

recente studie bij volwassenen geeft vergelijkbare resultaten [9]. Eenmaal daags doseren geeft een vergelijkbare uitkomst maar is praktischer voor zowel de patiënten als de apotheek en de verpleging en heeft op basis van deze resultaten onze voorkeur. In deze studie is een grote interindividuele variatie in farmacokinetiek gevonden. In combinatie met het smalle therapeutische venster geeft dit aan dat TDM noodzakelijk blijft. Deze noodzaak is onlangs benadrukt in een studie bij volwassenen, waarbij een dosering op *lean body mass* resulteerde in een totaal-AUC tussen 36 en 128 mg·l⁻¹·h bij de verschillende patiënten, resulterend in verschillen in toxiciteit [10]. Analyse van de variabiliteit in farmacokinetiek en farmacodynamiek met behulp van een farmacokinetiek-farmacodynamiekmodel in combinatie met verdere karakterisering van covariaten die bijdragen aan deze variabiliteit is noodzakelijk voor een betere voorspelling van de AUC en van het effectiviteits- en veiligheidsprofiel bij deze patiënten. De conclusie van dit onderzoek is dat de uitkomst van beenmergtransplantatie kan worden verbeterd door het gebruik van een eenmaaldaagse dosis busulfan intraveneus van 80-120 mg/m², in combinatie met stringente TDM om een doel-AUC van 74-82 mg·l⁻¹·h te bereiken. Omdat melfalan in combinatie met een optimale dosering busulfan is geassocieerd met ernstige toxiciteit, zou bij een hoge doel-AUC van busulfan, melfalan als tweede alkyleerder heroverwogen moet worden.

Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van I.H. Bartelink.

LITERATUUR

- 1 Dix SP, Wingard JR, Mullins RE, et al. Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:225-30.
- 2 McCune JS, Gibbs JP, Slaterry JT. Plasma concentration monitoring of busulfan: does it improve clinical outcome? *Clin Pharmacokinet* 2000;39:155-65.
- 3 Bartelink IH, Bredius RG, Ververs TT, et al. Once-daily intravenous busulfan with therapeutic drug monitoring compared to conventional oral busulfan improves survival and engraftment in children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:88-98.
- 4 Cremers S, Schoemaker R, Bredius R, et al. Pharmacokinetics of intravenous busulfan in children prior to stem cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:386-9.
- 5 Andersson BS, Thall PF, Madden T, et al. Busulfan systemic exposure relative to regimen-related toxicity and acute graft-versus-host disease: defining a therapeutic window for i.v. BuCy2 in chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:477-85.
- 6 Bouligand J, Boland I, Valteau-Couanet D, et al. In children and adolescents, the pharmacodynamics of high-dose busulfan is dependent on the second alkylating agent used in the combined regimen (melphalan or thiopeta). *Bone Marrow Transplant* 2003;32:979-86.
- 7 Carreras E, Rosinol L, Terol MJ, et al. Veno-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1448-54.
- 8 Andersson BS, de Lima M, Thall PF, et al. Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. busulfan-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:672-84.
- 9 Ryu SG, Lee JH, Choi SJ, et al. Randomized comparison of four-times-daily versus once-daily intravenous busulfan in conditioning therapy for hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1095-105.
- 10 Geddes M, Kangaroo SB, Naveed F, et al. High busulfan exposure is associated with worse outcomes in a daily i.v. busulfan and fludarabine allogeneic transplant regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:220-8.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Aard en risico's van medicatiefouten in ziekenhuizen

Anne Leendertse

Na het Nivel-rapport van 2007 is het duidelijk dat ook in Nederlandse ziekenhuizen opgenomen patiënten te maken kunnen krijgen met onbedoelde schade door geneesmiddelen. Om deze schade te voorkomen, is van belang meer te weten over de aard van de gemaakte medicatiefouten en over de risico's die daarmee gepaard gaan. Van Doormaal e.a. onderzochten daarom in twee Nederlandse ziekenhuizen welke fouten er zijn gemaakt in medicatieopdrachten en wat de gevolgen hiervan waren voor de patiënt. In het onderzoek zijn bijna 600 ziekenhuisopnames op vijf afdelingen interne geneeskunde onderzocht. Tijdens deze opnames zijn ruim 7000 medicatieopdrachten geschreven, waarvan maar liefst 60% een of meer medicatiefouten bevatte. Gelukkig leidde slechts 2% van de fouten tot schade bij de patiënt, maar dit betrof wel 15% van de opnames. Veel van de geobserveerde fouten waren administratieve fouten of overschrijffouten die de patiënt vaak niet

bereikten, of de patiënt geen of weinig schade berokkenden. Therapeutische fouten zoals interacties, contra-indicaties, onderbehandeling, dubbelmedicatie en het ontbreken van monitoring, bleken gevaarlijker: 56 van 340 fouten leidden tot schade. Om schade door geneesmiddelen te voorkomen is het belangrijk vooral de aandacht te richten op deze groep therapeutische medicatiefouten. Wij wachten met spanning af of een elektronisch voorschrijfsysteem met beslissingsondersteunende schermen deze fouten en deze schade kan voorkomen. Dit laatste wordt onderzocht in de Poems-study van dezelfde auteurs.

van Doormaal JE, van den Bemt PM, Mol PG, et al. Medication errors: the impact of prescribing and transcribing errors on preventable harm in hospitalised patients. *Qual Saf Health Care* 2009;18(1):22-7.