverse drug events. JAMA 1995;274:35-43
11. Lesar TS et al. Factors related to errors in medication prescribing. JAMA 1997;277:312-17.
12. Seeger JD et al. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. Pharmacotherapy 1998;18:1284-89
13. van den Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT et al. Drug-related problems in hospitalised patients. Drug Saf 2000 22;4:321-33
14. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M et al. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. Drug Saf 2007 30;5:379-407

Hoofdstuk 2: Medicatieveiligheid, melden en analyse van incidenten

C. Ligneel, UZ Brussel (coördinator)
T. Devlieger, AZ Groeninge Kortrijk
C. De Vroe, AZ St-Jan Brugge
A. Somers, UZ Gent

1. Inleiding

Allereerst worden de begrippen 'patiëntveiligheid', 'comité patiëntveiligheid', en 'veiligheidscultuur' verduidelijkt:

Patiëntveiligheid:

- de manier waarop in de zorg en in de organisatie ervan wordt omgegaan met risico's op onbedoelde en vermijdbare schade voor de patiënt
- richt zich op de klinische risico's in het gehele zorgtraject, onder meer gerelateerd aan medicatiegebruik, bloedtransfusies, ziekenhygiëne, decubitus, valincidenten, chirurgische ingrepen, spoedinterventies, materiaalfalen...
- omvat het geheel van verbeteringen die gerealiseerd kunnen worden op vlak van communicatie, leiderschap, ICT-ontwikkelingen, uitrusting, opleiding, incidentenregistratie, organisatiecultuur, procesbeheer....

Comité voor patiëntveiligheid:

- multidisciplinaire samenstelling
- opdrachten:
 1. opstellen van een beleidsplan voor patiëntveiligheid
 2. organiseren van opleidingen voor patiëntveiligheid
 3. bewaken van de veiligheidscultuur o.m. door cultuurmetingen
 4. onderhouden meld- en analysesysteem voor (bijna-) incidenten
 5. proactieve risicoanalyse en inventarisatie
 6. coördineren van verbeteracties voor patiëntveiligheid
 7. kennis- en ervaringsuitwisseling met andere ziekenhuizen

Veiligheidscultuur:

Om de patiëntveiligheid in het ziekenhuis te kunnen verhogen moet er een 'veiligheidscultuur' gecreëerd worden. Dit is een organisatiecultuur die aanvaardt dat instellingen en verstrekkers fouten (kunnen) maken en die voldoende open en transparant is om het mogelijk te maken uit fouten te leren om herhaling ervan in de toekomst te voorkomen. Dit impliceert de afbouw van een verwijt- en penalisatiecultuur die er nog vaak heerst en die het 'afdekken' en verborgen houden van fouten of bijna-fouten bevordert.

Men spreekt ook van het 'VeiligheidsManagementSysteem' (VMS), nl. het geheel van organisatorische processen ter beheersing van mogelijke risico's. Dit omvat allerlei maatregelen:

- veiligheidsrondes (klinische audits) op alle diensten van het ziekenhuis uit te voeren. Men overloopt een checklist van vragen ivm de veiligheid(structuurvragen, procesvragen en uitkomstvragen) en voert gesprekken met werknemers van de dienst. Nadien wordt er door bv. de veiligheidscoördinator feedback (opmerkingen en eventuele verbeter suggesties, alsook de positieve punten) gegeven naar de betrokken dienst.
- sensibiliseren om fouten of bijna-fouten te melden via een centraal meldingssysteem. Na analyse van het incident wordt er opnieuw feedback gegeven aan de betrokken dienst
- verspreiden van alert-berichten, nieuwsbrieven, 'casus van de maand'
- foutloze aansprakelijkheid: het creëren van een juridisch kader opdat meldsystemen optimaal kunnen functioneren en de melder van het incident wordt beschermd; dit gezien de vrees voor juridische claims en interne sancties.

2. Checklist

	J	N	NVT
Bestaat er een meldingssysteem voor incidenten met medicatie?			
Zo neen:			
Worden incidenten met medicatie besproken? ▪ Binnen de apotheek? ▪ In een multidisciplinaire werkgroep? Worden actiepunten voor een veiliger geneesmiddelenproces opgesteld?			
Zo ja:			
Worden incidenten met medicatie binnen de apotheek gemeld? Worden incidenten met medicatie binnen één of meerdere afdelingen van het ziekenhuis gemeld (uitgezonderd apotheek)? Worden incidenten met medicatie ziekenhuisbreed gemeld?			
Maakt dit meldingssysteem deel uit van een algemeen incidentmeldingssysteem (waarin ook andere types incidenten gemeld worden)?			
Is het meldsysteem elektronisch?			
Is anoniem melden mogelijk?			
Is er anonimisatie van patiëntgegevens / gegevens van betrokken medewerkers?			
Gebeurt er een analyse van de medicatie-incidenten? ▪ Gebeurt deze analyse binnen de apotheek? ▪ Worden incidenten met medicatie geanalyseerd binnen één of meerdere afdelingen in het ziekenhuis (uitgezonderd apotheek)? ▪ Gebeurt deze analyse door een multidisciplinaire werkgroep, gestuurd door het comité patiëntveiligheid?			
Gebeuren deze analyses volgens een vastgelegde taxonomie? (bv. RCA, PRISMA,...)			
Wordt er feedback gegeven ? ▪ naar de melder? ▪ algemene feedback naar de zorgverleners? ▪ naar het MFC en/of naar de directie? ▪ Naar het comité patiëntveiligheid?			
Wordt het meldingssysteem ondersteund door een comité patiëntveiligheid?			
Wordt er een lijst met actiepunten bijgehouden (incl. verantwoordelijken, en vooruitgang)?			
Zijn er afspraken voor bewaring van de documenten (meldingen, analyses,...) Zijn de databases beveiligd?			

3. Aanbevelingen

3.1. Welke medicatie-incidenten melden?

- Onderscheid tussen 'incident' en 'technische' klachten:
 - ☞ Klachten (kwaliteitsgebreken) over geneesmiddelen en grondstoffen kunnen de patiënt wel bereiken maar zijn eerder technisch van aard en niet zozeer gerelateerd met de organisatie van het geneesmiddelenproces. Deze klachten worden meestal gemeld naar de firma en dienen ook gemeld te worden aan het Directoraat-Generaal Geneesmiddelen (DGG) (zie bijlage 1); er kunnen ook interne acties zijn nl. controleren lotnummers, andere manier van verpakken,... Voor dergelijke klachten wordt best een apart formulier gemaakt, dat wel kan geïntegreerd worden in een elektronisch meldsysteem.
- Wat met medisch materiaal en implantaten?
 - ☞ Indien patiënt gerelateerd: klasseren als een incident; indien materiaalfalen: technische klacht naar de firma en DGG en opvolging door CMM.
- Dient ook gemeld te worden wat er fout loopt binnen de apotheek (bv. fout bereid, maar ontdekt bij controle en dus niet doorgegaan naar de dienst)?
 - ☞ Bepaalde zaken kunnen interessant zijn om te melden zodat feedback kan gegeven worden naar apotheekmedewerkers (let op: deze vergissing is bijna gebeurd); opvolging enkel binnen apotheek; dienst van plaatsvinden = apotheek;
- Dienen alle afwijkingen gemeld te worden, bv. tijdsfouten?
 - ☞ de apotheker kan bijvoorbeeld de filter zijn; wat als ernstig kan beschouwd worden maar toch onderschept werd toch melden.

Aanbeveling om te melden:

ADEs: Incidenten die geleid hebben tot schade bij de patiënt
Potentiële ADEs: Incidenten die onderschept werden maar - indien niet onderschept - schade hadden kunnen teweeg brengen bij de patiënt.
Binnen de apotheek: ▪ vergissingen met bereidingen (ook indien onderschept bij controle); zeker met cytostatica ▪ foutief klaargelegde specialiteiten mits belangrijk voor feedback naar apotheekassistenten ▪ omstandigheden of situaties die een medicatiefout hadden kunnen teweeg brengen ▪ alle foutieve afleveringen van medicatie die de apotheek zijn buiten gegaan

- Aanbeveling: telefonisch meldpunt voor pure distributieklaarten
- Stimuleren van het melden van ADRs (ongewenste effecten) naar het BCGH (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), dat behoort tot het FAGG.
 - o gele papieren meldingsfiche (Folia Pharmacotherapeutica en Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)
 - o online meldingsfiche via www.fagg.be (geneesmiddelen voor menselijk gebruik / het melden van bijwerkingen / 'gele fiches')
 - o adversedrugreactions@fagg-afmps.be

3.2. Aanbevelingen voor het meldsysteem

- Meldingen van (bijna)-incidenten met medicatie kunnen best deel uitmaken van een breder meldsysteem waarin ook andere incidenten kunnen gemeld worden, nl. valincidenten, prikaccidenten, agressiemeldingen, transfusieincidenten, ongeplande extubaties, doorligwonden, materiaalfalen, postoperatieve complicaties/infecties, wachttijden, voeding, fysieke fixatie,...). Dit geeft als voordeel voor de melder dat er maar één systeem moet gehanteerd worden. In een dergelijk systeem is het wel belangrijk om goed af te spreken naar wie / waar de verschillende types van incidenten gestuurd worden (in een elektronisch systeem kan er bv. per type incident een mailadres worden ingesteld naar waar de melding moet verstuurd worden; voor medicatie kan dit naar een apotheker gestuurd worden).

- Daarnaast worden volgende modaliteiten aanbevolen:
 - o centraal melden
 - o elektronisch melden (gebruikvriendelijk / eenvoudig, combinatie van gesloten en open vragen, snelheid waarmee de melding kan behandeld worden, efficiënte anonimisatie van de melder na analyse, verwerking en classificatie van een grote databank, stockeren van de gegevens, feedback en opvolging van de incidenten)
 - o nominatief melden (feedback naar de melder is mogelijk)
- Vanuit de FOD Volksgezondheid werden volgende aanbevelingen gemaakt (omzendbrief d.d. 11/03/2009 -zie bijlage 2)
 - o minimale dataset hanteren
 - o WHO taxonomie gebruiken
 - o anonimisering van de gegevens
 - o export van data moet mogelijk zijn

3.3. Aanbevelingen voor het meldformulier

Zie voorbeeld in bijlage 3.

4. Analyse van medicatiefouten

Zie voorbeeld in bijlage 3.

4.1. Typering van de fout

4.1.1. Volgens de soort vergissing:

Contra-indicatie
Interactie
Onjuist geneesmiddel voorgeschreven
Onjuiste dosis voorgeschreven
Onjuiste posologie voorgeschreven
Onjuiste toedieningsweg voorgeschreven
Onjuiste vorm voorgeschreven
Onjuiste concentratie voorgeschreven
Onjuiste therapieduur voorgeschreven
Voorgeschreven voor onjuiste patient
Onleesbaar voorgeschreven
Foutieve transcriptie
Onjuist geneesmiddel afgeleverd
Onjuiste dosis afgeleverd
Onjuiste vorm afgeleverd
Afgeleverd naar verkeerde dienst
Onjuiste geneesmiddelbereiding

Toegediend aan verkeerde patient
Onjuist geneesmiddel toegediend
Onjuiste dosis toegediend
Onjuiste vorm toegediend
Onjuiste concentratie toegediend
Toegediend via onjuiste toedieningsweg
Toegediend op verkeerd tijdstip
Toegediend met verkeerde frequentie
Verkeerde toedieningssnelheid
Verkeerde toedieningstechniek
Verkeerd infuus / infuusvolume
Niet toegediend
Niet tijdig afgeleverd
Vervallen geneesmiddel
Verkeerde bewaring
Verkeerde monitoring / opvolging
Geen monitoring / opvolging

4.1.2. Volgens het gevolg

- is er een fout gebeurd ? (ja/nee)
 - nee = potentiële fout = omstandigheid die een fout had kunnen uitlokken
- heeft het incident de patiënt bereikt? (ja/nee)
 - ja = niet onderschept (non-intercepted)
 - ☞ indien patiënt bereikt met klinisch gevolg = adverse drug event (ADE)
 - nee = onderschept (intercepted)
 - ☞ indien de fout de patiënt bereikt had, met klinisch gevolg = intercepted potential ADE
- duurtijd: éénmalig, 1 dag, meerdere dagen...

4.1.2.1. Klinisch gevolg te klasseren volgens NNCCMERP schaal (<http://www.nccmerp.org/>)

Ernst	Uitleg
A	Omstandigheden die vergissingen kunnen uitlokken
B	Vergissing die de patiënt niet heeft bereikt
C	Vergissing zonder klinisch gevolg
D	Vergissing waarvoor verhoogde monitoring nodig was
E	Vergissing waarvoor bijkomende therapie nodig was
F	Vergissing die heeft geleid tot hospitalisatie of verlengde hospitalisatie
G	Vergissing die heeft geleid tot permanente schade
H	Vergissing die het leven heeft bedreigd
I	Vergissing met de dood tot gevolg

Indien B: vraag u af welke het gevolg had kunnen zijn indien wel doorgegaan:

B1	Vergissing die de patiënt niet heeft bereikt, indien wel: geen klinische gevolgen
B2	Vergissing die de patiënt niet heeft bereikt, indien wel: mogelijks matige klinische gevolgen
B3	Vergissing die de patiënt niet heeft bereikt, indien wel: mogelijks ernstige klinische gevolgen

4.1.2.2. Herhalingsfrequentie

Vraag u af hoe vaak een dergelijk incident kan voorkomen; de combinatie van de ernst en de herhalingsfrequentie vormt een risico-matrix tabel (onderstaand: 5 x 5 tabel, 4 x 4 bestaat ook):

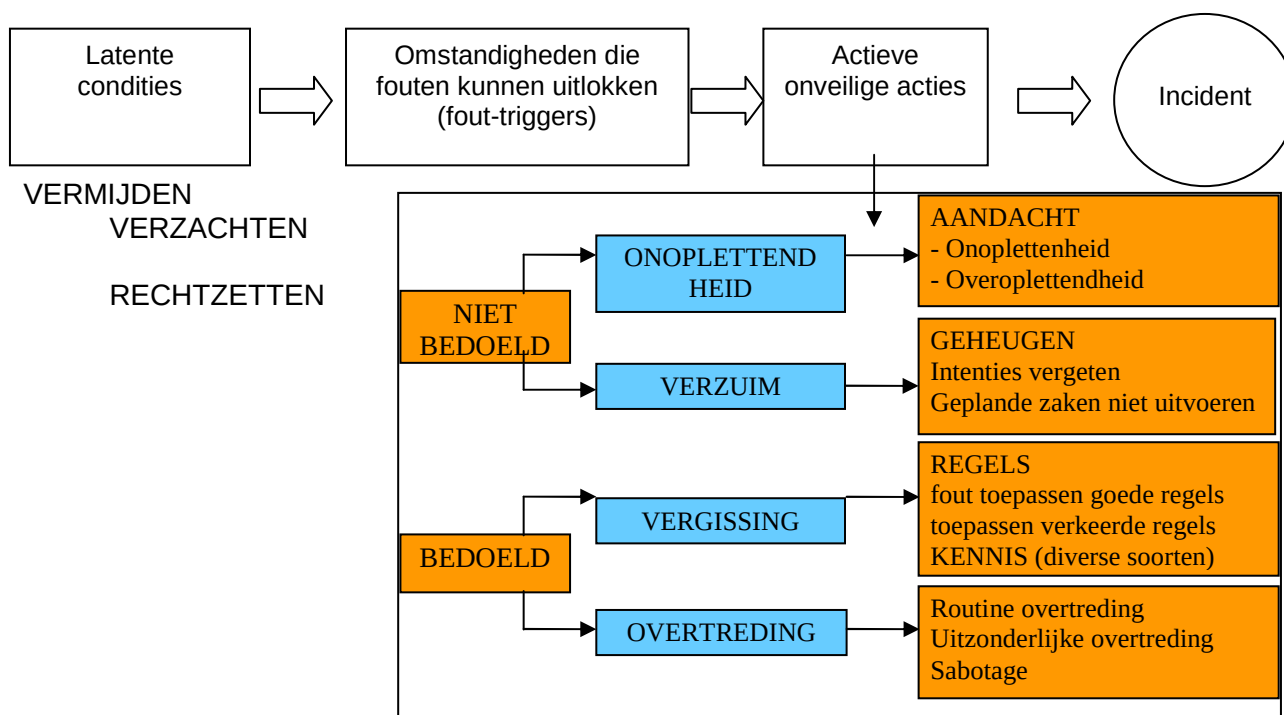
Gevolg Kans	Dood	Zeer ernstige permanente schade	Permanente schade	Geen permanente schade, extra zorg, verlengd verblijf	Geen permanente schade, extra zorg	Geen
Maandelijks	25	20	15	10	5	0
Jaarlijks	20	16	12	8	4	0
Om de 1-2 j.	15	12	9	6	3	0
Om de 2-5 j.	10	8	6	4	2	0
Om de 5-30 j.	5	4	3	2	1	0
Nooit	0	0	0	0	0	0

Vast te leggen vanaf wanneer actie nodig is (bv. vanaf score 6), en vanaf wanneer onmiddellijke actie nodig is met oplossing binnen de zes maanden (bv. vanaf score 10).

4.1.3. Niveau van de vergissing:

Transmurale overdracht (bij opname)
Informatie over de patiënt
Medicatie-opdracht
Transcriptie
Farmaceutische analyse
Aflevering
Bereiding
Verpakking
Stockering
Informatieverstrekking aan patiënt en / of verpleegkundige
Toediening
Monitoring – opvolging
Transmurale overdracht (bij ontslag)

4.2. *Systeemanalyse volgens foutentheorie (J. Reason)*



Latente condities

Dit zijn de onderliggende, sluimerende systeemfouten.

papieren systeem: onleesbaar, onvolledig, transcriptieprobleem
onvoldoende geneesmiddelenkennis
onvoldoende opleiding
onvoldoende informatie beschikbaar
geen procedure vastgelegd
procedure onbekend
onvoldoende controle van dosis en vorm
onvoldoende informatie over de patiënt
onvoldoende transmurale communicatie
onvoldoende communicatie bij interne transfer
onvoldoende informatie over het verloop van medicatie-opdrachten
geringe motivatie om correct en volledig voor te schrijven
laag bewustzijn omtrent risico's
laag bewustzijn omtrent belang veilig geneesmiddelenproces
materiaalfalen (technisch)

Fout-triggers

Dit zijn de factoren die er voor zorgen dat een vergissing vlugger optreedt bij onderliggende sluimerende systeemfouten.

werkdruk
moeheid
taalprobleem
veel wijzigingen
gebrek aan licht
zware pathologie

op elkaar lijkende naam
op elkaar lijkende verpakking
onvoldoende supervisie
medicatie met nauwe therapeutisch – toxische marge

Actieve onveilige acties:

Dit betreft de acties door personeel; deze zijn anders voor elke vergissing; mogelijks meerdere actieve acties per vergissing (bv. wanneer iets over het hoofd wordt gezien bij dubbele controle door meer dan 1 persoon).

4.3. *Retrospectieve analysemethodes*

4.3.1. PRISMA: opstellen van een oorzakenboom

Prisma staat voor 'Prevention and recovery information system for monitoring and analysis'. Dit is een retrospectieve analysemethode, met als doel het opbouwen van een kwantitatieve database van incidenten en procesafwijkingen waaruit conclusies kunnen worden getrokken ten aanzien van optimale verbetermaatregelen.

Prisma bouwt een database van oorzaken op van vele (vaak kleine) incidenten en bijna-ongevallen zodat de structurele steeds terugkerende patronen van oorzaken zichtbaar worden. Uiteindelijk leidt dit tot een continu inzicht met betrekking tot de twee hoofddoelen van risicomanagement: de mate waarin de oorzaken van reeds bekende problemen succesvol beheerst worden door de organisatie (monitoring) en tijdige signalering van mogelijke nieuwe problemen, door alert eventuele trends in oorzaken van relatief onbekende of onverwachte incidenten te volgen (trendanalyse).

De Prisma methode bestaat uit drie belangrijke componenten:

1. incidentbeschrijving: info verzamelen, structureren, afbakenen
2. oorzaken identificeren en classificeren
3. vertaalslag naar structurele maatregelen: advies en evaluatie optimale maatregel

Incidenten worden eerst beschreven in de vorm van 'oorzakenbomen'; waarin de zogenaamde 'basisoorzaken' worden geïdentificeerd. Deze basisoorzaken worden stuk voor stuk geclassificeerd via een theoretisch model (ECM: Eindhoven Classificatie Model) van technische, organisatorische en menselijke faaloorzaken. Tenslotte worden periodiek een aantal incidenten integraal geïnterpreteerd in termen van de meest effectieve verbetermaatregelen met behulp van een zogenaamde classificatie / actie matrix.

Volgende acties worden onderscheiden:

- techniek: herontwerpen van hardware, software
- procedures: complementeren of verbeteren van formele en informele procedures
- informatie en communicatie: aanvullen of verbeteren van beschikbare informatiebronnen en communicatiestructuren.
- training: verbeteren van (her)training programma's voor de benodigde vaardigheden
- motivatie: vergroten van de mate van de vrijwillige opvolging van geaccepteerde regels door de principes van positieve gedragsverandering toe te passen.
- escalatie: omgaan met de problemen op een hoger organisatorisch niveau
- reflectie: evalueren van de huidige gedragspatronen met betrekking tot veiligheid

De voorwaarden voor de toepassing van de Prismamethode:

- interview met de melder (dit werkt dus niet met anoniem meldingssysteem).
- informatie moet beschikbaar zijn.
- analyseren vergt kennis en vaardigheden (het stellen van de juiste vragen)
- bewaken van de betrouwbaarheid van de analyses (feiten, geen veronderstellingen)

4.3.2. Root Cause Analyse (RCA) of SIRE methode

'Systematisch Incident Reconstructie en Evaluatie' is een methode om het ontstaan en het verloop van incidenten overzichtelijk te maken. Basisoorzaken ('root causes') worden onderzocht, gefundeerde maatregelen worden genomen om te voorkomen dat deze oorzaken zich herhalen. Door vanaf het incident terug te gaan in de tijd en systematisch de stappen voorafgaand aan het incident te analyseren kunnen de beïnvloedende factoren en basisoorzaken worden benoemd. Een belangrijk kenmerk van SIRE is de vrijheid van spreken. De verleidelijke maar verwoestende gewoonte om een schuldige te zoeken wordt nauwlettend vermeden. 'Een veilige cultuur is nodig om onveilige situaties bespreekbaar te maken'.

De methode start altijd vanuit een gebeurd incident. Enkel 'systeemfalen' komt in aanmerking voor de SIRE methode. Er wordt een risicomatrix opgesteld: enkel type-3 incidenten d.w.z. met catastrofale gevolgen hebben de hoogste prioriteit om te analyseren. Het verzamelen van de informatie neemt 2/3 van de tijd in beslag. Deze analyse graaft veel dieper dan de Prisma methode en duurt dus ook veel langer.

4.3.3. Trigger tool methode

Dit is eveneens een retrospectieve methode, waarin at random verschillende patiëntendossiers worden geselecteerd en 24 triggers worden gescreend. Deze triggers zijn eventueel aanduidingen van ADEs (Adverse Drug Events). De triggers in de praktijk, vanuit de dossiers:

- Iedere onregelmatigheid in de gezondheidsstatus (verward, bloeddruk, rash,...)
- Wijziging in dosis of timing (gestopte medicatie)
- Aanvragen en procedures (gastroscopie, clostridiumtest,...)
- Geneesmiddelen:
 - rode vlag medicatie :VIT K, naloxone, natriumpolystyreen...
 - kritische medicatie: insuline, QTverlenging.....
- Geneesmiddeleninteracties
- Labodata: INR, creatinine, suikerspiegel, transaminase....
- Specifieke vermelding in opname, verblijf- of ontslagrapporten

De triggertool (dit is een lijst met gecodeerde triggers) van Rozich wordt meestal gebruikt. Er wordt dan een feedbackrapport gemaakt over de resultaten:

- Aantal en type ADEs
- Potentiële, verbeterbare en vermijdbare ADE's

Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools
RK Resar, JD Rozich and D Clasen
Qual. Saf. Health Care 2003;12:39-45

	TRIGGER	PROCES	N triggers	N ADE
T1	diphenhydramine	overgevoelighedsreactie	248	38
T2	Vit K	warfarin ontstolling	50	10
T3	Flumenazil	benzodiazepine	13	10
T4	droperidol	nausea	916	64
T5	naloxone	narc sedatie	81	19
T6	anti-diarhea	ADE	53	13
T7	Na polystyreen	hyperkaliëmie	35	7
T8	PTT>100sec	heparine o,tstolling	45	13
T9	INR>6	warfarin ontstolling	8	4
T10	WBC<3000*106/microl	neutropenie	48	21
T11	serumglucose <50mg/dl	insuline hypoglycemie	9	3
T12	stijg serumcratinine	nierinsuff	35	6
T13	clostridium diff	antibiotica	10	4
T14	digoxine >2ng/ml	tix dig spiegel	4	1
T15	lidocaine >5ng/ml	tox lido spiegel	0	0
T16	piek genta 10 microgr/mj	tox spiegel AB	45	10
T17	piek amika >30microgr/ml	tox spiegel AB	1	0
T18	piek vanco > 26 microgr/ml	tox spiegel AB	0	0
T19	theophylline > 20 microgr/n	tox spiegel	2	0
T20	overdosis, lethargy, val	overgebruik	9	3
T21	rash	ADE	176	53
T22	plotseling stoppen	ADE	248	86
T23	interne transfer naar IZ	ADE	71	32
T24	ziekenhuis eigen trigger		80	18

© 2008 Universitair Ziekenhuis Gent

4.3.4. REMED

REMED staat voor 'La revue des erreurs liées aux médicaments et aux dispositifs médicaux' en is een retrospectieve methode voor incidentanalyse.

Deze methode werd ontwikkeld door de SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique, Frankrijk) en is beschikbaar op <http://adiph.org/sfpc/erreurmedicamenteuse.html>. De REMED analyse is specifiek voor medicatie-incidenten en incidenten met medisch materiaal. Momenteel is enkel een Franstalige versie beschikbaar.

Vooraleer te starten met een REMED analyse raadt men aan eerst volgende stappen te ondernemen:

- oprichten van een multidisciplinaire werkgroep
- aanduiden van een verantwoordelijke voor deze werkgroep
- aanduiden voor wie de informatie bestemd is en op welke manier deze zal gecommuniceerd worden
- duidelijke afspraken maken in verband met het archiveren van de documenten en de verslagen
- organiseren van de opvolging van de uitvoering van de verbeteracties

Per medicatie-incident wordt een analyse uitgevoerd. Deze analyse gebeurt door het invullen van een 'cahier du REMED', waarbij voor elke stap in de analyse een gedetailleerd sjabloon met keuzemogelijkheden kan ingevuld te worden. Het uitvoeren van de analyse vraagt veel tijd, maar door het invullen van de verschillende pagina's van deze 'cahier' worden alle elementen van de analyse op een systematische manier geïdentificeerd, in de volgende stappen:

- chronologische reconstructie van de feiten door ondervraging van de betrokken partijen
- verzamelen en analyseren van de documenten die betrekking hebben op het incident
- identificatie van de geneesmiddelen en /of medische hulpmiddelen betrokken bij het incident
- typering van het medicatie-incident
- diagnose van de oorzaken en factoren die hebben bijgedragen tot het tot stand komen van het incident
- opstellen van een scenario
- wegen van de verschillende oorzaken
- identificeren en prioriteit bepalen van verbeteracties
- opstellen van een bondig gestructureerd verslag van deze grondige analyse

4.4. *Prospectieve technieken*

4.4.1. FMEA

'Failure Mode and Effect Analysis' is een methode voor pro-actieve of prospectieve risicoanalyse waarbij de risico's van het gehele proces in kaart gebracht worden. Systematisch worden alle manieren waarop het proces kan falen ('failure modes') benoemd en beoordeeld op hun potentiële effect. Vervolgens worden maatregelen bedacht die de kans op ontstaan van deze faalwijzen kunnen verminderen dan wel het effect ervan kunnen beperken.

FMEA bevat een overzicht van het volgende:

1. stappen binnen het proces
2. failure modes: 'wat kan er fout gaan?'
3. failure causes: 'hoe kan de fout ontstaan?'
4. failure effects: 'wat zouden de gevolgen zijn van de fout?'

FMEA bestaat uit de volgende stappen:

1. kiezen van een proces om te bestuderen
2. samenstellen van een team
3. verzamelen van informatie

4. opmaken van een gevarenanalyse
5. opstellen en waarborgen maatregelen

Het grootste hulpmiddel bij het uitvoeren van een FMEA is brainstormen, waarbij een oorzaak- en gevolgstructuur wordt vastgelegd. Het voordeel van deze methode is dat dit potentiële kwaliteitsproblemen vroegtijdig kan onderkennen. Het maakt gebruik van een systematische multidisciplinaire aanpak, het levert duidelijke prioriteit voor kwaliteitsverbetering op en het documenteert de gemaakte ontwerpkeuzen.

4.4.2. Bow-tie

Het bowtiemodel is een instrument waarmee op een systematische wijze een prospectieve risicoanalyse kan worden uitgevoerd. Het model geeft een duidelijk beeld over hoe bepaalde risico's tot een ongewenste gebeurtenis kunnen leiden en vervolgens tot mogelijke schade aan de patiënt. Daarnaast geeft het model inzicht in alle mogelijke barrières die aanwezig zijn binnen een proces en in de organisatie om te voorkomen dat een bepaalde fout doorgang vindt.

De Bow-tie analyse omvat verschillende fases:

1. Afspreken welke processen onder de loep te nemen
2. Samenstellen multidisciplinaire werkgroepen
3. In kaart brengen van mogelijke risico's met bijhorende frequentie en mogelijke ernst van de gevolgen
4. Samen met de groep kiezen welke risico's verder worden geanalyseerd met de Bow-tieanalyse
5. Aan de hand van het Bow Tie model processen in kaart brengen : welke preventieve barrières zijn aanwezig, zijn ze sterk of zwak? Welke preventieve barrières zouden in de toekomst ingevoerd kunnen worden ter reductie van de risico's? Welke herstelmaatregelen zijn aanwezig , welke zijn in de toekomst denkbaar? Welke factoren beïnvloeden de effectiviteit van de barrières?
6. Breng alle informatie over in overzichtelijke tabellen
7. Analyseer de gegevens en stel met de deelnemers een verbeterplan op.

4.4.3. Preventie van ADEs door interventies van een klinisch apotheker

Zie hoofdstuk 6.

4.5. **Preventie**

Op basis van de onderliggende latente condities, de fouttriggers en de actieve onveilige acties is het gemakkelijker om preventieve acties te definiëren.

N.B. Dit staat los van de onmiddellijke acties die genomen moeten worden voor de individuele patiënt die mogelijks schade kan lijden (en klinisch van aard zijn, bv. controle parameters, labomonitoring, toediening van medicatie voor het bestrijden van nevenwerkingen enz...).

Aanbevelingen voor het maken van actiepunten:

- omschrijving van het actiepunt
- niveau van het proces waarop gewerkt wordt
- verantwoordelijke dienst(en)
- aanspreekpunt (persoon)
- deadline (+ eventueel reminder):
 - o korte termijn versus lange termijn
 - o al of niet ICT gerelateerd

Altijd meerdere actiepunten overwegen, waaronder:

- feedback naar medewerkers (let op: deze vergissing is voorgekomen)
- opleiding en heropleiding

- korte termijn actie(s): werken op procedure, dubbelcheck, labeling, verpakking, stockering, protocollering, checklisten...
- lange termijn actie(s): informatica-ondersteuning, automatisatie,...

Voor interne opvolging is het vereist om een aparte lijst bij te houden van de openstaande actiepunten, waarbij per actiepunt kan verwezen worden naar de individuele meldingen waarop dit actiepunt betrekking heeft. Idealiter wordt deze lijst verkregen uit het elektronisch meldsysteem.

Nuttige websites

www.nccmerp.org	The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) (VS)
www.medicatieveiligheid.info	Centrale Medicatiefouten Registratie (Nederland)
www.who.int/patientsafety/en/	Wereld Gezondheids Organisatie
www.ismp.org	The Institute for Safe Medication Practices (VS)
www.ahrq.gov/qual/	Agency of Healthcare Research and Quality (VS)

Bijlagen

Bijlage 1: Contactgegevens DGG voor melding van kwaliteitsgebreken
 Bijlage 2: Brief aanbevelingen FOD voor het incidentmeldingssysteem
 Bijlage 3: Voorstel meld- en analyseformulier

Hoofdstuk 3: Veilig omgaan met cytostatica

J. Vandenbroucke, UZ Gent (coördinator)
B. Van Houtte, AZ St-Jan Brugge

1. Inleiding

Cytostatica zijn geneesmiddelen die een speciale status binnen de productfolio innemen, enerzijds omdat de gezondheidsmedewerkers die deze geneesmiddelen hanteren moeten beveiligd worden, maar anderzijds ook omdat de behandelde patiënten in zekere zin moeten beveiligd worden. De beveiliging naar de medewerkers toe en met name de bescherming t.o.v. professionele blootstelling met daarbij horend gezondheidsrisico werd reeds uitvoerig behandeld in het handboek 'Intercollegiale toetsing'. Daarin wordt de checklist weergegeven die werd opgemaakt door de BOPP (Belgian Oncology Pharmacy Practitioners), die gebaseerd is op de 'International standard of safe handling' van de ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners). Voor deze focus verwijzen we dan ook graag naar dit reeds verschenen handboek.

De beveiliging naar de patiënt toe is nodig niet omwille van de blootstelling aan de producten zelf maar omwille van het feit dat:

- een aantal producten een nauwe therapeutische marge hebben
- zware neveneffecten en toxiciteitsverschijnselen kunnen optreden
- de patiënten omwille van hun therapie al dan niet gecombineerd met radiotherapie een verminderd immuunsysteem hebben
- cytostatica op zich en op korte termijn geen microbicide capaciteiten hebben
- verkeerde toedieningsroute lethale gevolgen kan hebben (bv. vincristine intrathecaal)
- extravasatie met vesicante producten weefsel, spier en zenuwschade kunnen veroorzaken met eventuele amputatie tot gevolg.

Daarbij komt ook nog dat er geen officiële lijsten bestaan met maximale dosis per keer, per therapie of zelfs 'lifetime' en dat de apotheker die wettelijk gezien verantwoordelijk is voor de afgeleverde en toegediende dosis voornamelijk moet afgaan op zijn/haar ervaring in samenspraak met de behandelende artsen.

De wetgeving voorziet dat de bereiding van cytostatica verplicht in de ziekenhuisapothek moet worden gemaakt; de toediening ervan gebeurt zowel op de hospitalisatie afdeling als, en dit meer en meer, in het oncologisch dagziekenhuis. Voor sommige schema's (bv. folfox, folfiri,...) zal de toediening echter grotendeels ambulant worden voorzien d.m.v. aangepaste toedieningsystemen die gevuld worden in de apotheek en die tot zeven dagen lang op lichaamstemperatuur worden meegedragen door de patiënt. Een andere nieuwe ontwikkeling is het toedienen van injecties met cytostatica (bv. bortezomib) in de thuissituatie door speciaal daarvoor opgeleide thuisverpleegkundigen. Ook hier gebeurt een deel van de controle buiten het ziekenhuis en dient dus ook de verantwoordelijkheid van de apotheker hierdoor anders ingevuld te worden.

Een andere evolutie zal zich wellicht aandienen door de introductie van de PIC/S normen eind 2010. Het voldoen aan deze normen en eisen zal voor vele ziekenhuisapotheken een ware uitdaging vormen en zowel uitbesteding als samenwerking tussen ziekenhuizen liggen voor de hand. Deze scenario's van uitbesteding zullen nieuwe kansen op fouten introduceren en dit zal in het belang van de patiënt op een professionele manier moeten bewaakt worden.

Al deze oude en nieuwe uitdagingen zullen in de ziekenhuisapothek moeten opgevolgd worden en strategieën om veilig om te gaan met cytostatica moeten met elkaar gedeeld worden. Gelet op het feit dat de oncologie in volle evolutie verkeert, is dit een uitermate boeiend domein voor de collega's die zich hierin verdiepen.

2. Checklisten

2.1. Voorschrift / Protocol

Patiëntgegevens		J	N	NVT
Staan volgende gegevens op het voorschrift:				
1	naam?			
2	geboortedatum?			
3	geslacht?			
4	dossiernummer?			
5	lengte?			
6	gewicht?			
7	lichaamsoppervlakte?			
8	verpleegeenheid?			
9	diagnose?			
10	relevante laboresultaten?			
Geneesmiddelgegevens				
Staan volgende gegevens op het voorschrift:				
behandelingsschema:				
11	studie of niet?			
12	cytostatica?			
13	co-medicatie?			
14	relatieve dosis?			
15	dosis reductie?			
16	therapeutisch interval?			
17	toedieningsweg?			
per geneesmiddel:				
18	naam van het geneesmiddel?			
19	dosis ?			
20	oplosmiddel?			
21	volume van het oplosmiddel?			
22	toedieningsweg?			
23	toedieningsduur?			
24	toedieningsdatum?			
25	toedieningsuur?			
Protocol				
26	Werkt u met gevalideerde protocollen?			
	Indien geen gevalideerde of afwijkende protocollen:			
27	Is er beperkt voorschrijfrecht (enkel geautoriseerde personen)?			
28	wordt er een bronvermelding (studie, publicatie,...) bij het voorschrift gevoegd?			

2.2. Validatie van het voorschrift

Bij een gevalideerd protocol		J	N	NVT
Controleert u volgende patiëntgegevens:				
1	lengte?			
2	gewicht?			
3	lichaamsoppervlak?			
4	labowaarden?			
Controleert u volgende medicatiegegevens:				
5	dosis?			
6	concentratiegebonden stabiliteit?			
7	interacties met medicatie buiten protocol?			
8	toedieningsweg?			
Bij een niet-gevalideerd protocol				
9	controleert u alle gegevens zoals hierboven aangegeven bij gevalideerd protocol?			
Controleert u bijkomend:				
10	eventuele onverenigbaarheden tussen de verschillende voorgeschreven producten?			
11	tijdsinterval tussen verschillende toedieningen?			
12	dosis van het geneesmiddel?			
13	maximale dosis van het geneesmiddel?			
14	oplosmiddel (infuusvloeistof)?			
15	volume oplosmiddel?			
16	stabiliteit?			
17	toedieningsweg?			
18	toedieningsduur?			
19	compatibiliteit met pomp indien van toepassing?			
20	compatibiliteit met infuuszak (PVC)?			
21	compatibiliteit met infuusleiding (PVC)?			
22	filter noodzakelijk?			
23	interacties met co-medicatie?			

2.3. Validatie van de bereiding

Bereidingsprotocol		J	N	NVT
1	beschikt men over een gevalideerd bereidingsprotocol?			
2	is dit bereidingsprotocol elektronisch?			
3	gebeurt er een controle van de berekening? (bv : komt het berekende volume overeen met de voorgeschreven hoeveelheid)			
4	vermelding van de productnaam?			
5	vermelding van de concentratie?			
6	vermelding van de maximaal toegelaten afwijking (%) t.o.v. de voorgeschreven dosis?			
7	vermelding van het oplosmiddel?			

8	vermelding van het juiste volume van het oplosmiddel?			
9	vermelding van het type primaire verpakking ? (bv. niet PVC)			
10	vermelding van eventuele lichtgevoeligheid?			
11	informatie over de bewaring van bereidingen en aangeprikte flacons?			
12	vermelding van de datum en het uur van bereiden?			
13	vermelding van de vervaldatum en -uur van de bereiding?			
14	vermelding van de naam van de bereider?			
15	vermelding van het single use materiaal ter protectie van de bereider (bv. gesloten systeem)?			
16	wordt het etiket gemaakt met behulp van een computerprogramma voor het voorschrijven en/of de bereiding?			
17	past men een dubbele controle toe op de 'check-list' van de bereiding : producten, oplosmiddel, perfusie, materiaal...?			
18	past men een dubbele controle toe op de opgetrokken volumes?			
19	beschikt men over een specifieke procedure rond het maken van preparaten voor intrathecale toediening?			
Bereidingslokaal				
20	beschikt men voor het uitvoeren van steriele bereidingen over een lokaal met gecontroleerde luchtstroom ?			
	klasse B?			
	klasse C?			
	klasse D?			
21	is er een apart bereidingslokaal voor cytostatica?			
22	beschikt men over een sas-ruimte voor het personeel?			
23	beschikt men over een sas-ruimte voor het materiaal en de afgewerkte bereidingen?			
24	zijn er drukverschillen tussen de bereidingsruimte en de omgeving?			
25	- staat de bereidingsruimte in overdruk ten opzichte van de sas-ruimte?			
26	- staat de bereidingsruimte in onderdruk ten opzichte van de sas-ruimte?			
27	is er een afvoer van lucht naar buiten toe?			
28	wordt de uitgaande lucht gefilterd over een HEPA-filter?			
29	wordt de inkomende lucht gefilterd over een HEPA-filter?			
30	wordt de lucht minstens 20 keer per uur vervangen in de bereidingsruimte?			
31	wordt de temperatuur binnen het bereidingslokaal gecontroleerd ?			
32	wordt de luchtvochtigheid geregistreerd?			
gebeurt er een opvolging :				
33	- microbiologisch?			
34	- via petriplaten?			
35	- via vingerafdrukken?			
36	- van luchtstalen?			
37	- van oppervlakken?			
38	- via telling van partikels?			
39	- van de integriteit van de HEPA filter?			
40	- van de luchtsnelheid?			
41	- van drukverschillen?			
Eindcontrole				
Manueel				
Is er registratie van lotnummers:				
42	- van de geneesmiddelen?			
43	- van de oplosmiddelen?			
44	- van de perfusies			

	Doet u als vrijgave-controle:			
45	visuele controle? (partikels, ...)?			
46	gravimetrische controle?			
47	analytische controle (kwalitatief en kwantitatief) van het type HPLC gekoppeld aan UV of IR detectie of...?			
48	doet u een eindcontrole door vergelijking van het afgewerkt product + etiket met de bereidingsfiche?			
49	doet u een eindcontrole door vergelijking van het afgewerkt product + etiket met het medisch voorschrift?			
	Robot			
50	Gebeurt de identificatie en traceerbaarheid van het geneesmiddel en de gebruikte materialen via barcode, videoherkenning en/of radiofrequentie?			
51	Gebeurt er een gravimetrische eindcontrole?			
52	Wordt er als eindcontrole een barcodescanning van het etiket gedaan om te garanderen dat het eindproduct beantwoordt aan het medisch voorschrift?			

2.4. Veiligheid tijdens het toedienen

Lokaal		J	N	NVT
1	Beschikt u over een lokaal dat specifiek bestemd is voor de toediening van cytostatica?			
2	Is de toegang hiertoe strikt beperkt (personeel, patiënt, begeleider)?			
3	Is er een afvalcontainer voor cytotoxisch afval aanwezig in dit lokaal?			
4	Is er een toilet dat uitsluitend gereserveerd is voor oncologiepatiënten?			
	Vóór de toediening			
5	Beschikt de verpleegkundige over een geschreven of elektronisch ingevoerd medisch voorschrift?			
6	Controleert de verpleegkundige de ontvangen geneesmiddelen op basis van het medisch voorschrift (juiste patiënt, juiste geneesmiddel, juiste dosis, juiste toedieningsweg, juiste toedieningstijdstip)?			
7	Voert de verpleegkundige een visuele controle uit van de geneesmiddelen (integriteit van de verpakking, afwezigheid van troebel of neerslag)?			
7	Controleert de verpleegkundige de parameters van de patiënt?			
8	Verzamelt de verpleegkundige al het benodigde materiaal dat nodig is, vóór de toediening?			
9	Gebruikt de verpleegkundige een absorberende onderlegger op het werkblad of onder de toedieningsplaats bij de patiënt om eventuele contaminatie te absorberen?			
10	Kleedt de verpleegkundige zich om in beschermende kledij (beschermende schort en minstens 1 paar handschoenen die over de manchetten getrokken worden):			
11	- vanaf het ogenblik dat de oververpakking van de bereiding geopend wordt ?			
12	- tijdens de totale duur van de toediening ?			
	Toediening			
	Intraveneuze toediening			
13	Heeft het toedieningsmateriaal Luer-Lock connecties?			
14	Wordt de positie van het veneuze toedieningssysteem vóór en tijdens de toediening gecontroleerd?			
15	Gebruikt men een centraal veneuze toedieningsweg voor erg irriterende			

	producten ?			
16	Is er een procedure voor het spoelen van de toedieningsset na het toedienen van het cytostaticum ?			
17	Wordt er een aangepaste infuusleiding gebruikt voor elk geneesmiddel ?			
IV-bolus, intramusculair of subcutaan				
18	Purgeert de verpleegkundige de naald alvorens het cytostaticum subcutaan in te spuiten?			
19	Verwijdert de verpleegkundige de spuit met de naald nog gemonteerd (zonder deze te deconnecteren)?			
20	Wordt de spuit met gemonteerde naald na gebruik verwijderd in een stevige afvalbak voor cytotoxisch afval ?			
Intrathecaal				
21	Wordt het geneesmiddel toegediend door een bevoegd geneesheer ?			
22	Controleert de geneesheer de ontvangen geneesmiddelen op basis van het voorschrift ?			
23	Verifieert de geneesheer of de betrokken geneesmiddelen intrathecaal mogen toegediend worden?			
Oraal				
24	Wordt bij een geneesmiddel in vloeibare vorm de beker of de spuit nagespoeld (om te verzekeren dat de totale dosis ingenomen is)?			
25	Plet of breekt de verpleegkundige nooit een cytostaticum op de verpleegafdeling?			
Locaal (topisch)				
26	Plaast de verpleegkundige een absorberende onderlegger onder het lidmaat waar het cytostaticum aangebracht wordt?			
27	Bedekt de verpleegkundige de behandelde zone met verband om de kledij en het linnen te beschermen?			
28	Plaast de verpleegkundige tussen 2 toedieningen het recipiënt met het cytotoxisch product in een verzegelde oververpakking met de vermelding 'cytotoxisch'?			
Blaasinstillatie				
29	Plaast de verpleegkundige een absorberende onderlegger onder de sonde van de patiënt?			
30	Heeft het toedieningsmateriaal Luer-Lock connecties?			
31	Spoelt de verpleegkundige de leiding na aan het einde van de toediening?			
32	Verwijdert de verpleegkundige de sonde na de instillatie zonder de spuit los te koppelen van de toedieningsset?			
33	Wordt dit als één geheel verwijderd, verpakt in de absorberende onderlegger ?			
Intraperitoneale Hypertherme Chemotherapie (HYPEC)				
34	Is de operatiezaal uitgerust met een afzuiginstallatie voor dampen en aerosols?			
35	Worden de lichaamsvochten en de geneesmiddelen na gebruik in het abdomen verwijderd als cytotoxisch afval?			
Tijdens de toediening				
36	Beschikt u over een procedure om elk probleem dat zich voordoet tijdens de toediening te documenteren (zoals onvolledige toediening of problemen bij de patiënt)?			
37	Registreert de verpleegkundige elke toediening (ook eventueel als niet toegediend)?			
38	Noteert de verpleegkundige het startuur van elk geneesmiddel?			
39	Controleert de verpleegkundige het goed verloop van de toediening van het geneesmiddel (afwezigheid van extravasatie, geen problemen met pomp,			

	integriteit van de infuuszak met het geneesmiddel enz...)?			
40	Controleert de verpleegkundige regelmatig de vitale parameters van de patiënt ?			
Na de toediening				
41	Controleert de verpleegkundige na de toediening nogmaals de parameters van de patiënt ?			
42	Worden de gebruikte disposable medische hulpmiddelen hermetisch verpakt en verwijderd via het circuit voor gecontamineerde producten ?			
43	Worden de lege infuuszakken niet losgekoppeld van de perfusiesets ?			
44	Verwijderd de verpleegkundige de handschoenen nadat de toediening beëindigd is?			
45	Wast de verpleegkundige de handen zodra de handschoenen uitgedaan zijn?			
46	Doet de verpleegkundige de beschermende kledij uit alvorens het lokaal te verlaten?			

2.5. Stockage op de afdeling en retour

Stockage		J	N	NVT
Staan volgende patiëntgegevens op het etiket :				
1	naam?			
2	geboortedatum?			
3	verpleegeenheid?			
Staan volgende gegevens op het etiket:				
4	bereidingsdatum ?			
5	vervaldatum ?			
6	bewaarvoorwaarden ?			
7	bewaartemperatuur?			
8	invloed van licht?			
9	Bij niet gebruik: stuurt de verpleging de chemo steeds terug naar de apotheek?			
Procedure hergebruik				
Controleert u alle gegevens op het infuus dat zal hergebruikt worden:				
10	controle op vervaldatum			
11	controle op bewaarvoorwaarden			
12	controle op dienst of chemo bewaard is conform de afspraken ?			
13	controle of chemo nog herbruikbaar is ?			
Visuele controle van het infuus dat zal hergebruikt worden:				
14	integriteit			
15	neerslag			
16	verkleuring			
Controleert u bijkomend het nieuwe etiket voor stockage op volgende punten:				
17	naam van het geneesmiddel?			
18	dosis van het geneesmiddel?			
19	oplosmiddel ?			
20	volume oplosmiddel?			
21	bereidingsdatum?			
22	vervaldatum?			

2.6. Thuisbehandeling

Chemotherapie schema		J	N	NVT
1	Bestaat er een referentielijst met protocols voor thuisbehandeling?			
2	Wordt er door het ziekenhuis een procedure opgesteld betreffende het toedienen van cytostatica in de thuissituatie?			
Transport van de medicatie				
4	Wordt het transport van de geneesmiddelen tussen de plaats van bereiding en de woonst van de patiënt gedocumenteerd?			
5	Gebeurt het transport van de geneesmiddelen in een lekvrije, stevige en indien nodig gekoelde transportbox?			
Materiaal voor toediening van de geneesmiddelen				
6	Is het toedieningsmateriaal beschikbaar voor de verpleegkundige?			
7	Beschikt de verpleegkundige over een container voor risico-afval?			
Het verpleegkundig personeel				
	Krijgt het verpleegkundig personeel een opleiding en/of geschreven informatie betreffende:			
8	de manipulatie van cytostatica en toedieningsmaterialen?			
9	omgaan met incidenten?			
10	omgaan met excreta en afval?			
11	heeft het verpleegkundig personeel contact met andere verzorgers (thuisverpleegkundige, behandelende arts, ziekenhuisapotheker)?			
	Gebruikt de verpleegkundige minimale beschermende kledij (beschermende schort en minstens 1 paar handschoenen die over de manchetten van de schort getrokken worden):			
12	vanaf het moment dat de verpakking met het geneesmiddel geopend wordt?			
13	en dit gedurende de totale duur van de toediening?			
	Verifieert het verpleegkundig personeel bij het ontvangen van de medicatie:			
14	de integriteit van de verpakking van de geneesmiddelen?			
15	de overeenkomst tussen de ontvangen geneesmiddelen en het voorschrift?			
Parenterale toediening				
16	Gebeurt de vasculaire toediening van de cytostatica via een subcutaan ingeplante poort (gesloten systeem) of via een centraal veneuze catheter (open systeem)?			
17	Is de toedieningsleiding voorzien van Luer-lock aansluitingen?			
Procedure in geval van een incident				
18	Beschikt het verpleegkundig personeel over een urgentiekit (voor verpleegkundigen bij het spatten, en voor de patiënt bij extravasatie)?			
Orale toediening				
19	Krijgt de patiënt geschreven informatie over de in te nemen geneesmiddelen?			
20	Wordt aan de patiënt gevraagd het innemen van zijn geneesmiddelen te documenteren (controle therapietrouw)?			

Hoofdstuk 4: Werken aan een veilige geneesmiddelendistributie

J. Swartenbroeckx, UZ Antwerpen (coördinator)
H. Collier, UZ Brussel
S. Smets, ZNA Antwerpen
M. De Schepper, AZ St-Maarten Mechelen
S. De Broe, ZNA Antwerpen
K. Verhelle, AZ Groeninge Kortrijk

1. Inleiding

In het KB van 4 maart 1991 staat dat de ziekenhuisapotheker een doeltreffend, veilig en economisch distributiesysteem moet organiseren in de diverse ziekenhuiseenheden. Het was toen al duidelijk dat geneesmiddelendistributie en medicatieveiligheid hand in hand gaan.

In het 'VZA Handboek voor intercollegiale toetsing voor ziekenhuisapothekers' werden in het hoofdstuk geneesmiddelendistributie heel wat kwaliteitsparameters opgenomen die verband houden met medicatieveiligheid. Het is dus onmogelijk om medicatieveiligheid en geneesmiddelendistributie te behandelen zonder in herhaling te vallen met wat in het 'VZA Handboek voor intercollegiale toetsing' is geschreven. In onderstaande checklist staan bijgevolg heel wat vragen die al elders beschreven zijn. Toch is het belangrijk om de vragen, die specifiek medicatieveiligheid behandelen, opnieuw te stellen, zodat het volledige beeld van de medicatieveiligheid en geneesmiddelendistributie kan geëvalueerd worden.

De checklist is opgebouwd uit drie delen: het voorschrift, de distributie in de apotheek en de distributie op de afdeling. Vooral het laatste deel is meer uitgewerkt.

2. Checklisten

2.1. Medicatieveiligheid en het voorschrift

		J	N	NVT
1	Is er een unieke identificatie van de patiënt?			
2	Wordt de geboortedatum van de patiënt vermeld?			
3	Wordt het geslacht van de patiënt vermeld?			
4	Hoe gebeurt de identificatie?			
	Barcode			
	Armbandje met naam			
	Armbandje met kamernummer			
	Andere			
5	Is er een procedure voor de identificatie van de patiënt?			
6	Is er controle op de juiste etiketten op moment van opname?			
7	Is er controle op aanwezigheid van oude etiketten in het dossier?			
8	Wordt het voorschrift/de opdracht bij de patiënt opgesteld?			
9	Wordt de patiënt geïdentificeerd als het voorschrift/de opdracht wordt opgesteld?			

10	Geef aan in percentage hoe het voorschrift/de opdracht wordt opgesteld: Schriftelijk: Mondeling: Telefonisch:			
11	Hoe dikwijls wordt de opdracht gekopieerd?			
12	Worden de gekopieerde opdrachten door de arts gevalideerd?			
13	Is de opdracht onder één of andere vorm rechtstreeks gekoppeld aan het voorschrift?			
14	Indien het voorschrift elektronisch wordt opgesteld: Schrijft de arts zelf voor? Wordt de opdracht gevalideerd indien de arts niet voorschrijft? Wordt de opdracht door de apotheek gevalideerd? Is de validatie noodzakelijk voor de eerste toediening? Is elke wijziging in de opdracht, aanleiding tot een nieuw voorschrift?			
15	Indien het voorschrift niet elektronisch wordt opgesteld: Is het voorschrift leesbaar? Worden alle wettelijke gegevens vermeld? (naam, dosis, vorm, posologie, duur, handtekening, RIZIV nummer) Wordt de toedieningsweg vermeld? Worden stop-orders duidelijk aangegeven?			
16	Wordt bij het opstellen van het voorschrift met volgende gegevens rekening gehouden? Leeftijd Allergieën Gewicht Interacties Nierinsufficiëntie PTT/INR			

2.2. Medicatieveiligheid: distributie in de apotheek

		J	N	NVT
1	Is er controle op inhoud en aantal bij de receptie goederen?			
2	Worden de bewaaromstandigheden van koel bewaren en bewaren buiten invloed van het licht steeds gerespecteerd: Bij de receptie van de goederen? In de voorraad apotheek? Tijdens het transport naar de afdelingen?			
3	Staat de medicatie alfabetisch op een vaste plaats?			
4	Wordt bij de plaatsbepaling in de voorraad rekening gehouden met sound-a-likes en look-a-likes?			
5	Is de medicatie in de voorraad goed geïdentificeerd?			
6	Worden alle geneesmiddelen in UD-verpakking afgeleverd?			
7	Is er op elke UD-verpakking een barcode voorzien?			
8	Zijn er vaak wijzigingen in het formularium?			

9	Worden wijzigingen in het formularium duidelijk gecommuniceerd? Naar de arts Naar de verpleging			
10	Is er een uitgeschreven procedure voor substitutie?			
11	Indien ja op vorige vraag, Is deze procedure door het MFC ondersteund?			
12	Is deze ruimer dan zuiver generieke substitutie (m.a.w. ook therapeutische substitutie)?			
13	Wordt de arts steeds op de hoogte gesteld van de substitutie?			
14	Wordt de verpleging op de hoogte gesteld van de substitutie?			
15	Wordt de substitutie begeleid van een duidelijke richtlijn/informatie?			
16	Is de medicatie die gesubstitueerd wordt bewezen bio-equivalent?			
17	Is er een limitatieve lijst van geneesmiddelen waar liever geen risico wordt genomen? Nauw-therapeutische index geneesmiddelen Orale anticoagulantia Orale contraceptiva Anti-arrhythmica Anti-epileptica Inhalatiepoeders Geneesmiddelen met verschillend vrijzettingsspatroon (<i>OROS</i> , <i>CHRONO</i> , <i>REPETAB</i> , <i>ZOC</i>) Biotechnologische geneesmiddelen (Bio-similars)			
18	Wordt er bij substitutie rekening gehouden met eventuele patiëntgebonden factoren? Overgevoeligheid Speciale patiëntengroepen (PKU, coeliakie, diabetes mellitus) N.B. bij lactoseintolerantie kan zonder problemen een geneesmiddel met lactose gegeven worden; de hoeveelheid lactose is te klein om klachten te veroorzaken.			
19	Worden ook andere factoren in overweging genomen om eventueel niet te substitueren (zoals bbv. verpakking en hulpstoffen)? Insulinepennen Anticonceptiepillen met andere kalenderverpakking Andere bijsluiter			
20	Wordt er bij substitutie steeds toestemming gevraagd aan de patiënt?			
21	Wordt er bij ontslag terug gesubstitueerd naar het oorspronkelijke geneesmiddel?			
22	Is er een inhoudelijke controle op het voorschrift? Door een apotheker Door een apotheekassistent Door een andere medewerker			
23	Is er een technische controle bij het klaarzetten van individuele voorschriften? Door een apotheker Door een apotheekassistent Door een andere medewerker Door een elektronisch systeem of barcodelezer			

24	Is er een technische controle bij het klaarzetten van distributielijsten? Door een apotheker Door een apotheekassistent Door een andere medewerker Door een elektronisch systeem of barcodelezer			
25	Is er een validatie van het systeem bij gebruik van een geautomatiseerd distributiesysteem?			
26	Is er bij een geautomatiseerd distributiesysteem controle op het aanvullen?			
27	Is er bij een geautomatiseerd distributiesysteem controle op de afgeleverde medicatie?			
28	Is het transport naar de afdelingen beveiligd?			
29	Is er een procedure en controle op vervaldata?			
30	Is er een procedure voor retour van medicatie?			
31	Is er bij retour van medicatie controle op aantal, inhoud, en vervaldatum?			
32	Is er een procedure voor de terugroeping van medicatie?			

2.3. Distributie op de afdeling

		J	N	NVT
1	Is er controle bij de ontvangst van medicatie op de afdeling? Door een verpleegkundige Door een zorgkundige Door een andere medewerker Door een elektronisch systeem of barcodelezer			
2	Is er controle bij het wegzetten van medicatie op de afdeling? Door een verpleegkundige Door een zorgkundige Door een andere medewerker Door een elektronisch systeem of barcodelezer			
3	Bevat de voorraad op de afdeling toxische of gevaarlijke geneesmiddelen? (HAM-lijst: zie bijlage)			
4	Worden de geneesmiddelen van de HAM-lijst steeds centraal bereid?			
5	Staat de medicatie alfabetisch op een vaste plaats?			
6	Wordt bij de plaatsbepaling in de voorraad rekening gehouden met sound-a-likes en look-a-likes?			
7	Is de medicatie in de voorraad goed geïdentificeerd?			
8	Is er een procedure voor controle van de voorraad op aantal en inhoud?			
9	Zijn alle locaties waar geneesmiddelen op voorraad liggen gekend? Denk ook aan noodkarren, noodtrousses...			
10	Is er een procedure en controle op vervaldata?			
11	Is er een validatie van het systeem bij gebruik van een geautomatiseerd distributiesysteem?			
12	Is er bij een geautomatiseerd distributiesysteem controle op het aanvullen?			
13	Zijn er geregeld wijzigingen in aantal en aard van de medicatie?			
14	Is het voor de verpleging gedurende de volledige opname duidelijk zichtbaar dat een geneesmiddel gesubstitueerd is?			

15	Wordt bij ontslag een gesubstitueerd geneesmiddel terug naar zijn oorspronkelijke benaming omgezet?			
16	Zijn de procedures 'zo nodig' en staande orders ondertekend door de arts?			
17	Is in de procedure 'zo nodig' of het staande order een maximum aantal per 24 uren vermeld?			
18	Medicatie die de patiënt van thuis mee heeft (thuismedicatie): Is er een overzicht van alle thuismedicatie? Is het duidelijk welke de medicatie de patiënt op de kamer heeft en zelf toedient?			
19	Wordt medicatie op voorhand klaargezet op naam van de patiënt? Door een verpleegkundige Door een zorgkundige Door een andere medewerker			
20	Gebeurt het klaarzetten van medicatie In een aparte ruimte Zonder storting door patiënten of andere medewerkers In een ruimte met voldoende plaats en licht			
21	Is er een dubbele controle bij het klaarzetten van de medicatie? Door een verpleegkundige Door een zorgkundige Door een andere medewerker Door een elektronisch systeem of barcodelezer			
22	Worden berekeningen van dosissen genoteerd?			
23	Worden berekeningen van dosissen gecontroleerd door een tweede persoon?			
24	Bij gebruik van multidosisflacons, oogdruppels, zalven en cremes,... Wordt de datum van openen op de verpakking vermeld? Worden parenterale vormen langer dan 24u bewaard indien aangeprikt?			
25	Bij gebruik van halve of kwart tabletten Wordt de rest direct weggegooid Wordt de rest gerecupereerd en later toegediend Wordt de gerecupereerde rest duidelijk geïdentificeerd?			
26	Worden oral liquid dispensers (OLD) gebruikt bij toediening via sondes of microsondes?			
27	Bij toevoegen van geneesmiddelen aan infuus: Wordt het geneesmiddel en zijn dosis vermeld op het infuus? Worden afkortingen gebruikt? Is de naam van de patiënt op het infuus vermeld? Is het uur van bereiden vermeld?			
28	Blijft het geneesmiddel identificeerbaar tot aan de toediening bij de patiënt?			
29	Gebeurt de toediening op basis van het laatste, meest recente toedieningsschema?			
30	Is er controle op de toediening? Door een verpleegkundige Door een zorgkundige Door een andere medewerker Door een elektronisch systeem of barcodelezer			

Bijlagen

Bijlage 4: HAM-lijst (High Alert Medication List)

Hoofdstuk 5: Transmurale zorg

S. Steurbaut, UZ Brussel (coördinator)
A. Van Geldre, Hof ter Schelde Antwerpen
A. Van Hee, ZNA Antwerpen
A. Meganck, AZ Nikolaas Sint-Niklaas
C. De Vroe, AZ St-Jan Brugge
H. Trekels, St-Trudo / St-Jozef Sint-Truiden
H. Nys, Jessa Ziekenhuis Hasselt
H. Trouillard, ZNA Antwerpen
I. Huyghe, Gezondheidszorg Oostkust Knokke-Heist
I. Stockmans, AZ Diest
L. De Hertogh, St-Gillis MCC Brussel
M. Van Hove, AZ Nikolaas St-Niklaas
M. Vincke, Hof ter Schelde Antwerpen
S. De Winter, UZ Leuven
V. Vanhoorickx, Fabiolaziekenhuis Blankenberge

1. Inleiding

Elke patiënt die wordt opgenomen in een ziekenhuis loopt het risico om als gevolg van een onjuiste registratie van zijn gebruikte geneesmiddelen de verkeerde medicatie te krijgen, meer of minder van het middel te krijgen of medicatie die was voorgeschreven niet te krijgen. Onvolledige medicatieoverzichten bij opname zijn daarom een oorzaak van vele voorschrijffouten in het ziekenhuis. Daarenboven is ook het risico op fouten bij transfers binnen het ziekenhuis en bij ontslag uit het ziekenhuis groot, omdat op deze momenten eveneens overdracht van patiënteninformatie plaatsvindt.

Een eerste vereiste voor een verantwoord en correct geneesmiddelengebruik tijdens het verblijf in het ziekenhuis is dat bij de opname van de patiënt zijn actuele gebruik van thuismedicatie gekend is. Tijdens de opname zullen er vaak medicatiewijzigingen doorgevoerd worden; er komen nieuwe geneesmiddelen bij, andere worden tijdelijk of helemaal stopgezet of het gebruik van de medicatie wijzigt bv. een posologie- of dosisaanpassing. In het ziekenhuis kan het gebeuren dat de patiënt naar een andere afdeling wordt overgeplaatst wat een bron kan zijn van fouten indien er geen goede overdracht is van de informatie m.b.t. de medicatie. Wanneer de patiënt dan uiteindelijk bij ontslag het ziekenhuis verlaat, is er vaak geen duidelijk overzicht van de veranderingen die er zijn gebeurd tijdens het ziekenhuisverblijf. Een duidelijk medicatieoverzicht bij ontslag is dus even cruciaal, zowel voor de patiënt als voor de zorgverleners uit de eerste lijn.

In dit hoofdstuk worden een aantal ondersteunende middelen voorgesteld die gebruikt kunnen worden bij de medicatieverificatie bij opname, transfer en ontslag. Het doel van deze middelen is:

- het minimaliseren van geneesmiddelgebonden problemen die zich bij opname, intramurale transfer alsook bij ontslag van de patiënt kunnen voordoen;
- de therapietrouw en daardoor de doelmatigheid van de therapie te verhogen door meer informatie te geven aan de patiënt, zijn naasten evenals aan andere zorgverleners (bv. huisarts/huisapotheker) over wijzigingen in de medicatie;
- kostenbesparing door het corrigeren van problemen met medicatie (bv. dubbelgebruik & onjuiste medicatie), door gezondheidswinst en door reductie van geneesmiddelenverspilling.

2. Randvoorwaarden

Het verlenen van goede transmurale zorg is gekoppeld aan een aantal voorwaarden:

- de privacy van de patiënt dient altijd gerespecteerd te worden en patiënten hebben het recht om vragen m.b.t. hun medicatie niet te beantwoorden;
- daarom is het ook belangrijk om de patiënt te informeren met welk doel de vragen worden gesteld; wanneer het voor de patiënt duidelijk is de bevraging uitsluitend als doel heeft om de medicatieveiligheid te garanderen en te maximaliseren, zal hij doorgaans coöperatiever zijn;
- communicatieve vaardigheden en inlevingsvermogen met de moeilijke situatie waarin de patiënt kan verkeren zijn hierbij essentieel;
- de bevraging van de thuismedicatie en het wegwijs maken van de patiënt met zijn ontslagmedicatie d.m.v. het gebruik van standaarddocumenten (zoals voorgesteld in bijlagen) dienen bij voorkeur te gebeuren door geneesmiddelspecialisten, met name apothekers en artsen; in combinatie met een opleidingsprotocol ter zake, kan deze taak evenwel ook door verpleegkundigen of apotheekassistenten worden uitgevoerd;
- indien er omwille van onduidelijkheden contact dient genomen te worden met familie of zorgverleners uit de eerste lijn dient eerst de toestemming van de patiënt te worden gevraagd;
- wanneer je toestemming hebt is het een goede praktijk om jezelf eerst voor te stellen en je taak te omschrijven om vervolgens de vra(a)g(en) te stellen zonder evenwel medische informatie door te geven;
- indien je relevante afwijkingen of geneesmiddelgebonden problemen hebt vastgesteld, communiceer deze dan met de behandelende arts;
- identificeer de specifieke noden/risico's van de patiënt en tracht hier de nodige tijd voor vrij te maken; een bejaarde gepolymediceerde patiënt zal meer opvolging vereisen dan een jongere volwassene met slechts occasioneel geneesmiddelengebruik.

3. Thuismedicatiezakje

Voor een optimale zorgverlening in het ziekenhuis is het van belang dat de behandelende arts op de hoogte is van alle geneesmiddelen die de patiënt thuis neemt.

Thuismedicatiezakjes (zie bijlagen 5 en 6) kunnen hierbij een hulpmiddel zijn, vooral voor electieve opnames. Deze zakjes zouden bv. naar aanleiding van een preoperatieve consultatie aan de patiënt kunnen worden overhandigd met de boodschap om alle geneesmiddelen die hij thuis chronisch gebruikt, in de zak te steken en deze mee te brengen op het moment van opname in het ziekenhuis. Op de achterzijde van het zakje vermeldt de patiënt, eventueel familielid of zorgverstreker (huisarts, huisapotheker, thuisverpleegkundige), de namen van deze geneesmiddelen inclusief hun dosis, galenische vorm, toedieningsmoment en posologie.

Opmerkingen:

- Het is niet de bedoeling dat de patiënt in het ziekenhuis gebruik maakt van de geneesmiddelen die hij zelf heeft meegebracht. Het doel is alleen om de identificatie van de thuisgeneesmiddelen te vergemakkelijken. De meegebrachte medicatie kan best apart worden bijgehouden en dient bij ontslag van de patiënt terug te worden gegeven.
- De thuismedicatiezakjes zouden in principe ook voor niet geplande ziekenhuisopnames kunnen worden gebruikt, maar dan moeten ze wel breed beschikbaar zijn. Men kan hierbij denken aan verspreiding via huisartsen en -apothekers.
- In afwachting van een elektronische uitwisseling van gegevens m.b.t. de thuismedicatie van de patiënt (zie 6) is het concept van een medicatiezakje een vrij goedkope en eenvoudige manier om een goed inzicht te krijgen in het actuele medicatiegebruik van de patiënt.
- De verkregen informatie dient wel samen met de patiënt te worden geverifieerd op het moment van opname in het ziekenhuis tijdens de zogenaamde farmaceutische anamnese (zie 4).

4. Farmaceutische anamnese

4.1. Beschrijving

Het correct en volledig documenteren van de thuismedicatie is van groot belang om geneesmiddelgebonden problemen te vermijden zoals bv. het niet bedoeld stopzetten van chronische medicatie of omgekeerd, en het toedienen van medicatie die de patiënt niet meer nodig heeft.

Het doel van een farmaceutische anamnese is het verkrijgen van een actueel, volledig en waarheidsgetrouw medicatieoverzicht van de daadwerkelijk door de patiënt gebruikte of aan hem toegediende geneesmiddelen en gezondheidsproducten. Deze farmaceutische anamnese vormt bovendien ook het fundament voor een goed geneesmiddelen-management bij het ontslag van de patiënt uit het ziekenhuis (zie 5).

Bij voorkeur wordt een farmaceutische anamnese afgenomen bij alle patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen, evenals bij patiënten die zich aanmelden via de spoedopname. Daarnaast behoren ook patiënten met intramurale transfers tot de doelgroep met bijzondere aandacht voor de hoog risicoafdelingen zoals het operatiekwartier of intensieve zorgen.

Het modeldocument (zie bijlage 7) is een combinatie van open en gerichte vragen en kan als hulpmiddel fungeren om de farmaceutische anamnese op een gestructureerde wijze uit te voeren. Sommige elementen kunnen optioneel worden ingevuld, bv. de registratie van de duur van de anamnese of validatie van de anamnese door een andere zorgverlener (bv. arts of apotheker). Het is bedoeld als basisdocument dat verder kan worden uitgebreid indien nodig. Bevestiging van de farmaceutische anamnese door minstens 2 verschillende bronnen is aangewezen, maar niet altijd mogelijk. Onderstaande checklist is bedoeld als instrument om het eigen functioneren m.b.t. de farmaceutische anamnese te evalueren.

Ideaal gebeurt de farmaceutische anamnese op het moment dat de patiënt zich aanbiedt of opgenomen wordt in het ziekenhuis. Indien de anamnese niet onmiddellijk mogelijk is, geniet het aanbeveling om deze zo snel mogelijk uit te voeren, i.e. binnen de eerste 24 uur van de opname. Voor het uitvoeren van een goede farmaceutische anamnese zijn communicatieve vaardigheden en een uitvoerige geneesmiddelenkennis onontbeerlijk. Door hun opleiding zijn apothekers hiervoor bijzonder geschikt. Daarom verdient het aanbeveling dat klinisch apothekers deze taak zouden uitvoeren en/of superviseren. Goede afspraken en protocollen zijn noodzakelijk, zeker wanneer de farmaceutische anamnese door andere gezondheidsprofessionals wordt uitgevoerd.

4.2. Checklist farmaceutische anamnese

	J	N	NVT
Bestaat er een procedure voor het uitvoeren van een farmaceutische anamnese?			
Bij welke patiënten wordt een farmaceutische anamnese gedaan?			
• alle patiënten die naar het ziekenhuis komen			
• alle patiënten die naar het ziekenhuis komen, exclusief de ambulante en daghospitaal patiënten, maar inclusief patiënten die binnenkomen via spoed			
• alleen de gehospitaliseerde patiënten			
• alleen patiënten op bepaalde diensten			
Wordt er een nieuwe farmaceutische anamnese gedaan bij intramurale transfer(s)?			

Wie voert de farmaceutische anamnese uit?			
• arts			
• verpleegkundige			
• klinisch apotheker			
• apotheekassistent			
• andere medewerker			
Wanneer wordt de farmaceutische anamnese doorgaans uitgevoerd?			
• onmiddellijk			
• binnen de 24u na hospitalisatie			
• binnen de 48u na hospitalisatie			
• later dan 48u na hospitalisatie			
Worden er bijkomende vragen gesteld tijdens de farmaceutische anamnese (zie bijlage 4.1)?			
Welke informatiebron(nen) word(en) geraadpleegd voor de farmaceutische anamnese?			
• patiënt (mondeling, meegebrachte medicatie en/of medicatiefiche)			
• familie/centrale zorgverlener			
• huisarts of specialist (verwijsbrief en/of telefonisch)			
• huisapotheker (medicatiehistoriek en/of telefonisch)			
• thuisverpleegkundige/familiehulp			
• rusthuis (brief, fiche en/of telefonisch)			
• info van vorige opname/consultatie			
• spoednota			
• brief verwijzend ziekenhuis			
• andere			
Kan de farmaceutische anamnese door meerdere bronnen (minstens 2 verschillende) worden bevestigd?			
Worden er discrepanties in de farmaceutische anamnese vastgesteld, bv. tussen de bronnen onderling of tussen de anamneses van verschillende zorgverleners in het ziekenhuis?			
Indien er discrepanties worden vastgesteld, wordt dan actie ondernomen om deze uit te klaren?			
Worden de discrepanties meegedeeld aan de behandelende arts?			
Houdt de behandelende arts rekening met de meegedeelde discrepanties?			

5. Farmaceutisch ontslagmanagement

5.1. Beschrijving

Ziekenhuisopnames zijn een niet te onderschatten risicofactor voor een goed gebruik van geneesmiddelen na ontslag. Gedurende de opname kan de oorspronkelijke medicatie (thuismedicatie) immers drastisch gewijzigd worden. Vaak worden deze wijzigingen echter onvoldoende gedocumenteerd, waardoor het voor de patiënt, maar ook voor de zorgverleners uit de eerste lijn, niet duidelijk is welke en hoe medicatie na het ontslag dient gebruikt te worden.

Farmaceutisch ontslagmanagement is er in de eerste plaats op gericht de patiënt, maar ook ondermeer de huisarts en de huisapotheker te informeren over alle wijzigingen die in het ziekenhuis werden geïnitieerd m.b.t. de oorspronkelijke medicatie evenals de nieuw opgestarte behandelingen. De bedoeling is om de continuïteit van de zorgen in de eerste lijn te waarborgen

en geneesmiddelgebonden problemen op het grensvlak tussen de eerste en tweede lijn te voorkomen.

In principe is farmaceutisch ontslagmanagement aangewezen bij alle patiënten die het ziekenhuis verlaten en medicatie dienen te nemen. Bijzondere aandacht dient zeker te gaan naar kwetsbare patiënten, bv. kinderen of gepolymediceerde ouderen.

Voor het volledig en accuraat documenteren van de ontslagmedicatie is eerst een goed overzicht van de thuismedicatie nodig (zie 4). Verder is het essentieel om alle wijzigingen m.b.t. de thuismedicatie te vermelden inclusief de reden van de wijziging. Bovendien dient de patiënt informatie te krijgen over het geneesmiddelengebruik na het ontslag uit het ziekenhuis. Het bijgevoegde modeldocument (zie bijlage 8), dat als aanvulling fungeert bij de ontslagbrief, bestaat daarom uit 2 luiken. In een eerste luik worden alle wijzigingen opgelijst (bv. wijziging van dosering of posologie, nieuwe en gestopte therapieën, ...) zodat alle veranderingen direct duidelijk zijn. Het tweede luik bestaat uit een in te vullen medicatieschema waarin duidelijk vermeld wordt hoe de medicatie dient te worden gebruikt en dat het startpunt vormt van de medicamenteuze behandeling na ontslag uit het ziekenhuis. Deze informatie vormt ook de basis voor het ontslaggesprek met de patiënt. Tijdens dat gesprek kan aandacht besteed worden aan de substitutie-resubstitutie problematiek, instructies bij nieuwe geneesmiddelen, redenen van stoppen van medicatie die voor de opname door de patiënt werd gebruikt, medische hulpmiddelen, Na uitleg aan de patiënt kan het nuttig zijn om te polsen of hij alles heeft begrepen door te vragen om de informatie te herhalen.

Op het ogenblik dat geweten is dat de patiënt in ontslag gaat, kan de nodige informatie worden verzameld. Dit is ook een goed moment om de verder te zetten medicatie kritisch te beoordelen (farmacotherapeutische screening: mag slaap-medicatie gestopt worden?, substitutie van formularium geneesmiddelen naar thuismedicatie?, afbouw corticosteroïden?, stopdatum van antibiotica gekend?, aandacht voor attestplichtige medicatie?, ...).

Voor een goed farmaceutisch ontslagmanagement zijn communicatieve vaardigheden en een uitvoerige geneesmiddelenkennis onontbeerlijk. Door hun opleiding zijn apothekers hiervoor bijzonder geschikt. Daarom verdient het aanbeveling dat klinisch apothekers deze taak zouden uitvoeren en/of superviseren. Goede afspraken en protocollen zijn noodzakelijk, zeker wanneer het ontslagmanagement door andere gezondheidsprofessionals wordt gedaan.

Net zoals de huisapotheker toestemming moet hebben van de patiënt om medicatie-informatie te mogen overdragen naar het ziekenhuis, moet er in het ziekenhuis ook toestemming gevraagd worden aan de patiënt om de ontslaginformatie door te geven naar de eerste lijn. De patiënt kan hierover geïnformeerd worden in opnamefolders, bij het opnamegesprek of tijdens het ontslaggesprek.

Om goede transmurale zorg te verstrekken en in afwachting van een elektronische uitwisseling van gegevens (zie 6), is het van groot belang dat de informatie m.b.t. de ontslagmedicatie ook de zorgverleners uit de eerste lijn bereikt. Hiertoe verdient het aanbeveling de patiënt te vragen om het medicatie-ontslagdocument (zie bijlage 8) mee te nemen naar zijn huisapotheker en huisarts. Gemakshalve kan het document daarom in drievoud worden meegegeven aan de patiënt.

5.2. Checklist farmaceutisch ontslagmanagement

	J	N	NVT
Bestaat er een procedure voor het documenteren van de medicatie bij ontslag?			
Bij welke patiënten wordt aan farmaceutisch ontslagmanagement gedaan?			
• alle patiënten die het ziekenhuis verlaten en medicatie dienen te nemen			
• alleen gehospitaliseerde patiënten die het ziekenhuis verlaten en medicatie dienen te nemen			
• alleen patiënten op bepaalde diensten			
• alleen bepaalde patiënten (bv. ouderen, gepolymediceerde patiënten, ...)			
Wie staat in voor het farmaceutisch ontslagmanagement?			
• arts			
• ontslagmanager			
• verpleegkundige			
• klinisch apotheker			
• apotheekassistent			
• andere medewerker			
Wordt de ontslagmedicatie opgenomen in de ontslagbrief?			
Wordt er een ontslagmedicatieschema overhandigd aan de patiënt/familie?			
Wordt dit ontslagmedicatieschema samen met de patiënt/familie overlopen (counselling)?			
Is er voldoende tijd voorzien om het ontslagmedicatieschema met de patiënt/familie te bespreken?			
Wordt er nagegaan of de patiënt/familie het ontslagmedicatieschema heeft begrepen?			
Bevatten ontslagbrief en/of het ontslagmedicatieschema info over:			
• in het ziekenhuis stopgezette geneesmiddelen + vermelding van reden?			
• in het ziekenhuis gewijzigde geneesmiddelen + vermelding van reden?			
• in het ziekenhuis nieuw opgestarte geneesmiddelen + vermelding van reden?			
• stopdatum voor tijdelijk verder te zetten of in te nemen geneesmiddelen?			
• de attestplicht van het geneesmiddel en zo ja, werd de attestaanvraag meegegeven of gedaan?			
Werd bij de opmaak van de ontslagbrief/ontslagmedicatieschema rekening gehouden met de initiële farmaceutische anamnese?			
Werd er geresubstitueerd (= switch van formularium → oorspronkelijke thuismedicatie)?			
Werd er nagegaan of de informatie in de ontslagbrief en het ontslagmedicatieschema consistent zijn met elkaar?			
Werd aan de patiënt/familie gemeld om het ontslagmedicatieschema of een dubbel hiervan mee te nemen naar de huisapotheker en huisarts?			
Krijgt de patiënt medicatie mee naar huis?			
Zo ja, heeft de patiënt voldoende medicatie ontvangen om een tijdspanne te overbruggen (bv. een weekend)?			
Indien de patiënt thuismedicatie had meegebracht, werd deze dan opnieuw overhandigd?			
Indien van toepassing: heeft de patiënt voorschriften ontvangen voor de medicatie opgelijst in de ontslagbrief/ontslagmedicatieschema?			

6. Toekomstige ontwikkelingen

Het correct (of zo correct mogelijk) in kaart brengen van de medicatie bij overgang van de ene setting naar de andere zal in de (nabije) toekomst wellicht gefaciliteerd worden door de elektronische transfer van medicatiegegevens.

Naar analogie met de Nederlandse werkwijze (OZIS) zou bij een ziekenhuisopname contact kunnen worden genomen met de huisapotheker die dan een actueel medicatieoverzicht van bv. de laatste 6 maanden ter beschikking stelt.

In Frankrijk maakt men gebruik van de zogenaamde *Carte Vitale* waarmee een apotheker het overzicht krijgt van de medicatie die de laatste 4 maanden aan de patiënt zijn verstrekt onafhankelijk van de apotheek die de medicatie heeft afgeleverd. Het systeem wordt vooral gebruikt om te alarmeren voor interacties of dubbel gebruik.

Een gelijkaardig systeem zou in België kunnen gerealiseerd worden op basis van de SIS-kaart of de elektronische identiteitskaart (eID). De visie hierbij is dat de informatie dan ook beschikbaar zou zijn voor de ziekenhuizen en de farmaceutische anamnese hierop kan gebaseerd worden. Dit zou de zorgverlener die de anamnese doet, bv. de klinisch apotheker veel tijd kunnen besparen, tijd die hij of zij dan weer kan investeren in de optimalisatie van de farmaceutische patiëntenzorg. Uiteraard zal de informatie nog steeds dienen afgecheckt te worden met de patiënt om na te gaan of alles strookt met de realiteit. Bij ontslag kan gedacht worden aan het elektronisch ter beschikking stellen aan de eerstelijns zorgverleners van een ontslagmedicatieschema, naar analogie met de toekomstige elektronische voorschriften. Ook hier blijft het aangewezen om de correctheid van de informatie die wordt doorgegeven eerst te verifiëren. Naarmate meer ziekenhuizen overschakelen op elektronische voorschrijfsystemen zal de noodzakelijke informatie gemakkelijker kunnen opgehaald en doorgegeven worden. De toekomst is dus elektronisch gekleurd, maar de nodige aandacht zal blijvend dienen besteed te worden aan het superviseren van de te transfereren geneesmiddeleninformatie.

Bijlagen

Bijlage 5: Thuismedicatiezakje voorzijde

Bijlage 6: Thuismedicatiezakje achterzijde

Bijlage 7: Voorstel formulier farmaceutische anamnese

Bijlage 8: Voorstel formulier farmaceutisch ontslagmanagement

Hoofdstuk 6: Klinische farmacie verhoogt de medicatieveiligheid

A. Somers, UZGent (coördinator)
E. De Troy, Virga Jesse Hasselt
S. von Winckelmann, Imelda Bonheiden

1. Inleiding

Klinische farmacie wordt gedefinieerd als een veilige, doeltreffende en kosteneffectieve geneesmiddelentherapie verzekeren vanaf de bereiding en/of aflevering van het geneesmiddel, toediening tot en met de opvolging van de geneesmiddelentherapie. Een belangrijk aspect van klinische farmacie is de nauwe betrokkenheid van de ziekenhuisapotheker (= klinisch apotheker) op een of meerdere verpleegafdelingen om het proces van voorschrijven tot toediening en de ingestelde geneesmiddelentherapie van nabij mee op te volgen, de kwaliteit en de veiligheid ervan te waarborgen en informatie te verstrekken aan artsen, verpleegkundigen en patiënten. De klinisch apotheker heeft een adviserende functie, en de klinische en economische impact werd in meerdere studies geëvalueerd en positief bevonden [1-4].

Eén van de belangrijkste taken van de klinisch apotheker bestaat erin om - na het verzamelen van de klinische gegevens en de medicatiehistoriek - geneesmiddelgerelateerde problemen op te sporen. Op basis hiervan zal de apotheker wijzigingen suggereren in de farmacotherapie (naar de behandelend arts). Hiervoor is een goede kennis over geneesmiddelen vereist, maar gezien de uitgebreidheid van het domein en de voortdurende evolutie is het evenzeer vereist dat de klinisch apotheker snel geneesmiddeleninformatie kan opzoeken. Het is onmogelijk om in dit handboek in enkele bladzijden een kant-en-klare handleiding te schrijven om een klinisch apotheker te worden. Evenwel is het mogelijk om de manier van werken te omschrijven, nl. om op een systematische manier het medicatieschema van een patiënt te analyseren.

Zoals in hoofdstuk 1 werd beschreven is het onderscheid tussen een geneesmiddelgerelateerd probleem, een ongewenst effect, en een medicatiefout soms vaag. Men kan geneesmiddelgerelateerde problemen als medicatiefouten bestempelen vanaf het moment dat ze vermijdbaar zijn. De vraag die men zich dan ook kan stellen is vanaf wanneer een geneesmiddelgerelateerd probleem, dat ontdekt wordt door een klinisch apotheker, vermijdbaar is (voorbeeld: de dosis van een geneesmiddel blijkt te hoog in functie van de gedaalde renale klaring); indien er niet of te laat wordt gereageerd op dit probleem op niveau van het voorschrift, kan men spreken van een medicatiefout. Uit de literatuur blijkt inderdaad dat heel wat geneesmiddelgerelateerde problemen hun oorsprong vinden op het niveau van het voorschrift, zoals keuze van het geneesmiddel, dosis, monitoring van de therapie, opvolging van bijwerkingen,... [5-7]. Dit wordt benoemd als ongepaste farmacotherapie (Engelse term 'inappropriate pharmacotherapy'). Door het remediëren van deze ongepaste farmacotherapie zal de klinische apotheker een zeer belangrijke bijdrage leveren in het verhogen van de medicatieveiligheid, gezien zijn/haar interventies preventief zullen werken om ongewenste geneesmiddeleneffecten bij de patiënt te voorkomen. Daarnaast is de klinisch apotheker uitermate goed geplaatst voor het melden van vergissingen in het geneesmiddelenproces, gezien het direct contact op de verpleegafdelingen. Vervolgens is het ook een taak voor de klinisch apotheker om voortdurend input te geven over suggesties om het geneesmiddelenproces veiliger te maken, in het bijzonder met betrekking tot het ontwerpen en bijsturen van het medicatieluik binnen het elektronisch patiëntendossier.

2. Activiteiten van de klinisch apotheker

Het is van groot belang erop te wijzen dat het werkterrein van de klinisch apotheker zich niet alleen op de verpleegafdelingen bevindt, maar een combinatie moet zijn van zogenaamde 'centrale' en 'decentrale' activiteiten (zie tabel 1). Met de centrale activiteiten wordt het geneesmiddelenbeleid bedoeld, nl. het werk binnen de verschillende werkgroepen m.b.t. keuze van geneesmiddelen en opstellen van richtlijnen (Medisch Farmaceutisch Comité, Comité Medisch Materiaal, AntibioticaBeleidsGroep, Nutritieteam, Wondzorg, Oncologische werkgroep,...). Het is zeer belangrijk dat de klinisch apotheker de link met de centrale apotheekactiviteiten behoudt. De klinisch apotheker kan bij het uitvoeren en opvolgen van deze activiteiten een meerwaarde betekenen door zijn praktische geneesmiddelenkennis en inzicht in de gang van zaken op de verpleegafdelingen.

Evenzeer dient centraal in de apotheek een forum te bestaan voor overleg, bijscholing, vraagstelling en uitwisseling van informatie tussen de klinisch apothekers (bv. onder de vorm van klinische stafs). Vooral de individuele patiëntenopvolging vraagt oefening en elke klinisch apotheker zal in functie van zijn interesses en mogelijkheden andere accenten leggen. Goede communicatievaardigheden zijn essentieel om interventies tot een goed einde te brengen en als klinisch apotheker aanvaard te worden als lid van het medisch team op de verpleegafdelingen. Het is ook aan te raden om eenzelfde manier van werken te hanteren en afspraken te maken omtrent de registratie van activiteiten en over de continuïteit van dienstverlening.

Tabel 1: Mogelijke activiteiten van de klinisch apotheker

1. <u>Centrale activiteiten</u> (binnen de ziekenhuisapotheek, op niveau van het ziekenhuis) - Medisch Farmaceutisch Comité en andere comités / werkgroepen: opstellen van een formularium, uitwerken van procedures voor een efficiënt en veilig geneesmiddelenproces - Geneesmiddeleninformatie aan zorgverstrekkers (artsen, verpleegkundigen) - Evaluatie van het gebruik van geneesmiddelen (Drug Use Evaluation) - Actieve bijdrage tot het uitvoeren van klinische studies: helpen bij opstellen protocol en Informed Consent (vb. als lid van het Ethisch Comité), afleveren en bereiden van studie-medicatie, drug accountability, rapportering van adverse events,... - Farmacovigilantie: detectie en rapporteren van onverwachte en ernstige ongewenste effecten van geneesmiddelen
2. <u>Decentrale activiteiten</u> (op de verpleegafdeling, in directe relatie tot de patiënt) - Anamnese van de thuismedicatie bij opname - Opsporen van geneesmiddelgerelateerde problemen en suggereren van wijzigingen - Evaluatie van het gebruik van specifieke geneesmiddelen (vb. anticoagulantia, analgetica, antibiotica, parenterale nutritie,...) - Dosisberekeningen in functie van leeftijd, gewicht, nierfunctie, leverfunctie, spiegel-bepalingen - Verstrekken van farmacotechnische informatie voor het bereiden en toedienen van geneesmiddelen - Verstrekken van geneesmiddeleninformatie aan de patiënt - Opstellen van een farmacotherapieplan bij ontslag en communicatie naar de patiënt en / of zijn familie, de huisarts en eventueel de huisapotheker

Een aantal van de opgesomde decentrale activiteiten worden behandeld in andere hoofdstukken; in wat volgt concentreren we ons op het opsporen van geneesmiddelgerelateerde problemen door de klinisch apotheker en het interpreteren van labowaarden.

3. Opsporen van geneesmiddelgerelateerde problemen door de klinisch apotheker

Er bestaan een aantal methoden om geneesmiddelgerelateerde problemen op te sporen. Deze werden vooral ontwikkeld voor analyse van farmacotherapie bij ouderen, maar kunnen in principe voor alle leeftijdscategorieën worden toegepast.

Men maakt een onderscheid tussen expliciete en impliciete methoden; expliciet betekent gebaseerd op criteria, impliciet betekent gebaseerd op beoordeling [8]. Voorbeelden van expliciete methoden zijn de Beers criteria [9] en de ACOVE criteria (Assessing Care of the Vulnerable Elder) [10]. Recenter werden ook de START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) en STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) criteria gepubliceerd [11].

De bekendste impliciete methode voor het opsporen van geneesmiddelgerelateerde problemen is de Medication Appropriateness Index (MAI) [12], waarbij voor een gegeven patiënt per geneesmiddel tien vragen worden gesteld. Er bestaan instructies om de MAI toe te passen, waarbij aan elke vraag een weegfactor wordt toegekend en waarbij per geneesmiddel en per vraag een score wordt toegekend o.b.v. de beoordeling als 'geschikt', 'matig geschikt' of 'ongeschikt'. Zo kan men scores bekomen per geneesmiddel alsook een totaal score berekenen. Een voorbeeld werd verder uitgewerkt bij punt 7 (casuïstiek). Deze methode is bruikbaar voor de klinisch apotheker om systematisch te werk te gaan en een variant op de oorspronkelijke MAI wordt hieronder in detail besproken.

Tabel 2: Aangepaste Medication Appropriateness Index

Nr	Vraag	Weegfactor
1	Is er een valabele indicatie voor het geneesmiddel?	3
2	Is er een contra-indicatie voor het geneesmiddel (omwille van comorbiditeit)?	2
3	Is de keuze van het geneesmiddel correct (binnen dezelfde of een andere farmacotherapeutische klasse)	3
4	Is de dosis correct?	2
5	Is de toedieningsweg, posologie (frequentie) en toedieningswijze correct?	1
6	Zijn er ongewenste effecten (klinisch of gewijzigde labowaarden)?	2
7	Zijn er significante geneesmiddeleninteracties?	1
8	Is de behandelingsduur correct?	1
+ bijkomende vraag: is er onderbehandeling?		

Voor alle geneesmiddelen die de patiënt neemt worden deze 8 vragen gesteld, en per vraag wordt een score bepaald door de weegfactor te vermenigvuldigen met de beoordeling (geschikt: x 0, matig geschikt: x 0,5, ongeschikt: x 1). Hoe hoger de score, hoe ongeschikter de farmacotherapie. Belangrijk is ook om – na het beoordelen van alle geneesmiddelen – na te gaan of er nog een onbehandelde indicatie bestaat.

Het voordeel van het werken met de MAI is dat alle elementen van de farmacotherapie op een systematische wijze worden overlopen, en dat de klinisch apotheker gebruik moet maken van (recente) richtlijnen en hierdoor veel kennis en inzicht verwerft inzake farmacotherapie. De MAI-index is ook een middel om de geneesmiddelen die de patiënt neemt t.o.v. elkaar te positioneren qua geschiktheid of ongeschiktheid. Indien een geneesmiddel slecht scoort op meerdere onderdelen, is dit een manier om op een gefundeerde wijze aanbevelingen te maken naar de behandelende arts om een bepaald geneesmiddel te stoppen, te wijzigen qua dosis, of te vervangen door een ander geneesmiddel.

Uiteraard kan het niet de bedoeling zijn dat de klinisch apotheker vóór elke interventie telkens de volledige MAI-score zou bepalen op het gehele geneesmiddelenprofiel. Dit is eerder zinvol voor beginnend klinisch apothekers of tijdens opleiding van studenten. Toch blijft het zinvol dat ook ervaren klinisch apothekers zich blijven de basisvragen stellen om op een gestructureerde manier een geneesmiddelenprofiel te analyseren.

4. Interpretatie van labowaarden

Niet alleen de medische voorgeschiedenis, de medicatiehistoriek en de recente medische klachten zijn van belang voor de klinisch apotheker; ook de labowaarden vormen een essentieel onderdeel om het medicatiegebruik te kunnen beoordelen. In tabel 4 worden een aantal belangrijke laboparameters opgelijst die de klinisch apotheker nodig heeft. De weergegeven referentiewaarden (inclusief eenheden) kunnen verschillen van instelling tot instelling.

Tabel 3: Belangrijke labowaarden voor de klinisch apotheker

Parameter	Referentiewaarde	
Nierfunctie		
Serumcreatinine	0.55 – 0.96 mg/dl	
Ureum	0.013 – 0.043 mg/dl	
Leverfunctie		
Gamma-glutamyltransferase (GGT)	9 – 36 U/L	
Alkalische fosfatase (AF)	30 – 120 U/L	
Alanine Aminotransferase (ALAT)	7 – 31 U/L	
Aspartaat Aminotransferase (ASAT)	0 – 31 U/L	
Totaal bilirubine	0.2 – 1.1 mg/dl	
Directe bilirubine	0 – 0.3 mg/dl	
Indirecte bilirubine	0.2 – 0.8 mg/dl	
Urine bilirubine	negatief	
Infectieparameters		
C reactief proteïne (CRP)	0 – 0.5 mg/dl	
Witte bloedcellen	4000 – 10000 / μ l	
- Neutrofielen	2000 – 7500 / μ l	
- Lymfocyten	1500 – 3500 / μ l	
Bloedstollingstijd		
INR (<i>International Normalized Ratio</i>)	0.9 – 1.1	normaal
	2.0 – 3.0	coumarinetherapie: profylaxe en behandeling van veneuze trombose / longembool, preventie van systemische embolen, voorkamerfibrillatie, veneus tromboëmbolisme en arteriële trombose bij antifosfolipidesyndroom
	2.5 – 3.5	coumarinetherapie: postmyocardinfarct, mechanische hartkleppen
Electrolieten		
Natrium	135 – 144 mmol/L	
Kalium	3.6 – 4.8 mmol/L	

Bovenstaande tabel is zeker niet limitatief; andere labowaarden dienen bekeken te worden in functie van de pathologie en het medicatiegebruik, m.n.:

- Hematologische parameters: rode bloedcellen, hemoglobine, hematocriet, MCV (mean corpuscular volume), MCH (mean cell hemoglobin), MCHC (mean cell hemoglobin concentration), RCDW (red cell distribution width), witte bloedcellen (incl. differentiatie), bloedplaatjes, ijzer, ferritine, foliumzuur, vitamine B12,...
- Schildklierfunctie: TSH (thyroïd stimulerend hormoon), thyronine (T3) en thyroxine (T4)
- Andere ionen: chloor, calcium, magnesium, fosfor, bicarbonaat,...
- Cholesterolwaarden: HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), totaal cholesterol, triglyceriden
- Biochemie: glycemie, hemoglobine A1C, bilirubine, ureum, urinezuur, totaal eiwit, albumine,...
- Inflammatie: CRP (C reactief proteïne), immunoglobulines,...
- Microbiologie: type stalen met gekweekte organismes inclusief antibiogram

Daarnaast is het vereist om plasmaconcentraties te bepalen voor bepaalde geneesmiddelen, zoals digoxine, glycopeptiden, aminoglycosiden, anti-epileptica, immuno-suppressiva,... De klinisch apotheker kan het bepalen van plasmaconcentraties initiëren, zeker bij vermoeden van interacties, of kan aanwijzingen geven voor het correct afnemen van de stalen, en dit incorporeren in richtlijnen met doseringsschema's.

Hieronder worden de labowaarden uit tabel 4 meer in detail besproken.

4.1. Nierfunctie

Gezien onze nieren instaan voor eliminatie van geneesmiddelen en hun metabolieten, dient de klinisch apotheker de nierfunctie te bepalen. Een verminderde nierfunctie zal vaak betekenen dat we de dosis van medicatie zullen moeten verlagen, om ongewenste of toxische effecten te vermijden. De nierfunctie wordt weergegeven als de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR: glomerular filtration rate, uitgedrukt in ml/min) en wordt berekend a.d.h.v. het serumcreatinine (normaal 0.55 – 0.96 mg/dl). Een hoger serumcreatinine (als natuurlijk afbraak-product van creatininefosfaat in de spieren, met volledige filtratie), wijst op een verminderde klaring door de nier. Hoewel een serumcreatinine van ongeveer 1 mg/dl normaal kan lijken, kan de nierfunctie toch sterk verminderd zijn door een hogere leeftijd en door een verminderd gewicht. Immers, het serumcreatinine is vals lager bij een verminderde spiermassa en door een verhoogde tubulaire secretie bij nierinsufficiëntie.

De twee meest gebruikte formules om de GFR te berekenen zijn de Cockcroft-Gault formule [13] en de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [14]. Het is controversieel welke formule de beste zou zijn; sommigen zweren bij de (oudste) Cockcroft-Gault formule, anderen berekenen automatisch de MDRD gezien kennis van het gewicht niet nodig is bij deze formule maar stellen dan de validiteit bij ouderen (+ 75 jaar) in vraag. Er kunnen verschillen tot 15 ml/min tussen beide formules gevonden worden.

Cockcroft-Gault:

$$\text{GFR (ml/min)} = ([140 - \text{leeftijd (jaren)}] \times \text{gewicht (kg)}) / 72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}$$

(x 0,85 voor vrouwen)

MDRD:

$$\text{GFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 175 \times [\text{serumcreatinine (mg/dl)}]^{-1.154} \times [\text{leeftijd (jaren)}]^{-0.203}$$

(x 0.742 voor vrouwen)
(x 1.212 voor Afro-Amerikanen)

De GFR bij een normale volwassen persoon is ongeveer 60 tot 120 ml/min. Vanaf minder dan 60 ml/min spreekt men over een milde nierinsufficiëntie, minder dan 30 ml/min over een matige en minder dan 10 ml/min over ernstige nierinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie kan acuut optreden of chronisch zijn; maar belangrijk is de drie types van nierinsufficiëntie onderscheiden, m.n. prerenale, renale en postrenale nierinsufficiëntie:

- prerenale nierinsufficiëntie betekent een verminderde doorbloeding van de nier
- renale nierinsufficiëntie treedt op door nierbeschadiging
- bij postrenale nierinsufficiëntie is er obstructie van de urineflow door bv. nierstenen, tumor of prostaatvergroting.

Men kan gebruik maken van de ureumwaarde in het bloed om het type nierinsufficiëntie in te schatten. Ureum wordt in de lever geproduceerd als eindproduct van het aminozuurkatabolisme, en wordt door de nieren gefiltreerd en voor 40 tot 70% terug geresorbeerd. Bij een afgenomen urineflow verhoogt de ureumconcentratie in het bloed hetgeen kan wijzen op een postrenale nierinsufficiëntie.

Algemeen wordt gesteld dat men van een prerenale nierinsufficiëntie spreekt wanneer de verhouding serumcreatinine / ureum meer dan 40 bedraagt. Acute prerenale nierinsufficiëntie kan veroorzaakt worden door hypovolemie (bloeding, dehydratie, sepsis) of door een cardiovasculair probleem (bv. myocardinfarct). Chronische prerenale nierinsufficiëntie komt zeer vaak voor; algemeen kadert dit vaak in het zogenoemde 'metabool syndroom'; dit is de combinatie van obesitas, diabetes mellitus type 2, arteriële hypertensie en hyperlipidemie. Dit syndroom dient behandeld te worden om verslechtering van de nierfunctie tegen te gaan. Bij nierinsufficiëntie met proteïnurie zal men een zo laag mogelijke bloeddruk nastreven, door beperking van de natriumintake, en door intake van bloeddrukverlagende middelen, waarbij ACE-remmers (en angiotensine II remmers) het beste effect hebben bewezen. Gezien deze middelen aanleiding kunnen geven tot hyperkaliëmie dient bij het starten van deze middelen het kaliumgehalte na ongeveer één week te worden gecontroleerd. Indien er ook sprake is van hyperlipidemie, dient dit behandeld te worden met een statine, met nauwe controle van de LDL-waarden.

Acute renale nierinsufficiëntie komt vaak voor bij IZ patiënten die mechanisch worden beademd en inotropica krijgen, en wordt veroorzaakt door ischemische of toxische beschadiging (acute tubulus necrose). Hiervoor is meestal langdurige nierfunctie vervangende therapie noodzakelijk (hemofiltratie of hemodialyse). Acute renale nierinsufficiëntie kan eveneens veroorzaakt worden door infecties of vasculaire problemen.

De dosis van geneesmiddelen dient aangepast te worden afhankelijk van de mate waarin het geneesmiddel renaal geklaard wordt, en de therapeutisch-toxische marge van het geneesmiddel, inclusief de niertoxiciteit.

Meestal is een dosisverlaging vereist, en bepaalde geneesmiddelen zijn gecontraïndiceerd beneden een bepaalde klaring. Dit is o.a. het geval bij digoxine, sotalol, lithium, metformine, atenolol, glibenclamide, ACE inhibitoren en angiotensine receptorblokkers, aminoglycosiden, glycopeptiden, chinolones, nitrofurantoin, tramadol, aciclovir, enz... Uitzonderlijk is een dosisverhoging nodig, m.n. bij furosemide. Merken we ook op dat NSAIDs een verergering van de nierfunctie kunnen uitlokken (nl. prerenale nierinsufficiëntie door vasoconstrictie), en dat hyperkaliëmie een hoger risico op ongewenste effecten van renaal geklaarde geneesmiddelen inhoudt.

Nierdialyse en hemofiltratie vormen een speciaal aandachtspunt; hier dient bekeken te worden in welke mate het geneesmiddel uitgedialyseerd of uitgefiltreerd wordt (dit is het geval voor kleine moleculen die renaal geklaard worden, nl. wateroplosbaar en met een lage proteïnebinding). Zowel de dosis als het toedieningstijdstip moeten mogelijks gewijzigd moeten worden, nl. dosisverlaging bij risico op accumulatie en extra dosis in het geval van verwijdering bij dialyse.

4.2. Leverfunctie

Leverinsufficiëntie kan chronisch zijn (bv. door virale of infectieuze aandoeningen zoals hepatitis, of door alcoholmisbruik), of acuut. De klinisch apotheker moet op de hoogte zijn van chronische leverinsufficiëntie om dosissen en nieuw gestarte medicatie te evalueren; anderzijds is monitoring van de leverfunctie nodig om acute leverinsufficiëntie tijdig te ontdekken gezien gebruik van bepaalde geneesmiddelen een oorzaak kan zijn.

In tegenstelling tot de nierfunctie is de interpretatie van de leverfunctie wat complexer. Er dienen immers meerdere leverenzymen bekeken te worden, waarbij de verhouding tussen de verschillende enzymen belangrijk is om het type leverziekte te kennen, en bovendien is een (matige) stijging in leverenzymen niet steeds abnormaal. Klassiek worden de waarden van vier leverenzymen geïnterpreteerd, m.n. Gamma-glutamyltransferase (GGT), Alkalische fosfatase (AF), Alanine Aminotransferase (ALAT of ALT) en Aspartaat Aminotransferase (ASAT of AST).

- Indien GGT en AF verhoogd zijn, is er sprake van een cholestatische leverziekte (bv. door alcoholmisbruik of door toxische medicatie)
- Indien ASAT en ALAT verhoogd zijn, spreekt men van hepatocellulaire leverziekte (infecties zoals hepatitis, hartfalen, metastatische carcinomen,...); gebruik van bepaalde geneesmiddelen kunnen een stijging in ASAT/ALAT waarden veroorzaken.

Bij leverziekte zal ook de bilirubine waarde in het bloed gestegen zijn, gezien de lever dit onvoldoende kan afbreken. Bilirubine is een gele stof en een verhoogde bilirubine kan ervoor zorgen dat de patiënt een geelachtige huidskleur krijgt (geelzucht of icterus). Gezien bilirubine slecht oplosbaar is in water, wordt dit in het bloed gebonden aan albumine. In de lever wordt de bilirubine uit het bloed opgenomen en gekoppeld (geconjungeerd) aan glucuronzuur; hierdoor wordt de bilirubine wateroplosbaar en kan het via de galwegen verder uitgescheiden worden. De koppeling aan glucuronzuur noemt men de omzetting van niet-geconjungeerde (hydrofobe) naar geconjungeerde (hydrofiele) bilirubine. De niet-geconjungeerde bilirubine wordt ook wel de indirecte bilirubine genoemd, en de geconjungeerde bilirubine de directe bilirubine. Dit heeft te maken met de methode om het gehalte te bepalen die respectievelijk indirect en direct is,.

Men zal het totale bilirubine, de geconjungeerde en niet-geconjungeerde bilirubine waarde in het bloed bepalen. Normaal gezien is de verhouding niet-geconjungeerde / geconjungeerde bilirubine 80/20. Na conjugatie is de directe bilirubine wateroplosbaar en kan ze door de glomerulaire membraan; daarna wordt 20% terug opgenomen in het bloed en komt 80% in de galwegen terecht waarna eliminatie in de darm gebeurt via omzetting door bacteriën en vervolgens uitscheiding via de faeces. Normaal gezien komt er dus weinig geconjungeerde bilirubine in de urine terecht.

Afhankelijk van de verhoogde waarde van niet-geconjungeerde en geconjungeerde bilirubine in het bloed, en urinair bilirubine, zal men een onderscheid maken tussen een pre-hepatische, een hepatische of een posthepatische oorzaak:

- prehepatisch: dit wordt veroorzaakt door een overaanbod van bilirubine, bv. door toegenomen afbraak van rode bloedcellen (hemolyse)
- hepatisch: dit is een dysfunctie van de lever zelf door beschadiging bv. via virale hepatitis, door toxiciteit of cirrose
- posthepatisch: dit wordt veroorzaakt door een verstoorde afvoer van bilirubine via de galwegen (door cholangitis, galstenen, tumor...)

De meeste leverproblemen die optreden met medicatie worden veroorzaakt door een slechte metabolisatie, en kunnen leiden tot acute of chronische leverschade (hepatitis, steatose, cirrhose,...). Geneesmiddelen die leverfalen kunnen veroorzaken zijn o.a. NSAIDs, statines, antibiotica (trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicilline-clavulaanzuur, erythromycine), anti-epileptica (valproaat, phenytoïne), tuberculostatika (rifampicine, isoniazide), bepaalde antiretrovirale middelen, amiodarone,...

4.3. Infectieparameters

De witte bloedcellen of leucocyten vormen een belangrijke component van het immuunsysteem. Men onderscheidt de granulocyten (neutrofielen, basofielen en eosinofielen) en de agranulocyten (monocyten, lymfocyten en macrofagen).

Een stijging van de witte bloedcellen (leucocytose) wijst meestal op infectie, maar voor het stellen van de diagnose is het belangrijk om verder te differentiëren naar de verschillende types leukocyten. Dit wordt ook de 'differentiële telling van witte bloedcellen' genoemd of de 'witte bloedcel formule'. Voor witte (en ook voor rode) bloedcellen is eveneens de distributie van de celgrootte van belang, waarbij men de begrippen 'links- en rechtsverschuiving' hanteert. Verschuivingen in het volume-histogram naar links of naar rechts duiden op de aanwezigheid van microcytaire en respectievelijk macrocytaire cellen.

- Neutrofiele granulocyten zijn verantwoordelijk voor de eerste afweer tegen bacteriële infectie en andere ontstekingsreacties. Bij een acute infectie en zware stresstoestanden zijn er relatief veel jonge, onrijpe granulocyten in het bloed aanwezig; dit wordt een 'linksverschuiving' genoemd. Rechtsverschuiving met een toename van de segmentkernige granulocyten vindt men o.a. bij pernicioze anemie, bij foliumzuurtekort, en bij hongertoestanden.
- Lymfocyten spelen een belangrijke rol in het verworven immuunsysteem. Teveel lymfocyten in het bloed (lymfocytose) kan wijzen op een virusinfectie maar ook bacteriële ziekten zoals tuberculose en kinkhoest zijn mogelijke oorzaken voor de stijging, alsook leukemie. Een daling in het aantal lymfocyten kan bijvoorbeeld de oorzaak zijn van een HIV-besmetting.
- Een stijging van het aantal monocyten (monocytose) wordt gevonden bij bijvoorbeeld bacteriële infecties en tumoren of leukemie.
- Een stijging van het aantal eosinofielen (eosinofilie) komt voor bij allergieën en parasitaire infecties.

Het opvolgen van de infectie gebeurt meestal aan de hand van het C-reactief proteïne (CRP). Dit is een acute fase eiwit waarvan de concentratie in het bloed toeneemt binnen de paar uur na infectie. Het CRP is een gevoelige, maar weinig specifieke parameter, d.w.z. de ontsteking kan met deze parameter opgevolgd worden maar de oorzaak van de infectie kan er niet door aangetoond worden. Wanneer een patiënt bijvoorbeeld antibiotica krijgt zal men de geleidelijke daling van het CRP beschouwen als het 'aanslaan' van de therapie.

4.4. Stolling

Bepaalde geneesmiddelen hebben een invloed op stollingsparameters die nauwgezet moeten geïnterpreteerd worden. Dit is het geval voor niet-gefractioneerde heparines en voor vitamine K antagonisten. Andere anti-aggregantia (zoals aspirine, ticlopidine, clopidogrel), en anticoagulantia (laag molecuulair gewichtsheparines) hebben geen invloed op de stollingsparameters.

De dosering van niet-gefractioneerde heparines en van vitamine K antagonisten wordt bepaald door de stollingstijd te interpreteren. Hiervoor worden volgende parameters gehanteerd:

- PT: prothrombinetijd (tijd tot stollen van het bloed, in % uitgedrukt [70-120%])
- APTT: geactiveerde prothrombinetijd (tijd tot stollen van het bloed, in seconden uitgedrukt, [28.9-38.1 sec])
- INR: international normalized ratio (PT patiënt / PT normaal, geen eenheid, streefwaarde 1)

In de regel wordt de APTT gebruikt voor monitoring van niet-gefractioneerde heparine, en de INR voor monitoring van vitamine K antagonisten. Deze middelen hebben tot doel het bloed te 'ontstollen' (d.w.z. klonters of trombose vermijden), hetgeen betekent dat men een hogere PT, APTT of INR dan normaal wil nastreven. Voor niet-gefractioneerde heparine streeft men naar een APTT van 60-80 sec, voor vitamine K antagonisten naar een INR van 2 tot 3.5 (afhankelijk van de

indicatie). De stollingstijd dient echter nauwgezet gemonitord worden om zowel goede ontstolling te bereiken, als om bloeding te voorkomen. Bovendien is het ook bekend dat door interacties met vitamine K antagonisten, die via het CYP-isoënzyme gemetaboliseerd worden, de stollingstijd gevoelig kan wijzigen.

4.5. Natrium en kalium

Heel wat geneesmiddelen hebben een invloed op de natrium en kalium waarde in het lichaam. De marge voor kalium is nauwer dan voor natrium, maar zowel hypo-of hyperkaliëmie als hypo-of hypernatriëmie kunnen grote klinische gevolgen veroorzaken. Zware hypo- en hyperkaliëmie wordt gevreesd, gezien dit levensbedreigende aritmieën kan veroorzaken. Zware hypo- en hypernatriëmie kunnen gepaard gaan met neurologische verschijnselen.

Uiteraard kan verstoring van de natrium- of kaliumwaarde veroorzaakt worden door niet-medicamenteuze factoren (bv. hyperkaliëmie door nierinsufficiëntie). Toch dient de klinisch apotheker de natrium- en kaliumwaarden te volgen wanneer geneesmiddelen gestart worden die deze waarden kunnen verhogen of verlagen. Specifiek voor kalium dient de apotheker te wijzen op interacties die kunnen leiden tot hyperkaliëmie, en dient de kaliumwaarde goed gevolgd te worden bij personen met atrioventriculaire geleidingsstoornissen gezien een lichte stijging in kaliëmie kan leiden tot ernstige aritmieën. Ook bij mensen met nierinsufficiëntie is opvolging van de kaliumwaarde belangrijk.

Volgende geneesmiddelen hebben een invloed op de natriëmie:

- hyponatriëmie: thiazidediuretica, NSAIDs, SSRI's, typische en atypische antipsychotica, amfotericine B, carbamazepine, bepaalde cytostatica, lithium, tigecycline, trimethoprim,...
- hypernatriëmie: lisdiuretica

Volgende geneesmiddelen hebben een invloed op de kaliëmie:

- hypokaliëmie: kaliumverliezende diuretica
- hyperkaliëmie: ACE inhibitoren, sartanen, renine-inhibitoren en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, NSAIDs, heparines, erythropoëtines, digoxine, ciclosporine en tacrolimus,...

5. Opzoeken van geneesmiddeleninformatie

In onderstaande tabel wordt een niet-limitatieve lijst van elektronische bronnen en websites weergegeven, die nuttig kunnen zijn voor de klinisch apotheker.

Tabel 4: Nuttige elektronische bronnen en websites

Categorie	Bron
Farmacotherapie	www.bcfi.be www.pubmed.com www.fk.cvz.nl www.embase.com www.cochrane.org www.nice.org.uk www.uptodate.com (paswoord vereist) www.clinicalpharmacology-ip.com (paswoord vereist)
Formularia	www.bcfi.be www.bnf.org www.kinderformularium.nl

Interacties	www.utdol.com (paswoord vereist) www.bnf.org (paswoord vereist) www.clinicalpharmacology-ip.com (paswoord vereist) www.bcfi.be (CYP tabel) www.hiv-druginteractions.org
Toediening geneesmiddelen	www.pletmedicatie.be www.stabilis.org
Dosisaanpassingen	http://www.kdp-baptist.louisville.edu/renalbook/ (nierfunctie)
Nevenwerkingen	www.adverse-events.com (agranulocytose) www.pneumotox.com (longtoxiciteit) http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm092203.htm (leverfunctiestoornissen)

6. Klinische farmacie en het elektronisch patiëntendossier

Het lijkt geen twijfel dat het elektronisch patiëntendossier (EPD) de klinisch apotheker een enorm voordeel biedt, gezien de eenvoudige en snelle toegang tot de medische, verpleegkundige en farmaceutische gegevens. Klinisch apothekers die het papieren dossier meemaakten, kunnen getuigen dat het verzamelen van alle gegevens de helft van de tijd uitmaakte en het zoeken naar en wachten op papieren dossiers soms frustrerend was. Een ander voordeel is dat de klinisch apotheker zelf informatie kan ingeven in het EPD, zowel wat betreft registratie van gegevens (bv. bij anamnese van de thuismedicatie), als voor het ingeven van boodschappen naar artsen en verpleegkundigen. Daarnaast is de klinisch apotheker goed geplaatst voor het ontwerpen van de ondersteuningsmechanismen die in het elektronisch voorschrijven en in de elektronische toedieningsregistratie kunnen geïncorporeerd worden (dit is het zogenaamde 'clinical decision support system' of CDSS).

Hieronder worden een aantal elementen opgesomd uit het elektronisch medicatiedossier, die zouden moeten voorzien worden:

- registratie van thuismedicatie, aan de hand van een database met geneesmiddelenamen, inclusief registratie van dosis, frequentie,...
- verderzetting van thuismedicatie door de ziekenhuisarts (of het stopzetten of tijdelijk stopzetten hiervan)
- voorschrijven van in het ziekenhuis gestarte medicatie
- hanteren van controlemechanismen tijdens het voorschrijven (dosis, frequentie, duurtijd, interacties)
- incorporeren van farmacotherapeutische richtlijnen tijdens het voorschrijven
- terugbetaling voor attestplichtige geneesmiddelen
- automatische substitutie en resubstitutie
- gekoppelde logistiek (aflevering en bereiding van medicatie door de ziekenhuisapotheek)
- elektronische toedieningsregistratie door verpleegkundigen
- eenvoudige link naar geneesmiddeleninformatie
- overzichtelijk weergeven van toegediende medicatie samen met labowaarden (bv. toegediende insuline of orale antidiabetische middelen versus glycemiewaarden of toegediende anticoagulantia versus stollingswaarden)
- signalering van mogelijke geneesmiddelgerelateerde problemen via afleiding naar een klinische module
- integratie van de verder te nemen medicatie naar de ontslagbrief, en naar een overzichtelijk schema voor de patiënt

7. Casuïstiek

Mevrouw J. is een 81-jarige weduwe die wegens vasculaire dementie één jaar geleden werd opgenomen in een rust- en verzorgingstehuis. Ze lijdt aan oesofagitis, polyartrose, en hartfalen. Omwille van extreme verwardheid, agressief gedrag, en periodes van sufheid, wordt ze via de spoedopname opgenomen in het ziekenhuis. De klinisch apotheker gaat op zoek naar de medicatie die de patiënte innam in het RVT, en komt tot een lijst met 20 geneesmiddelen. Er wordt ook een hyponatriëmie (134 mmol/l) ontdekt.

		Indicatie	Contra-indicatie	Juiste keuze	Dosis	Modaliteiten (*)	Interacties	Duurtijd	ADRs	Totale score	Advies
	<i>Wegingsfactor</i>	3	2	3	2	1	1	1	2		
1	Molsidomine 16 mg 1x	0	0	1,5	0	0	0,5	0	1	3	Stop
2	Nitroglycerine 10 mg TD 1x	0	0	0	0	0	0,5	0	0	0,5	
3	Isosorbidedinitrate 5mg IN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	Bumetanide 0,5 mg 3x/w	0	0	1,5	0,5	0	0,5	0,5	1	4	Stop
5	Perindopril 4 mg 1x	0	0	0	1	0	0,5	0	0	1,5	Dosis verlagen
6	Carvedilol 25 mg 1x	0	1	0	1	0	0,5	0	1	3,5	Stop, switch
7	Simvastatine 40 mg 1x	0	0	0	1	0	0,5	0,5	0	2	Dosis verlagen
8	Aspirine 80 mg 1x	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	Omeprazole 20 mg 1x	0	0	0	0	0	0,5	0	0	0,5	
10	Risperidone 0,5 mg 2x	0	0	0	1	0,5	1	1	1	4,5	Afbouwen
11	Escitalopram 10 mg 1x	0	0	1,5	0	0	1	0	1	3,5	
12	Venlafaxine 75 mg 2x	0	1	0	1	0,5	1	0	1	4,5	Afbouwen
13	Lormetazepam 2 mg 1x	0	0	0	2	0	1	1	2	6	Afbouwen
14	Prazepam 5 gtt 3x	1,5	0	0	0	0	1	1	0	3,5	Afbouwen
15	Methylprednisolone 8 mg 1x	1,5	0	0	0	0	0	1	1	3,5	Afbouwen
16	Paracetamol 500 mg IN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
17	Lactulose 15 ml 3x	1	0	0	0	0	0	1	0	2	Afbouwen
18	Alendronate 70 mg + VitD 2800IE 1x/w	0	2	1,5	0	0,5	0	0	0	4	Stop, switch
19	Budesonide inh 200 mcg 1x	0	0	0	1	0,5	0	0	0	1,5	
20	Formoterol inh 12 mcg 2x	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0,5	
	<i>Totale score</i>	4	4	6	8,5	2,5	7,5	6	9	47,5	

(*) Modaliteiten: frequentie, farmaceutische vorm, toedieningsweg en toedieningswijze

Analyse van het medicatieschema volgens de aangepaste MAI-score:

1. Indicatie

- Voor alle geneesmiddelen zal er wellicht een indicatie (ooit) geweest zijn; er is wellicht ook sprake van depressie en slaapstoornissen in de voorgeschiedenis alsook van pulmonair lijden (COPD, bronchiaal astma of astmatiforme bronchitis?), en constipatie. Wat betreft coronair lijden betreft het wellicht hartfalen, angor, en hypercholesterolemie in de voorgeschiedenis.
- Het gebruik van prazepam beschouwen we als matig geschikt gezien geen melding van angst.
- We vragen ons af waarom methylprednisolone gebruikt werd en scoren dit als matig geschikt gezien geen recente COPD opstoot, en niet aangewezen bij chronische behandeling van polyartrose.

2. Contra-indicatie

- We beschouwen alendronaat bij oesofagitis als gecontraïndiceerd

- Carvedilol (als niet selectieve bètablokker) als matig geschikt bij bronchiaal astma / COPD
 - Vanwege hartfalen beschouwen we venlafaxine als matig geschikt
3. Juiste keuze
- Molsidomine bij angor beschouwen we als matig geschikt (wat is de evidentie?)
 - We beschouwen simvastatine als matig geschikt, nl. is er een plaats voor profylaxe bij stabiele angor, op hoge leeftijd?
 - Escitalopram is niet bestudeerd bij ouderen (voorkeur voor andere SSRIs); vandaar matig geschikt
4. Dosis
- Budesonide via inhalatie: 200 tot 1600 mcg per dag, dosis is dus zeer laag
 - Simvastatine: onderhoudsdosis bij ouderen: 10 à 20 mg per dag
 - Lormetazepam: 2 mg is hoge dosis
 - Risperidone: laag doseren bij ouderen en afhankelijk van gewicht (<50 kg: 0,5mg/dag)
 - Vit D (hier 2.800 IE per week): minstens 800 IE per dag
 - Carvedilol bij angor: 2 x 25 mg per dag
 - Perindopril: ~ nierfunctie (30-60ml/min: 2mg/dag)
 - Bumetanide: ~ nierfunctie, electrolietstoornissen
 - Venlafaxine: ~ nierfunctie (<70ml/min: 25% reductie)
 - Prazepam: ~ nierfunctie (ouderen: 10 à 15 mg per dag)
5. Modaliteiten
- Efexor Exel 2 x 75 mg: eerder 1 x 150 mg
 - Miflonide en Foradil via Aerolizer; vereist hoge inspiratoire flow
 - Risperidone: afhankelijk van slikcondities en mate van verwardheid: oplossing?
6. Interacties
- Molsidomine + nitroglycerine (FD): ernstige hypotensie
 - Combinatie psychofarmaca (FD): serotoninerg syndroom
 - Bumetanide + perindopril (FD): hypotensie, nierinsufficiëntie
 - Omeprazole + simvastatine (FK): myalgie, rhabdomyolyse
 - Omeprazole + escitalopram (FK): verhoogde concentratie escitalopram
 - Risperidon + escitalopram (FK): verhoogde concentratie risperidone
7. Duurtijd
- Risperidone: cave langdurig gebruik bij demente patiënten
 - Methylprednisolone: afbouw, corticoïd via inhalatie
 - Simvastatine: nog nodig?
 - Bumetanide chronisch?
 - Lormetazepam (hoge dosis?)
 - Prazepam (angst)
 - Lactulose (> 6 maand?)
8. Bijwerkingen
- Hoog risico op serotoninesyndroom (combinatie psychofarmaca)
 - Reële hyponatriëmie (venlafaxine, escitalopram, bumetanide)
 - Nierinsufficiëntie (perindopril, carvedilol)
 - Hyperkaliëmie (perindopril)
 - Hypokaliëmie (bumetanide, methylprednisolon, lactulose)
 - Leverstoornissen (simvastatine, molsidomine, escitalopram)
 - Hypotensie (molsidomine, carvedilol, perindopril, risperidone)
 - Bronchospasmen (carvedilol)
 - Osteoporose (methylprednisolon)
 - Maagbloeding (aspirine, methylprednisolon)
 - Tardieve dyskinesie (risperidon)
 - ...

Enkele bedenkingen bij deze methode:

- Per geneesmiddel wordt een totaalscore berekend, hoe hoger deze score hoe ongepast het geneesmiddel en hoe meer argumenten om te wijzigen of te stoppen. Ook al vindt men van bij het begin geen indicatie terug voor het geneesmiddel, toch is het nuttig om de verdere vragen te stellen zodat er nog meer argumenten kunnen aangebracht worden naar de voorschrijver toe om het geneesmiddel te wijzigen of te stoppen.
- Het toekennen van de scores blijft een subjectief gegeven, en het is dan ook belangrijk om eenzelfde aanpak te hanteren en een korte handleiding te maken indien meerdere mensen scoren.
- Het is onmogelijk om dergelijke berekeningen te maken voor alle patiënten over het gehele ziekenhuis, en het is niet de bedoeling dat de klinisch apotheker altijd eerst een MAI score berekent, vooraleer een interventie te doen naar de behandelend arts. De MAI score is evenwel nuttig als basis voor de klinisch apotheker, nl. om op een gestructureerde manier na te denken over alle elementen van de farmacotherapie, zonder bepaalde aspecten zoals ongewenste effecten of duurtijd van de therapie over het hoofd te zien.
- Het berekenen van de MAI score heeft zijn nut voor bepaalde toepassingen, m.n. voor opleiding over farmacotherapie (bv. tijdens bespreking van casussen), als werkinstrument voor beginnend klinisch apothekers, voor onderzoek naar geschiktheid van farmacotherapie,... Het nadenken over een aantal basisvragen is tot slot ook nuttig om eenzelfde aanpak van klinisch apothekers over verschillende diensten heen te bekomen.

Referenties

1. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999;281(3):267-70
2. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care. *Arch Intern Med* 2006;166(9):955-64
3. Kopp BJ, Mersan M, Erstad BL, Duby JJ. Cost implications of and potential adverse events prevented by interventions of a critical care pharmacist. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;64(23):2483-7
4. Spinewine A, Swine C, Dhillon S et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(5):658-65
5. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995;274:35-43
6. Lesar TS et al. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997;277:312-17
7. Seeger JD et al. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 1998;18:1284-89
8. Spinewine, A, Schmader KE, Barber N et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370:173-184
9. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157(14):1531-36
10. Wenger NS, Shekelle PG. Assessing care of vulnerable elders: ACOVE project overview. *Ann Intern Med* 2001;135: 642-46
11. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(2):72-83
12. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045-1051
13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41
14. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53(4):766-772.

Hoofdstuk 7: Richtlijnen voor goed gebruik van geneesmiddelen

F. Buyle, UZ Gent (coördinator)
M. Dejongh, AZ Nikolaas Sint-Niklaas
M.C. De Smet, AZ Maria Middelaars Gent
S. Mertens, UZ Gent
I. Smits, AZ Monica Deurne
A.S. Vanderbeeken, AZ Groeninge Kortrijk

1. Inleiding

1.1. Achtergrond

Klinische richtlijnen worden volgens het US Institute of Medicine gedefinieerd als 'systematisch ontwikkelde aanbevelingen om zorgverleners en patiënten te helpen bij beslissingen over passende zorg in specifieke situaties'. Deze hebben als doel invloed uit te oefenen op het handelen van clinici.

Het intensief gebruik van klinische richtlijnen in de gezondheidszorg kan door drie factoren worden verklaard. Ten eerste wordt men zich meer bewust van grote variaties in de klinische praktijk. Ten tweede noodzaken de steeds toenemende kosten in de gezondheidszorg een strikter en rationeler gezondheidsbeleid. Ten derde worden de gezondheidsmedewerkers geconfronteerd met een toenemend volume aan wetenschappelijk bewijsmateriaal voor goede klinische praktijk waardoor het onmogelijk is de kennis up to date te houden.

Uit studies komt naar voren dat medicatiefouten vaak een gevolg zijn van niet-optimaal georganiseerde zorgprocessen (systematische fouten), en dat het opstellen of optimaliseren van procedures, en het bewaken van een correcte opvolging, het aantal medicatiefouten kan verminderen. Het is dus duidelijk dat implementatie van richtlijnen één van de factoren vormt die de veiligheid van het medicatiegebruik kan verhogen.

Klinische richtlijnen zijn bij voorkeur gebaseerd op evidence-based medicine (EBM) en worden beschouwd als één van de instrumenten om de gezondheidsmedewerkers te ondersteunen bij het toepassen van EBM in de dagelijkse praktijk. EBM richtlijnen worden door een multidisciplinaire groep, via een gestructureerd en transparant proces, ontwikkeld op basis van een bij voorkeur systematische literatuur review met vermelding van graad van evidentie. Dit model wordt als de gouden standaard beschouwd voor het ontwikkelen van richtlijnen. Deze methodologie omvat een externe validatie en wordt onder andere toegepast door de AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe; www.agreecollaboration.org) werkgroep en de Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN; www.sign.ac.uk). Het gebruik van EBM-richtlijnen kan niet gelijk worden gesteld aan 'kookboekgeneeskunde' maar biedt veeleer een referentiekader aan de clinicus bij de behandeling van een individuele patiënt.

De graad van evidentie kan via gestandaardiseerde schema's worden beschreven. Er bestaan verschillende systemen ontwikkeld door o.a. de 'National Institute for Clinical Excellence' (NICE; www.nice.org.uk), en SIGN (Tabel 1 en 2).

Tabel 1 Hiërarchie van evidentie

Niveau	Type
Ia	Evidentie gebaseerd op systematische review van meta-analyses of gerandomiseerde klinische studies (RCT)
Ib	Evidentie gebaseerd op minstens 1 RCT
IIa	Evidentie gebaseerd op minstens 1 goed uitgebouwde gecontroleerde studie zonder randomisatie
IIb	Evidentie gebaseerd op minstens 1 andere goed uitgebouwde quasi experimentele studie
III	Evidentie gebaseerd op minstens 1 goed uitgebouwde niet experimentele studie (vergelijkende studie, correlatie studie, casus studie)
IV	Evidentie gebaseerd op expert comité rapport en/of opinie en/of klinische ervaring van gerespecteerde autoriteiten.

Tabel 2. Gradatie van aanbevelingen

Gradatie	Evidentie
A	Minstens 1 RCT als onderdeel van een goede literatuurstudie (evidentie niveau Ia en Ib in Tabel 2)
B	Goed uitgebouwde klinische studies maar geen RCT's (evidentie niveau IIa, IIb en III in Tabel 2)
C	Expert comité rapport en/of opinie en/of klinische ervaring van gerespecteerde autoriteiten bij gebrek aan goede studies (evidentie niveau IV Tabel 2)

1.2. Ontwikkelen van richtlijnen

In de Belgische ziekenhuissetting is het Medisch Farmaceutisch Comité (MFC) verantwoordelijk voor het opstellen en bijhouden van een therapeutisch formularium (Koninklijk Besluit 4 maart 1991). Het invoeren van gesloten budgetten in de ziekenhuisfinanciering en het groeiend aandeel nieuwe geneesmiddelen is een incentive om op lokaal vlak richtlijnen te ontwikkelen en te implementeren. Het ontwikkelen en evalueren van richtlijnen vergt expertise en tijd welke in de meerderheid van de Belgische MFC's ontbreken. Wanneer men richtlijnen wenst te ontwikkelen is het daarom aanbevolen de websites van organisaties te raadplegen die zich bezighouden met EBM en/of het ontwikkelen of ter beschikking stellen van klinische richtlijnen (Tabel 3). Het Belgische CEBAM (Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine) is een onderdeel van de Cochrane Collaboration en geeft een overzicht van Belgische verenigingen en of organisaties die richtlijnen ontwikkeld hebben.

Op de website van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering vindt men de rapporten van de CTG (Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen), waarin de beslissingen voor de terugbetaling van geneesmiddelen worden gemotiveerd. Eén van de opdrachten van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen is het organiseren van consensusvergaderingen die bedoeld zijn om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze zijn ook te raadplegen op de RIZIV website. Andere interessante sites zijn deze van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie, de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC), het Netwerk van Medisch-farmaceutische Comités, en het Netwerk Comités voor Medisch Materiaal.

Tabel 3. Organisaties die richtlijnen ontwikkelen en/of ter beschikking stellen

België	Belgian Center for Evidence based Medicine (CEBAM)	www.cebam.be
	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie (BCFI)	www.bcfi.be
	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV)	www.riziv.be
	Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC)	https://portal.health.fgov.be/antibiotics
	Netwerk Medisch Farmaceutisch Comité	https://portal.health.fgov.be/
	Netwerk Comités voor Medisch materiaal	www.com-mm.be
	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)	http://www.kce.fgov.be
Canada	Guidelines Advisory Committee	www.gacguidelines.ca
Frankrijk	Agence nationale d'accréditation et d'��valuation en santé	www.anaes.fr
Nederland	Proeftuin farmacie Groningen	http://www.proeftuinfarmacie.groningen.nl/
UK	National Institute for Clinical Excellence	www.nice.org.uk
	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	www.sign.ac.uk
USA	Agency for Healthcare Research & Quality	www.ahrq.gov
	National Guideline Clearinghouse	www.guidelines.gov
Internationaal	The AGREE collaboration	www.agreecollaboration.org
	World Health Organisation	www.who.int
	Guidelines International Network	www.g-i-n.net
	Cochrane Collaboration	www.cochrane.org

Iedere richtlijn moet regelmatig worden herzien. Daarom is het aangewezen om een richtlijn te officialiseren met de datum waarop het Medisch Farmaceutisch Comité de richtlijn heeft goedgekeurd of heeft gereviseerd.

Men kan een onderscheid maken tussen farmacotherapeutische en farmacotechnische richtlijnen. Farmacotherapeutische richtlijnen zijn bij voorkeur beschikbaar voor deze geneesmiddelenklasse die ziekenhuisbreed worden gebruikt (antibiotica, sedativa...). Deze richtlijnen zijn vooral gericht naar de artsen en zijn een houvast voor de klinisch apotheker. Farmacotechnische richtlijnen zijn even essentieel maar vooral gericht naar verpleegkundigen (pletten van medicatie, oplosvolume, houdbaarheid, verenigbaarheid, omgaan met cytostatica).

1.3. Hoe richtlijnen implementeren

Wanneer de richtlijnen zijn goedgekeurd volgt de moeilijkste stap m.n. de implementatie. Literatuurgegevens tonen aan dat dit een complex en arbeidsintensief proces is. Men onderscheidt drie types van interventies voor implementeren van richtlijnen, m.n. overtuigings-, restrictieve en structurele interventies. Per type interventie worden hieronder enkele voorbeelden opgesomd. In de bijlagen worden enkele voorbeelden uit ziekenhuizen toegevoegd.

- Overtuigings-interventies
 - o distributie van educatief materiaal
 - zie bijlage 9: Steekkaart 'Omzetting naar orale therapie'
 - zie bijlage 10: Checklist langdurige linezolid therapie
 - zie bijlage 11: Enkele basisprincipes voor een adequate profylaxis
 - o formularium
 - o geneesmiddelenbrief
 - zie bijlage 12: Geneesmiddelenbulletin: aspirine, gadolinium, waakinfuus
 - o educatieve meetings
 - o lokaal consensus proces
 - o educational outreach visits
 - o lokale opinie leiders
 - o poster
 - zie bijlage 13: 'Zodra het kan ... Dafalgan'
 - o schriftelijke of elektronische reminders bv. pop-up scherm bij labo-resultaten bij eGFR < 60 ml/min/1.73 m²
 - o audit en feedback van het geneesmiddelenverbruik (drug utilization review) (zie 3.2)
 - o audit en feedback van het geneesmiddelengebruik (drug use evaluation) (zie 3.3)
- Restrictieve interventies
 - o selectief rapporteren van antibiotica-gevoeligheden door laboratorium
 - o formularium restricties
 - o goedkeuring door arts specialist (bv. infectioloog) of apotheker (bv IV/PO switch) vòòr het afleveren door apotheek
 - o antibioticavoorschrift met motivatie
 - zie bijlage 14: voorschrift gereserveerde antibiotica
 - o therapeutische substitutie
 - o automatisch stop order
- Structurele interventies
 - o elektronisch voorschrijven (bv. enkel formulariumgeneesmiddelen zijn zichtbaar voor de arts)
 - o introductie van monitoring systemen (bv. elektronisch alert indien patiënt in aanmerking komt voor IV/PO switch)
 - o farmacotherapeutische richtlijnen incorporeren in klinische paden
 - o ondersteuning door een klinisch apotheker op de afdeling
 - zie bijlage 15: Checklist voor arts/klinisch apotheker: Hoe een antibiotica schema bekijken?

Literatuurgegevens tonen aan dat een combinatie van bovenstaande interventies de kans op het gebruik van de richtlijnen op de werkvloer verhoogt. Het uitvoeren van audits toont de implementatie-graad aan maar kan ook andere problemen identificeren.

De klinisch apotheker kan hier een centrale rol spelen samen met de betrokken arts-specialisten (bv. infectioloog, farmacoloog, intensivist,...).

2. Checklist

Richtlijnen moeten preferentieel ter beschikking zijn voor geneesmiddelen welke ziekenhuisbreed worden toegepast of voor ziektebeelden welke niet gerelateerd zijn aan één medische discipline. In tabel 4 zijn enkele richtlijnen opgesomd.

Tabel 4 . Zijn er richtlijnen voor volgende geneesmiddelengroepen of ziektebeelden?

	J	N	NVT
Farmacotherapeutische richtlijnen			
Anticoagulantia (monitoring, interacties, peri-operatief)			
Stress ulcus profylaxie			
Pijnbehandeling / conversie opioïden / doorbraakpijn			
Gebruik van slaapmiddelen			
Behandeling van obstipatie / voorbereiden coloscopie			
Gebruik van antidoten			
Wondzorg			
Profylactisch, empirisch en therapeutisch gebruik van antibiotica			
Langdurige linezolid therapie			
Monitoring van geneesmiddelenconcentratiespiegels (anti-epileptica, antibiotica, warfarine, ...) + dosisaanpassingen (vancomycine, warfarine,...)			
Gebruik van enterale en parenterale voeding			
Dosis-aanpassing op basis van nier -en leverfunctie			
Waakinfuus (wanneer, welke toevoegingen) (zie bijlage 3)			
IV/PO switch (wanneer, bij welke geneesmiddelen)			
Pre- en post operatief geneesmiddelen gebruik			
Opvolgen en bijsturen van elektrolyetstoornissen			
Geneesmiddelen met QT verlenging			
Conversie laag molecuulair gewicht heparines			
Conversie systemische corticosteroiden / afbouwschema corticosteroiden / stressdosis corticosteroiden tijdens operatieve ingreep			
Richtlijnen diabetes (insuline/orale antidiabetica) tijdens onderzoeken, lokale anesthesie			
Borstvoeding en zwangerschap			
Post operatief/post chemotherapie braken			
Agitatie/delirium			
COPD/ Global Global Initiative for Asthma (GINA) (astma)			
Epilepsie aanval (stuipen)			
Farmacotechnische richtlijnen			
Pletten van medicatie (cfr www.vza.be)			
Tijdstip inname geneesmiddelen in relatie tot voeding			
Toedienen van geneesmiddelen via een maagsonde (cfr www.vza.be)			
Richtlijnen bij latexallergie			
Toedienen van intraveneuze geneesmiddelen (oplosmiddel, looptijd, onverenigbaarheden, stabiliteit)			

3. Aanbevelingen

In hoofdstuk 1.3 werden drie types van interventies beschreven voor het implementeren van richtlijnen. Verder zullen een aantal van de beschreven interventies worden toegepast op antibiotica.

In een eerste deel wordt beschreven wat de bijdrage is aan de medicatieveiligheid door bewaking van de toepassing van de antibioticarichtlijnen. Dit sluit aan bij de rol van de klinisch apotheker op de afdeling (structurele interventie).

In een tweede deel wordt verwezen naar een tool voor benchmarking en feedback van het antibioticaverbruik. Dit toont aan hoe men de eigen antibioticacijfers kan vergelijken met nationale cijfers als feedback naar de artsen (overtuigingsstrategie).

Deel 3 tenslotte beschrijft een methode om het antibioticagebruik op patiënt niveau te evalueren (overtuigingsstrategie).

3.1. Bijdrage aan de medicatieveiligheid door bewaking van de toepassing van de antibioticarichtlijnen en het therapeutisch antibioticumformularium

Richtlijnen

Vanuit de ziekenhuisapothek en binnen het kader van de antibioticumbeleidsgroep kan de bewaking van een rationeel antibioticagebruik op systematische wijze worden ondersteund door gebruik te maken van:

- een gemotiveerd antibioticumvoorschrift waarbij de arts gevraagd wordt informatie te verstrekken over :
 - o het infectieus organisme
 - o empirisch beleid of gerichte therapie
 - o de duur van de antimicrobiële behandeling
- retrospectieve analyse van de antimicrobiële behandelingen m.b.v. het voorschriftenbestand:
 - o gekoppeld aan de gecodeerde informatie over de motivatie op het antibioticumvoorschrift
 - o met focus op bv.:
 - de behandelingsduur bij combinatietherapiën voor empirische breedspectrum-behandeling.
 - de therapieduur van aminoglycosiden (cfr. risico op ototoxiciteit)
 - het verbruik van gereserveerde antibiotica
 - terugkoppeling van de bevindingen bij deze analyses aan de voorschrijvers, wat de adhesie aan de lokale antibioticarichtlijnen ondersteunt.

Antibioticumformularium

Om de ontwikkeling van resistente stammen binnen het ziekenhuis af te remmen hebben de zorgverleners in de schoot van de Antibioticumbeleidsgroep de nationale en internationale aanbevelingen aangepast aan de specifieke eigenschappen van het ziekenhuis en lokale antibioticarichtlijnen ontwikkeld.

Het therapeutisch antibioticumformularium, opgezet om deze antibioticarichtlijnen naar de kliniek te vertalen, kan dan ook een zeer efficiënt instrument worden om de medicatieveiligheid te bevorderen als het ook aanbevelingen opneemt zoals :

- gestandaardiseerde methode om de injecteerbare antibiotica gebruiksklaar te maken: geschikte vehicula en aanbevolen concentraties
 - aanbevelingen m.b.t. de houdbaarheid
 - toedieningswijze, aanbevolen infuusschema (infuussnelheid, doseringsinterval(*))
 - doseringsaanbevelingen bij specifieke patiëntenpopulaties : kinderen, nierinsufficiëntie
- (*) De keuze van een intermitterend of een continu doseringsschema heeft voor bepaalde antibiotica een belangrijke invloed op het therapeutisch effect en op de reductie van de incidentie van ongewenste effecten.

3.2. Nationale Surveillance van het gebruik van anti-infectieuze middelen via webapplicatie van Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid

In 2002 startte door toedoen van BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Coördination Committee) de financiering van multidisciplinaire antibioticabeleidsgroepen in België. Op dit ogenblik ontvangen alle acute ziekenhuizen en de chronische ziekenhuizen met meer dan 150 bedden, een werkingstoelage voor een antibiotherapiebeleidsdeskundige.

Eén van de taken, vermeld in het KB van 19 juni 2007, is de surveillance van het verbruik van de anti-infectieuze middelen. Het is de bedoeling om op een gestandaardiseerde manier aan alle hospitalen toe te laten hun eigen verbruik op te volgen. Tezelfdertijd kunnen ze hun verbruik vergelijken met het nationaal gemiddelde (benchmarking) en in een later stadium zal het waarschijnlijk ook mogelijk worden om zich te vergelijken met ziekenhuizen van gelijkaardige omvang.

Hiervoor is het nodig dat ieder ziekenhuis jaarlijks op uitnodiging zijn verbruiksgegevens doorgeeft via een webapplicatie (<https://www.iph.fgov.be/nsihweb>) die is ontwikkeld door het WIV in opdracht van Bapcoc.

Het opvolgen van het verbruik en de benchmarking gebeurt in DDD/1000 patiëntdagen en kan worden opgevraagd voor elk individueel antibioticum of voor een subgroep of alle antibiotica samen. Dit werkt op een zeer gebruiksvriendelijke manier en bovendien zijn de cijfers zeer waardevol, gezien het gaat om zeer recente gegevens van het voorbije jaar uit alle Belgische ziekenhuizen. Het aanvragen van een persoonlijk paswoord kan gebeuren via Sofie.Vaerenberg@iph.fgov.be (tel 02/642.57.01). Dankzij deze module beschikken we over een uniek waardevol hulpmiddel om de verbruiken accuraat op te volgen.

3.3 Audit: Evaluatie van de antibioticatherapie

De evaluatie van de antibioticatherapie kan onder andere gebeuren aan de hand van puntmetingen. De ESAC-studie kan hier een voorbeeld van zijn.

ESAC of 'European Surveillance of Antimicrobial Consumption' is een Europees project dat gecoördineerd wordt door de universiteit van Antwerpen. De doelstellingen van deze pan-Europese puntprevalentiestudie i.v.m. antibioticagebruik in ziekenhuizen zijn:

- het uitbouwen van een Europees netwerk voor het bestuderen van de prevalentie van het antibioticagebruik;
- het identificeren van ziekenhuiskennissen die de variabiliteit in antibioticagebruik zouden kunnen verklaren;
- het identificeren van interventiemogelijkheden om het antibioticagebruik te verbeteren;
- het ontwikkelen van kwaliteitsindicatoren i.v.m. antibioticagebruik in ziekenhuizen.

Het is niet de bedoeling om landen met elkaar te vergelijken.

Eén van de protocols van deze studie schreef voor dat de gegevensinzameling binnen een periode van twee weken diende te gebeuren. Het was de bedoeling om alle diensten waar mogelijkwijze patiënten onder antibioticabehandeling zijn op te nemen in de enquête, maar indien de werkbelasting te hoog zou zijn, kon ook voor een beperkt aantal diensten gekozen worden. Er werden door de studie twee formulieren beschikbaar gesteld om de gegevensinzameling te vergemakkelijken: een formulier 'dienst' en 'patiënt'.

Wanneer alle ingezamelde gegevens ingevoerd worden in de webapplicatie van Esac, worden op automatische wijze feedbackrapporten met betrekking tot het eigen ziekenhuis en het nationaal niveau gegenereerd. Het is een handige tool gebleken om zaken die goed of minder goed gaan op een bepaalde discipline te detecteren. Uit dialoog met verpleegkundigen en artsen van de dienst kunnen eveneens bepaalde noden of vragen naar boven komen die kunnen besproken worden binnen het antibioticabeleidscomité. De organisatie zal ook een algemeen rapport schrijven dat aan alle deelnemers zal voorgesteld worden.

4. Interessante bronnen voor de apotheker

Electronische databanken	- Up to date (http://www.utdol.com/online/about/contact_us.html) - Micromedex (www.micromedex.com/products/clinicalxpert) - Clinical Pharmacology (http://www.goldstandard.com)
Handboeken	- Handbook of injectable drugs. Trissel L. (ISBN 1-58528-016-X) - Interpretation laboratory data. M. Lee ASHP (ISBN 1-58528-059-3) - Clinical pharmacy and therapeutics. Walker R., Edwards C (0-443-07137-3) - Antibiotic policies. Gould I. (ISBN 0-306-48500-1) - The Sanford Guide to antimicrobial therapy (ISBN 978-1-930808-49-2) - The renal drug handbook (ISBN 1-85775-873-0)
Websites	- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners www.isopp.org - The Infectious Diseases Society of America (IDSA). http://www.idsociety.org/ - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. http://www.escmid.org/ - The Cochrane Collaboration. Cochrane Reviews 'Infectious Diseases'. http://www.cochrane.org/reviews/en/topics/72.html - European Society of Clinical Pharmacy. http://www.escpweb.org/ - American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). www.nutritioncare.org - The European Society for Clinical Nutrition and metabolism (ESPEN) http://www.espen.org - Pletmedicatie (Vereniging Vlaamse ziekenhuisapothekers) www.pletmedicatie.be - American College of Clinical Pharmacy. www.accp.com - International Society of Anti-infective Pharmacology www.isap.org

Referenties

1. Torsen T and Mäkelä M. Changing professional practice. Theory and practice of clinical guidelines implementation. Edited in 1999 by Danish Institute for health services research and development. www.dsi.dk
2. Closon MC, Robays H et al. Keuze en gebruik van geneesmiddelen in de Belgische ziekenhuizen. ISBN 9038208707
3. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M, Wiffen P. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients The Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration Volume (4), 2005
4. Hulsher M, Grol R, van der Meer J. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. Lancet Infect Dis 2010, 10:167-75

Bijlagen

- Bijlage 9: Steekkaart 'Omzetting naar een orale therapie'
- Bijlage 10: Checklist langdurige linezolid therapie
- Bijlage 11: Enkele basisprincipes voor een adequate profylaxis
- Bijlage 12: Geneesmiddelenbulletin: aspirine, gadolinium, waakinfuus
- Bijlage 13: Poster 'Van zodra het kan ... Dafalgan'
- Bijlage 14: Voorschrift voor gereserveerde antibiotica
- Bijlage 15: Checklist voor arts / klinisch apotheker: Hoe een antibiotica schema bekijken?