

Geneesmiddelen en bijwerkingen

Prof. dr. EP van Puijenbroek

Nr 7 | 2017 (51) | Pagina 59-64 | Thema-artikel | 29-07-2017

Tags

[bijwerkingen](#)

[melden](#)

[farmacovigilantie](#)

[geneesmiddelenbewaking](#)

[oorzakelijk verband](#)

[Lareb](#)

[CBG](#)

Prof. dr E.P. van Puijenbroek onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

Op het moment dat nieuwe geneesmiddelen op de markt verschijnen, is het beeld over de bijwerkingen nog lang niet volledig. In de praktijk komen meer en zeldzamere bijwerkingen aan het licht. De zorgverlener en bijwerkingencentra spelen een belangrijke rol bij het in kaart brengen van deze bijwerkingen. Hoe dit in zijn werk gaat wordt toegelicht in dit hoofdartikel ([Gebu 2017; 51:59-64](#)).

Inleiding

Op het moment dat geneesmiddelen op de markt worden toegelaten, moet de werkzaamheid zijn aangetoond en zijn naar de mening van de registratieautoriteiten de aard en de frequentie van bijwerkingen acceptabel en beheersbaar.¹ Op dat moment is echter het beeld van de bijwerkingen nog geenszins volledig. Het preregistratieonderzoek is vooral gericht op het aantonen van de werkzaamheid van een geneesmiddel en minder op het in kaart brengen van eventuele bijwerkingen. Het onderzoek moet weliswaar voldoen aan strenge eisen, maar vindt plaats onder omstandigheden die meestal niet overeenkomen met de omstandigheden waaronder het middel in de praktijk wordt gebruikt.² Patiënten worden speciaal voor het onderzoek geselecteerd waarbij mannen vaak oververtegenwoordigd zijn. Bijzondere patiëntgroepen, zoals ouderen en kinderen, worden niet of slechts in beperkte mate opgenomen in geneesmiddelenonderzoek. Zwangeren worden in de regel uitgesloten. Ten slotte wijkt de populatie gebruikers in de praktijk ook af wat betreft comorbiditeit en comediatie, waardoor risicofactoren en eventuele geneesmiddeleninteracties minder snel worden ontdekt.

Hoewel soms enkele duizenden patiënten aan preregistratieonderzoeken meedoen, is dit nog steeds onvoldoende om zeldzame bijwerkingen te ontdekken. Als vuistregel kan de 'regel van drie' een ruwe schatting geven van de statistische zeggingskracht (ofwel power) van een onderzoek om een zeldzame bijwerking te ontdekken. De kans op een bijwerking die nog niet is voorgekomen in een groep van n patiënten komt ongeveer overeen met $3/n$. Dit betekent bijvoorbeeld dat wanneer de bijwerking bij één op de 5.000 patiënten voorkomt ten minste 15.000 patiënten gevolgd zouden moeten worden om met 95% zekerheid één casus te ontdekken.^{3 4} Zeldzame bijwerkingen die mogelijk ook ernstig zijn, zullen in het preregistratieonderzoek dus niet of nauwelijks aan het licht komen. Doordat deze onderzoeken bovendien beperkt zijn in duur, zullen ook bijwerkingen met een lange latentietijd niet kunnen worden ontdekt.²

Dit alles leidt ertoe dat juist van nieuwe middelen de kennis over de veiligheid zeer beperkt is. Pas bij het gebruik in de praktijk wordt hier gaandeweg een beter beeld van verkregen. Hoe relevant dit is, blijkt uit een onderzoek naar de geneesmiddelen die door de Amerikaanse registratieautoriteit Food and Drug Administration (FDA) tussen 1980 en 2009 waren goedgekeurd. Van de 740 middelen bleken er eind 2010 118 (15,9%) van de markt te zijn gehaald. De meest voorkomende reden hiervoor was een veiligheidsprobleem.⁵

In dit artikel wordt een kort overzicht gegeven van de definitie en de typen van bijwerkingen en de beoordeling van het oorzakelijke verband tussen geneesmiddel en bijwerking. Ook wordt de wijze waarop de instanties in Nederland en Europa beter zicht proberen te krijgen op de geneesmiddelenbewaking besproken. Vervolgens wordt stilgestaan bij de gebruikte methoden om informatie over bijwerkingen te signaleren en te kwantificeren. Ten slotte wordt afgesloten met een plaatsbepaling.

D



Een bijwerking is iedere schadelijke, niet bedoelde werking van

een in een gebruikelijke dosering toegediend geneesmiddel.² Werking en bijwerking van een geneesmiddel zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden. In een literatuuroverzicht werd gevonden dat een mediaan percentage van 3,6% (22 ond.) van de ziekenhuisopnamen werd veroorzaakt door een bijwerking van een geneesmiddel. Tijdens ziekenhuisopname ontstond bij een mediaan percentage van 10% (12 ond.) van de patiënten een bijwerking.⁶ Het 'Hospital Admission Related to Medication' (HARM-)onderzoek uit 2009 liet zien dat 2,5% van de acute ziekenhuisopnamen in Nederland een potentieel vermijdbare, geneesmiddelgerelateerde oorzaak kende.⁷ Het in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) opgestelde Vervolgonderzoek Medicatieveiligheid uit 2017 liet zien dat het aantal geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnamen de afgelopen jaren hoger was. Een groot deel daarvan betreft echter 65-plussers, waarvan het aandeel onder de bevolking eveneens is gestegen. Het soort middelen dat voor deze opnamen verantwoordelijk was bleek nog steeds hetzelfde.⁸

Een veel gebruikte indeling is het onderscheid in geneesmiddel- en patiëntgebonden bijwerkingen.

Geneesmiddelgebonden bijwerkingen, ook wel type A-bijwerkingen genoemd, zijn terug te voeren op het farmacologisch effect van het middel. Er is in de regel sprake van een dosisafhankelijk effect en het moment van voorkomen past bij de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van het middel. Omdat deze bijwerkingen meestal frequent voorkomen, worden ze vaak al opgemerkt in de preklinische onderzoeken.⁹

De type B-bijwerkingen hebben een meer patiëntgebonden karakter. Het zijn vooral de individuele eigenschappen van de patiënt die bepalen of een bijwerking al dan niet ontstaat. Ze ontstaan plotseling, soms al bij lage doseringen en kennen vaak een ernstig beloop. Er is geen duidelijke dosisresponsrelatie en vaak spelen allergische en/of immunologische oorzaken een rol. Door hun zeldzame karakter worden ze meestal niet opgemerkt in de preklinische onderzoeken, maar komen ze pas aan het licht wanneer geneesmiddelen door grote groepen mensen worden gebruikt.

Ten slotte worden nog type C-bijwerkingen onderscheiden. Hierbij is sprake van een verandering van de achtergrondincidentie van een aandoening bij het gebruik van een geneesmiddel.⁹ Voorbeelden zijn cardiovasculaire aandoeningen bij het gebruik van *rofecoxib* of een verhoogde kans op atypische femurschachtfracturen bij het gebruik van bisfosfonaten. Dit type bijwerking kan erg moeilijk te ontdekken zijn. Meldingen over de betreffende bijwerkingen geven zelden een goed beeld van het oorzakelijke verband of de frequentie van voorkomen. Op het moment van registratie van een geneesmiddel zijn vooral type A- bijwerkingen bekend, de kennis over de type B- en C-bijwerkingen is beperkt.

Alhoewel bovengenoemde indeling veel gebruikt wordt, zijn niet alle bijwerkingen op deze manier goed in delen. Dit geldt bijvoorbeeld voor bijwerkingen die weliswaar een duidelijke dosisresponscurve kennen, maar toch maar bij een klein deel van de patiënten voorkomen. Een voorbeeld hiervan zijn astmatische reacties bij het gebruik van β -blokkers.¹⁰ Een indeling die meer recht doet aan het onderliggende klinisch farmacologische mechanisme is de DoTS-indeling. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt in de aspecten dosering (Do), timing (T) en individuele gevoeligheid (S susceptibility) van de patiënt. Deze indeling is meer beschrijvend van aard en gaat uit van het mechanisme waardoor bijwerkingen ontstaan, rekening houdend met het risico voor de individuele patiënt. De bijwerking osteoporose door corticosteroiden wordt bijvoorbeeld beschreven als *Do - neveneffect; T - laat; S - leeftijd, geslacht*, en de bijwerking anafylaxie door penicillines als *Do - overgevoeligheid; T - eerste dosis; S - onbegrepen; eerdere sensitisatie noodzakelijk*.¹⁰

Beoordeling oorzakelijk verband

In iedere differentiaaldiagnose hoort de mogelijkheid van een bijwerking van een door de patiënt gebruikt geneesmiddel te worden meegenomen. Daarbij moet de kans dat een klinisch verschijnsel het gevolg is van een bijwerking worden afgewogen tegen het spontaan voorkomen van de aandoening in de populatie. In de loop van de tijd zijn verschillende methoden ontwikkeld waarmee een uitspraak kan worden gedaan over de waarschijnlijkheid dat een bepaald klinisch beeld ook daadwerkelijk een bijwerking betreft. De factoren die een rol spelen bij het bepalen van dit oorzakelijke verband (ofwel het causale verband) zijn veelal terug te voeren op criteria voor de beoordeling van het causale verband die de epidemioloog en statisticus Austin Bradford Hill formuleerde.¹¹ Een aantal belangrijke factoren die in deze afweging meegenomen kunnen worden zijn het feit of de bijwerking reeds beschreven is in de literatuur, het bestaan van een plausibele tijdsrelatie tussen de aanvang van het gebruik van het middel en het ontstaan van de verschijnselen, de aanwezigheid van een dosisresponsrelatie, een mogelijk verklarend mechanisme, het bestaan van alternatieve verklaringen voor de verschijnselen, het verdwijnen of verminderen van de klachten bij het verlagen van de dosering (dechallenge) en het hernieuwd ontstaan van klachten bij het opnieuw beginnen met het gebruik van een geneesmiddel (rechallenge).

Er zijn verschillende benaderingen voor het bepalen van het oorzakelijke verband in omloop, die in grote lijnen onder te verdelen zijn in drie categorieën.¹² De eerste categorie betreft algoritmen waarbij op basis van scores op een bepaald aantal specifieke vragen een uitspraak wordt gedaan over de mate van waarschijnlijkheid. Een voorbeeld hiervan is het algoritme van Naranjo. Hiermee wordt aan de hand van een tiental vragen een indruk verkregen over de karakteristieken van de mogelijke bijwerking. Door middel van een somscore wordt de waarschijnlijkheid bepaald. Alhoewel dit model veel wordt gebruikt, is het in beperkte mate gevalideerd aan de hand van slechts 63 cases uit de literatuur.¹³ Bovendien zijn sommige vragen, zoals de reactie op een placebo of de hoogte van een plasmaconcentratie van een geneesmiddel of de metabolieten in het bloed, vaak niet te beantwoorden. Ook worden klinische aspecten, zoals bevindingen bij het lichamelijk onderzoek, niet of slechts beperkt meegenomen in de afweging. De Naranjoscore geeft daarmee een onvoldoende betrouwbaar beeld van het oorzakelijke verband.¹⁴

In de tweede categorie vallen de methoden die gebruik maken van het oordeel van deskundigen (expert opinion). Zij maken een inschatting van het oorzakelijke verband op basis van eigen kennis en ervaring. Hierbij wordt geen gestandaardiseerd instrument gebruikt maar worden algemenere richtlijnen gegeven aan de hand waarvan een uitspraak wordt gedaan over de sterkte van het verband. Dit laat meer ruimte voor een persoonlijke interpretatie. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) maakt bijvoorbeeld gebruik van een door hen ontwikkeld model dat uitgaat van expert opinion.¹⁵

De derde categorie is gebaseerd op probabilistische methoden (Bayesiaanse benadering) die de waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband aangeven. Om een schatting te kunnen maken van de sterkte van het oorzakelijke verband wordt op basis van epidemiologische gegevens berekend welke kans vóór het gebruik van het geneesmiddel bestond op het ontstaan van een klacht of aandoening. Vervolgens wordt een achterafkans bepaald waarbij deze achtergrondinformatie wordt gecombineerd met informatie uit de specifieke casus.¹²

Ondanks de veelvoud van benaderingen is er tot op heden geen causaliteitsbeoordeling die algemeen wordt geaccepteerd.

Geneesmiddelenbewaking

Geneesmiddelenbewaking of farmacovigilantie houdt zich bezig met het opsporen, analyseren en voorkomen van bijwerkingen en andere aan geneesmiddelen gerelateerde problemen na het op de markt komen van een geneesmiddel. **2** Dit is nodig om goed zicht te blijven houden op de balans tussen de positieve effecten van geneesmiddelen en de nadelige neveneffecten (bijwerkingen) na markttoelating, zodat steeds de afweging kan worden gemaakt of registratie van een middel nog terecht is.

Voor het ontdekken van nieuwe maar ook voor het beter in kaart brengen van reeds bekende bijwerkingen, zijn observaties uit de praktijk onmisbaar gebleken. Nieuwe ideeën over het bestaan van bijwerkingen komen vaak voort uit casuïstische mededelingen. **16** Dit kan zijn in de vorm van publicaties van casuïstiek in de literatuur, maar ook in de vorm van een melding van een mogelijke bijwerking bij de daarvoor aangewezen instanties of bij de registratiehouder van het geneesmiddel. Het gaat hierbij dan ook vooral om onverwachte, bijzondere en vaak zeldzame bevindingen. **17** De waarde is vooral gelegen in het inzichtelijk maken van het mogelijk bestaan van een nog onbekende bijwerking en het krijgen van inzicht in de omstandigheden waaronder deze ontstaat. Een substantieel deel van de gevonden veiligheidsrisico's en daaruit volgende maatregelen komt voort uit het meldsysteem. **18-20**

Slechts een onbekend deel van de daadwerkelijk ontstane bijwerkingen wordt gemeld, wat tot gevolg heeft dat aan de hand van meldingen géén incidentie van de bijwerking kan worden bepaald en inzicht in de mate waarin risicofactoren een rol spelen eveneens beperkt is. **21 22** Omdat het ook niet zeker is dat alle bijwerkingen van een middel daadwerkelijk zullen worden herkend, kan ook nooit met zekerheid worden gezegd dat een bepaald type bijwerking niet voorkomt bij een geneesmiddel. De bewijskracht die van meldingen uitgaat, is vaak beperkt. In de regel is aanvullende informatie nodig en zullen onderzoeken moeten worden uitgevoerd om een oorzakelijk verband daadwerkelijk aan te tonen en de frequentie van de bijwerking in te kunnen schatten.

Bij de geneesmiddelenbewaking zijn verschillende partijen betrokken die ieder met hun eigen taak en verantwoordelijkheid intensief, maar met behoud van onafhankelijkheid, met elkaar samenwerken. Hierbij wordt ook sterk internationaal samengewerkt. De verschillende landen in Europa hebben hun eigen farmacovigilantiecentra. Kennis van de lokale omstandigheden, eigen cultuur, taal en organisatie van zorg is immers gewenst om de omstandigheden waaronder bijwerkingen ontstaan zo goed mogelijk te kunnen beoordelen.

Organisaties betrokken bij de geneesmiddelenbewaking in Nederland.

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) is een zelfstandig bestuursorgaan en is eindverantwoordelijk voor het bewaken van de balans tussen werkzaamheid en veiligheid van in Nederland geregistreerde geneesmiddelen en vaccins. Ook na registratie kan de productinformatie op aanwijzing van het CBG worden aangepast, zoals het opnemen van informatie over een nieuwe bijwerking, waarschuwing, contra-indicatie of een beperking van de indicatie. Ook kan het CBG de handelsvergunning van het geneesmiddel schorsen of doorhalen. **1**

European Medicines Agency. In toenemende mate worden besluiten die de veiligheid van geneesmiddelen betreffen op Europees niveau genomen. Dit gebeurt bij de European Medicines Agency (EMA), een agentschap van de Europese Unie in samenwerking met de registratie- en vigilantie-instanties in de verschillende Europese landen. Onderwerpen over de geneesmiddelenbewaking worden hier besproken in het Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). In deze commissie hebben naast afgevaardigden van de verschillende lidstaten ook deskundigen op het gebied van de farmaco-epidemiologie, klinische farmacologie, 'biologicals', signaaldetectie, risicocommunicatie en vaccinveiligheid zitting. Ook patiëntenorganisaties zijn vertegenwoordigd. **23** Eventuele veiligheidsproblemen rond geneesmiddelen kunnen door de verschillende landen worden ingebracht in de vergaderingen. **24** De verslagen van de PRAC-bijeenkomsten worden gepubliceerd op de website van de EMA.

Bijwerkingencentrum Lareb. In de meeste landen ligt de verantwoordelijkheid van zowel de registratie van geneesmiddelen als de bewaking van de veiligheid door het ontvangen, registreren en analyseren van meldingen van bijwerkingen bij één en eenzelfde instantie. In Nederland bestaat Lareb naast het CBG. Lareb heeft de verantwoordelijkheid van de bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen door het ontvangen, registreren en analyseren van meldingen van bijwerkingen en vaccins in de dagelijkse praktijk. Ook het verspreiden van kennis over bijwerkingen is een taak van Lareb. Onderdeel van Lareb is de Teratologie Informatie Service (TIS), waar

zorgverleners met vragen over het gebruik van geneesmiddelen bij zwangerschap en borstvoeding terecht kunnen.

Bij Lareb gemelde bijwerkingen worden doorgegeven aan het Europese Geneesmiddelenagentschap EMA, aan het 'WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring' in Uppsala (UMC) en de verantwoordelijke registratiehouders van de producten. Lareb informeert het CBG over mogelijke bijwerkingen maar kan hier ook zelf over publiceren.

Registratiehouders. De registratiehouder van een geneesmiddel blijft na markttoelating verantwoordelijk voor een product. Voordat een geneesmiddel wordt geregistreerd, moet de registratiehouder een 'Risk Management Plan' (RMP) indienen, waarin onder meer staat beschreven welke kennislacunes bestaan en welke potentiële bijwerkingen tot risicovolle situaties zouden kunnen leiden. Zo nodig vraagt de registratieautoriteit de registratiehouder om aanvullend onderzoek of voorlichtingsmateriaal. De belangrijkste conclusies uit het RMP zijn in te zien op de website van de EMA, maar het RMP zelf is, evenals het registratiedossier, niet openbaar waardoor mogelijk relevante informatie niet voor iedereen toegankelijk is. Ook kunnen bijwerkingen rechtstreeks bij de registratiehouder worden gemeld. Periodiek dienen registratiehouders overzichten op te stellen waarin eventuele veiligheidsrisico's worden geëvalueerd in de vorm van 'Periodic Safety Update Reports' (PSUR's).

Inspectie voor de Gezondheidszorg. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) houdt vanuit de overheid toezicht op de uitvoering van de geneesmiddelenbewaking door betrokken partijen. Daarnaast is de IGZ verantwoordelijk voor de bewaking van de veiligheid met betrekking tot niet-geregistreerde of illegale producten en toepassings- en toedieningsfouten. Indien informatie over deze producten wordt ontvangen door Lareb, dan wordt deze samengevat, en onherleidbaar naar de melder, gedeeld met IGZ.

Voedsel en Warenautoriteit. De Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA) is een agentschap van het Ministerie van Economische Zaken. De NVWA ziet voor 'niet geneesmiddelen', zoals producten met een gezondheidsclaim, toe op naleving van wetten en voorschriften. Hierbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan kruidenpreparaten of vitamineproducten die vallen onder het Warenwetbesluit. Bijwerkingen bij deze producten kunnen bij de NVWA worden gemeld. Lareb informeert de NVWA zo nodig over bevindingen op basis van meldingen van bijwerkingen die binnenkomen over producten die onder de Warenwet vallen.

Melden van mogelijke bijwerkingen

Omdat zorgverleners een belangrijke bron voor informatie over mogelijk nieuwe bijwerkingen zijn, hoort het melden van ernstige en onbekende bijwerkingen bij de professionele beroepsbeoefening.²² Het is echter niet zinvol en haalbaar om alle bijwerkingen te melden. Belangrijk is datgene te melden waarvan te verwachten valt dat het voor collega's of patiënten noodzakelijk is om te weten. Dat kunnen vermoedens van potentiële nieuwe bijwerkingen zijn, maar het kan ook gaan om bijzondere aspecten en omstandigheden rondom het ontstaan van bekende bijwerkingen, zoals de ernst, het beloop, of bijvoorbeeld het risico van het niet herkennen ervan in de praktijk. Ook de bijwerkingen die ontstaan bij toepassing van een middel buiten de geregistreerde indicaties, het zogenoemde off-labelgebruik, kan voor de praktijk waardevolle informatie opleveren. Dit geldt ook voor het verkeerd gebruik van een geneesmiddel, overdosering, misbruik en fouten bij de toediening ervan.⁹ Dit alles kan dus ook betrekking hebben op de veel voorkomende type A-bijwerkingen waarvan meestal wel bekend is hoe vaak ze voorkomen, maar de omstandigheden waaronder nog niet altijd duidelijk zijn. In de Geneesmiddelenwet van 2006 is opgenomen dat zorgverleners in ieder geval ernstige bijwerkingen dienen te melden, maar in de praktijk blijkt dit niet altijd te gebeuren. Onder ernstig wordt volgens internationale afspraken verstaan: bijwerkingen die leiden tot overlijden, ziekenhuisopname, blijvende arbeidsongeschiktheid of invaliditeit, congenitale afwijkingen en andere situaties die van medisch belang worden geacht.

24

In principe worden alle geneesmiddelen die op de markt zijn gevolgd, maar naar een beperkte groep geneesmiddelen gaat extra aandacht uit. Deze zijn te herkennen aan een omgekeerde zwarte driehoek in de productinformatie. Het gaat hierbij om middelen met een nieuwe actieve substantie en 'biologicals' die na 2011 op de Europese markt zijn toegelaten, om middelen die onder voorwaarden zijn goedgekeurd of om middelen waarbij de registratiehouder verplicht is aanvullende onderzoeken te verrichten.²⁵

Ook patiënten kunnen bijwerkingen melden. Onderzoek heeft laten zien dat de omschrijving van het klinische beeld minder technisch van aard is, maar dat daarentegen weer een meer gedetailleerd beeld wordt verkregen van de invloed die de bijwerking heeft op de kwaliteit van leven.**26 27**

Melden kan via de website van Lareb (www.lareb.nl). Ook zijn links naar het meldformulier te vinden op de websites van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Farmacotherapeutisch Kompas en Kinderformularium. Een goede melding laat zien wat er zich vanuit het perspectief van de zorgverlener of de patiënt precies heeft afgespeeld en waarom de melder een symptoom heeft gediagnostiseerd als een bijwerking. Het is daarom ook mogelijk een geanonimiseerde kopie van de ontslagbrief (indien van toepassing) op te sturen omdat hierin de meeste informatie die nodig is voor een melding is opgenomen. Huisartsen kunnen direct vanuit het expertsysteem NHGDoc melden, waarbij informatie uit het eigen informatiesysteem automatisch in het meldformulier wordt opgenomen. Er wordt gewerkt aan vergelijkbare initiatieven in andere systemen. Alle meldingen die Lareb ontvangt worden getoond op de website. Indien nodig kunnen zorgverleners of onderzoekers op verzoek meer specifieke informatie krijgen. Ook de EMA meldt op de website informatie over de gemelde bijwerkingen (www.adrreports.eu/nl/). Omdat klinische details uit privacyoverwegingen niet worden getoond, is de geboden informatie beperkt.

Aan de hand van ontvangen meldingen wordt gekeken of er andere redenen zijn die een oorzakelijk verband ondersteunen, zoals een farmacologisch mechanisme, kenmerkend klinisch beeld of soortgelijke bijwerkingen bij gerelateerde stoffen. Ook wordt nagegaan of bij de EMA of het WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring in Uppsala (UMC) vergelijkbare meldingen zijn gedaan. Hierbij wordt onder meer gekeken of de betreffende bijwerkingen vaker bij een bepaald geneesmiddel zijn gemeld in vergelijking met andere geneesmiddelen. Er zou in dat geval sprake kunnen zijn van een oorzakelijk verband, maar ook selectieve rapportage kan het relatief hoge aantal meldingen soms verklaren. Het feit dat een bijwerking in een gegevensbestand met meldingen disproportioneel vaak is gemeld, kan dus hoogstens een voorzichtige aanwijzing zijn dat er sprake is van een daadwerkelijk verband**28** Mocht hiertoe aanleiding zijn dan wordt het CBG over de bevindingen geïnformeerd. Deze informatie is ook op de website van Lareb te vinden.

Onderzoek naar bijwerkingen

Onderzoek naar bijwerkingen kan onder meer in de vorm van kinetisch, farmacodynamisch of epidemiologisch onderzoekplaats vinden. Bij laatstgenoemde onderzoek wordt vaak gebruik gemaakt van observationele onderzoeken waaronder patiëntcontrole-onderzoeken of cohortonderzoeken. Bij observationeel onderzoek kan onder meer gebruik gemaakt worden van gegevensbestanden, zoals het 'Integrated Primary Care Information' (IPCI)-project van het Erasmus MC, een longitudinaal gegevensbestand met gegevens uit het elektronisch patiëntendossier van Nederlandse huisartsen **29**, of het PHARMO-Datanetwerk waar verschillende bestanden van Nederlandse zorgverleners zijn gekoppeld**30**

Bij een minder ernstige bijwerking is dit type onderzoek in gegevensbestanden minder betrouwbaar, omdat een bijwerking voor de patiënt immers geen reden hoeft te zijn om contact te zoeken met een zorgverlener. In dat geval kan alleen gericht onderzoek meer inzicht geven in de aard van de klachten, bijvoorbeeld in de vorm van een retrospectief of prospectief enquêteonderzoek. Eén van de manieren waarop dit onderzoek kan worden uitgevoerd is in de vorm van het 'Lareb Intensive Monitoring' (LIM)-onderzoek, waarbij patiënten na insluiting op vast gedefinieerde momenten korte enquêtes via internet krijgen toegezonden om zodoende aard, frequentie en beloop van veel voorkomende bijwerkingen en de betekenis hiervan voor de patiënt in kaart te brengen.**31** Op soortgelijke wijze kan door Lareb ook de mogelijke invloed van het geneesmiddelgebruik bij zwangerschap en borstvoeding in kaart gebracht worden met het pREGnant register.**32**

Om meer zicht te krijgen op de veiligheid van een geneesmiddel kunnen registratiehouders ook 'Post-authorisation safety studies' (PASS) uitvoeren, hetzij op vrijwillige basis of opgelegd door de registratieautoriteiten. Met de tendens dat producten steeds vroeger op de markt worden toegelaten (adaptive licensing) zal ook het belang van de PASS-onderzoeken in de nabije toekomst groter worden. De evaluatie van de onderzoeksopzet en resultaten van deze onderzoeken gebeurt door de registratieautoriteiten, maar de onderzoeken worden vaak uitgevoerd door de farmaceutische industrie of door een 'Clinical Research Organisation' (CRO) in opdracht van de industrie. Een belangenconflict kan daarom niet worden uitgesloten.**17**

Ge-Bu Plaatsbepaling

De informatie afkomstig van preregistratieonderzoeken is zelden een goede afspiegeling van de risico's van een geneesmiddel ná de markttoelating. Dit geldt voor middelen die nu al op de markt zijn, maar mogelijk in nog sterkere mate voor geneesmiddelen die in de toekomst door een versnelde toelatingsprocedure onder voorwaarde worden toegelaten. Monitoring van veiligheidsproblemen zal daarmee nog meer aandacht vragen. De veiligheid van geneesmiddelen vraagt een continue alerte houding van alle betrokkenen: voorschrijvers, patiënten, toezichthouders, registratiehouders, CBG en Lareb. Observaties uit het veld vormen een eerste stap om beter inzicht te krijgen, maar het oorzakelijk verband is vaak nog onzeker evenals de mate van voorkomen van de bijwerking. Daarom moeten deze vroege signalen zo nodig worden aangevuld met gegevens uit post-marketingonderzoeken door de farmaceutische industrie, of onderzoek door wetenschappelijke instellingen of de praktijk. Dit maakt observaties echter niet minder waardevol. Integendeel, zonder observaties uit de praktijk is gericht onderzoek naar nieuwe bijwerkingen onmogelijk.

Tabel 1. Organisaties betrokken bij de geneesmiddelenbewaking in Nederland.

Organisatie		telefoonnummer	website
Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb	informatie over bijwerkingen bij geneesmiddelen en vaccins	073 6469700	www.lareb.nl
kennisbank bijwerkingen			
Teratologie Informatie Service	informatie over geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding	073 6469702	www.lareb.nl/teratologie-nl
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen	algemeen, nieuws en veiligheidsinformatie	088 224 8000	www.cbg-meb.nl/
geneesmiddeleninformatiebank		www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl	
Inspectie voor de Gezondheidszorg	toezicht geneesmiddelen	088-120 5000	www.igz.nl/onder
European Medicines Agency	algemeen, nieuws en veiligheidsinformatie	-	www.ema.europa.
kennisbank bijwerkingen		www.adrreports.eu/nl/	
lijst geneesmiddelen onder 'additional monitoring' (zwarte driehoek)		www.ema.europa.eu/ema/ (Human regulatory > Post-authorisation > Pharmacovigilance > Medicines under additional monitoring > List of medicines under additional monitoring)	

Literatuurreferenties

1. Website College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Via: www.cbg-meb.nl.
2. Safety monitoring of medicinal products. Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2000.
3. Hanley JA, Lippman-Hand A. If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. JAMA 1983; 249: 1743-1745.
4. Eypasch E, Lefering R, Kum CK, Troidl H. Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder. BMJ 1995; 311: 619-620.
5. Qureshi ZP, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Stevenson KB, Szeinbach SL. Market withdrawal of new molecular entities approved in the United States from 1980 to 2009. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20: 772-777.
6. Bouvy JC, Bruin ML de, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. Drug Saf 2015; 38: 437-453.
7. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, Bemt PM van den. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. Arch Intern Med 2008; 168: 1890-1896.
8. Erasmus MC, NIVEL, Radboud UMC, PHARMO. Eindrapport: Vervolgonderzoek Medicatieveiligheid. Januari 2017. Via: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2017/01/31/eindrapport-vervolgonderzoek-medicatieveiligheid>.
9. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. Drug Saf 2000; 22: 415-423.
10. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. BMJ 2003; 327: 1222-1225.
11. Hill AB. 1965. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965; 58: 295-300.
12. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf 2008; 31: 21-37.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30: 239-245.
14. Bijl D. Naranjoscore: beoordeling oozakelijk verband bijwerkingen. Geneesmiddelenbulletin 2011; 45: 132.
15. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. World Health Organization (WHO), Uppsala Monitoring Centre 2015. Via: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf
16. Vandenbroucke JP. Het belang van medische casuïstiek te midden van 'evidence based' geneeskunde en moleculaire verklaringen. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 1699-1703.
17. Rosendaal FR, Pilaiffaires. Gericht onderzoek naar bijwerkingen nodig. Ned Tijdschr Geneesk 2014; 158: A7740.
18. Raine JM. Risk Management - a European view. In: Mann RD, Andrews EB (eds.). London: Pharmacovigilance Wiley, 2007: 553-559.
19. Pacurariu AC, Coloma PM, Haren A van, Genov G, Sturkenboom MC, Straus SM. A description of signals during the first 18 months of the EMA pharmacovigilance risk assessment committee. Drug Saf 2014; 37: 1059-1066.
20. Lester J, Neyarapally GA, Lipowski E, Graham CF, Hall M, Dal Pan G. Evaluation of FDA safety-related drug label changes in 2010. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013; 22: 302-305.
21. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug Saf 2006; 29: 385-396.
22. Stricker BHCh. Over Machiavelli, Montesquieu en de vogelvrije burger [oratie] Rotterdam: Erasmus Universiteit, 2001.
23. Arlett P, Portier G, Lisa R de, Blake K, Wathion N, Dogne JM, et al. Proactively managing the risk of marketed drugs: experience with the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Nat Rev Drug Discov 2014; 13: 395-397.
24. Broekmans AW, Mol PGM. Nieuwe wetgeving geneesmiddelenbewaking in de praktijk. Ned Tijdschr Geneesk 2014; 158, A7129.
25. List of Medicines under additional monitoring. Via: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp
26. Rolfes L, Hunsel F van, Wilkes S, Grootheest AC van, Puijtenbroek EP van. Adverse drug reaction reports of patients and healthcare professionals-differences in reported information. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015; 24: 152-158.

27. Hunsel F van, Härmark L, Pal S, Olsson S, Grootheest AC van. Experiences with adverse drug reaction reporting by patients: an 11-country survey. *Drug Saf* 2012; 35: 45-60.
28. Puijenbroek EP van, Diemont W, Grootheest AC van. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf* 2003; 26: 293-301.
29. Interdisciplinary processing of clinical information. Via: www.ipci.nl.
30. Stichting Informatievoorziening voor Zorg en Onderzoek. Via: www.stizon.nl.
31. Härmark L, Puijenbroek EP van, Grootheest AC van. Longitudinal monitoring of the safety of drugs by using a web-based system: the case of pregabalin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 591-597.
32. Landelijk zwangerschapsregister pREGnant. Via: www.pregnant.nl.

Auteurs

- Prof. dr. EP van Puijenbroek

Gerelateerde artikelen

- [Te mijden geneesmiddelen II](#)
01-10-2018 | mw drs M.A.E. Nieuwhof
- [Te mijden geneesmiddelen I. Cardiovasculaire geneesmiddelen](#)
30-10-2017
- [De bijsluiter](#)
31-08-2017
- [Geneesmiddelengeïnduceerde depressie en suïcidaliteit*](#)
30-06-2015
- [Geneesmiddelengeïnduceerde draaiduizeligheid](#)
04-06-2015
- [Geneesmiddelen en QT-intervalverlenging*](#)
27-03-2014 | *
- [Antipsychotica bij probleemgedrag bij dementie in verpleeg- en verzorgingshuizen](#)
29-03-2013
- [Geneesmiddelengeïnduceerde gingivazwelling*](#)
16-03-2012
- [Werkzaamheid en effectiviteit van influenzavaccinatie](#)
14-10-2011 | dr D. Bijl
- [II. Registratie van bijwerkingen van vaccins tegen de Mexicaanse griep](#)
18-11-2010 | dr E.P. van Puijenbroek, prof. dr A.C. van Grootheest
- [Erytropoëtische groeifactoren](#)
01-03-2009 | dr M.W. van der Linden
- [Monoklonale antilichamen](#)
01-02-2008
- [Antipsychotica. II. Bijwerkingen, interacties en plaatsbepaling](#)
01-11-2003 | drs K.P. Grootens, dr R.J. Verkes, drs D. Bijl
- [Anti-epileptica: therapiekeuze sinds de komst van nieuwe middelen](#)
01-07-2003 | dr C.L.P. Deckers, prof. dr H. Meinardi

- [Antidepressiva bij depressie: een kritische beschouwing](#)
01-05-2002 | prof. dr W.M.A. Verhoeven, drs D. Bijl
- [Bijwerkingen van natriumvalproaat/valproïnezuur](#)
19-01-1985
- [Isotretinoïne bij ernstige acne conglobata](#)
25-08-1984
- [Geneesmiddelenonderzoek in de huisartsenpraktijk](#)
21-03-1980
- [Maligne aandoeningen medicamenteuze behandeling en begeleiding](#)
24-11-1978
- ['Lichttherapie' bij psoriasis](#)
29-09-1978
- [Angina pectoris: nitraten of bètablokkers](#)
28-10-1977
- [Influenzavirusvaccins van 1977](#)
02-09-1977
- [β-receptorblokkerende stoffen bij hypertensie](#)
04-07-1975
- [Cefalosporinen: wanneer en welke?](#)
23-05-1975
- [Diazepam intraveneus / Farmacotherapie bij varicosis cruris \(spataderen\)](#)
18-10-1974
- [Anthelmintica tegen inheemse wormen](#)
22-02-1974
- [Depotneuroleptica: waar ligt de winst? / Neuroleptica](#)
05-10-1973
- [Ampicilline-varianten / Trombosepreventie met heparine](#)
23-03-1973
- [Lokale toepassing van corticosteroïden / Het combinatiepreparaat trimethoprim/sulfamethoxazol](#)
23-02-1973
- [Oogdruppels \(1\)](#)
16-06-1972
- [Lithium](#)
10-03-1972
- [Trimethoprim + sulfamethoxazol](#)
28-01-1972
- [Vaccins 1971 \(2\) rubella, mazelen](#)
19-11-1971
- [Vaccins 1971 \(1\) influenza](#)
05-11-1971
- [Milder maagsap \(2\)](#)
07-05-1971
- [Orale remedia laxantes](#)
26-03-1971

- [Percutane resorptie van fluorcorticosteroiden / De 'inerte' hulpstof / L-dopa in de praktijk](#)
12-03-1971
- [Amantadine](#)
28-02-1969
- [Doxycycline / Antimicrobiële therapie IV](#)
26-04-1968
- [Signalering van schadelijke bijwerkingen van geneesmiddelen](#)
03-08-1967
- [Antimicrobiële therapie III](#)
25-05-1967

Copyright © 2021 Ge-Bu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>