

## Bijwerkingen van geregistreerde geneesmiddelen

PROF. DR. A.C. VAN GROOTHEEST

Directeur Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

**Op 10 februari 2009 heeft Lareb de praktijkgids *Omgaan met bijwerkingen* aangeboden aan de voorzitters van de artsenorganisatie KNMG en de apothekersorganisatie KNMP. Dit is gebeurd in het kader van de campagne 'Melden moet'. Doel van de campagne is het aantal meldingen van ernstige bijwerkingen te verhogen.**

### BIJWERKINGEN

Er zijn gelukkig veel goede geneesmiddelen, waarvan de werkzaamheid en veiligheid voorafgaand aan registratie uitgebreid zijn onderzocht. Als deze medicijnen na registratie op grote schaal worden toegepast, komen echter meer zeldzame, soms ernstige bijwerkingen naar voren. Bijwerkingen dienen te worden gemeld bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, waar ze worden geregistreerd en beoordeeld door daartoe opgeleide artsen en apothekers. Deze registratie gebeurt zowel landelijk als wereldwijd. Daarom werkt Lareb nauw samen met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

### GENEESMIDDELENWET

In 2007 is de nieuwe Geneesmiddelenwet van kracht geworden. Hierin zijn een aantal ontwikkelingen vastgelegd die in de loop der jaren zijn ontstaan. Het melden van ernstige bijwerkingen aan Lareb door artsen en apothekers is verplicht geworden en er zijn voorwaarden gesteld aan het off-labelgebruik van geneesmiddelen. In de Geneesmiddelenwet zijn ook de eisen met betrekking tot *transparantie* vastgelegd. Deze gelden, onder voorwaarden, voor de vergaderingen van het CBG en de databank van bijwerkingen. In combinatie met de openbaarheid van beoordelingsrapporten en *risk management plans* is dit een goede garantie voor de toegankelijkheid van alle relevante gegevens over de veiligheid van geneesmiddelen. Het CBG heeft een coördinerende rol bij de bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen en Lareb informeert het College dan ook over haar bevindingen. Dit College beslist over de toelating van geneesmiddelen op de Nederlandse markt en kan zo nodig de formele bijsluitertekst (SmPC) aanpassen of in ernstige gevallen de registratie van een geneesmiddel doorhalen. Binnen het CBG houdt de afdeling Geneesmiddelenbewaking zich vooral bezig met bijwerkingen. Deze afdeling beoordeelt de *risk management plans* die de farmaceutische industrie moet indienen bij de registratieaanvraag van een nieuw product en waarin de mogelijke risico's in kaart worden gebracht. Ook

wordt aangegeven wat moet worden gedaan om eventuele risico's te beheersen (*risk minimisation plan*). Daarnaast beoordeelt de afdeling Geneesmiddelenbewaking de periodieke veiligheidsrapportages die bedrijven moeten maken over hun producten op de markt. De Inspectie voor de Gezondheidszorg houdt toezicht op de kwaliteit van de geneesmiddelenbewaking. Zij kan zo nodig per direct de uitgifte van een geneesmiddel stoppen bij een acuut veiligheidsprobleem. Op het gebied van de geneesmiddelenbewaking vindt in toenemende mate ook Europese coördinatie plaats, waarbij de *Pharmacovigilance Working Party* van de EMEA, de Europese registratieautoriteit in Londen, een belangrijke rol speelt. Veel beslissingen worden in EMEA-verband genomen. Daarnaast stuurt Lareb alle meldingen wekelijks door naar het *Uppsala Monitoring Centre* van de WHO, waarmee Lareb nauw samenwerkt.

### ZIEKENHUIZEN BELANGRIJK

Bij de campagne 'Melden Moet' richt Lareb zich vooral op medisch-specialisten en ziekenhuisapothekers. Tijdens ziekenhuisopnamen komen immers de meeste ernstige bijwerkingen aan het licht. Ook tijdens het verblijf in een ziekenhuis treden relatief vaak ernstige bijwerkingen op. Dit is op zich niet verbazingwekkend, want juist patiënten met ernstige ziektebeelden worden opgenomen. Nieuwe en vernieuwende medicatie wordt vooral in een ziekenhuisomgeving toegepast. De afgelopen jaren is het aantal meldingen uit ziekenhuizen echter onvoldoende. Het aantal meldingen uit een ziekenhuis is een prestatie-indicator. Lareb heeft daarom begin 2008 alle ziekenhuizen geïnformeerd over het aantal meldingen dat vanuit het betreffende ziekenhuis is gedaan. Begin 2009 zullen alle ziekenhuizen opnieuw worden geïnformeerd. In 2010 wil Lareb met deze getallen naar buiten treden, zodat ze kunnen worden meegewogen bij de prestatie-indicatoren die worden gebruikt om de kwaliteit van het werk in ziekenhuizen te vergelijken.

De verplichting tot melden geldt formeel alleen voor ernstige bijwerkingen. Een bijwerking geldt als ernstig als sprake is van ziekenhuisopname (of verlenging hiervan), aangeboren afwijkingen, blijvende arbeidsongeschiktheid of invaliditeit, een levensbedreigende situatie of overlijden van de patiënt.

### GENEESMIDDELENBEWAKING IS RISICOBEHEERSING

Het primaire doel van een meldingssysteem is het genereren van signalen: als een brandwacht kijken of er rook is en zo nauwkeurig mogelijk beoordelen of er ook sprake is van vuur en waar dat zich precies bevindt. Het CBG beoordeelt of er voldoende argumenten zijn om van een brand te spreken en zo nodig maatregelen te nemen. Binnengekomen meldingen worden in eerste instantie beoordeeld door één van de artsen of apothekers van Lareb. Zij kijken naar de waarschijnlijkheid van de relatie (*causaleitsbeoordeling*), waarbij literatuurgegevens, eerdere meldingen bij Lareb en werkingsmechanisme een belangrijke rol spelen. Hun beoordeling gaat zowel naar de melder als naar de overheid. In een wekelijks overleg van beoordelaar en wetenschappelijke staf worden alle meldingen doorgenomen en wordt beslist of verdere aandacht nodig is. De databank van Lareb bevat op dit moment ongeveer 75.000 meldingen. Behalve door beoordeling van individuele meldingen kan soms ook door systematische analyse van de databank informatie over een mogelijke bijwerking worden gevonden.

### REGISTRATIEHOUDERS

Uiteraard dienen registratiehouders van farmaceutische producten in Nederland te voldoen aan de internationale regelgeving op het gebied van de geneesmiddelenbewaking. Meldingen die aan de criteria voor een ernstige bijwerking voldoen, moeten binnen 15 dagen aan het CBG worden doorgegeven. Deze meldingen worden ook opgenomen in de databank van Lareb. Daarnaast dienen deze bedrijven op de vereiste momenten periodieke veiligheidsrapportages in te dienen met alle bij hen bekende informatie over de veiligheid van geregistreerde geneesmiddelen waarvan zij *Marketing Authorisation Holder* (MAH) zijn. Er is in Nederland geen traditie van melden door artsen en apothekers bij de industrie; het merendeel van meldingen van vermoede bijwerkingen wordt gedaan bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Het spreekt voor zich dat Lareb contacten onderhoudt met de farmaceutische industrie. Ook zij hebben belang bij een goede geneesmiddelenbewaking. Uiteraard worden alle meldingen van ernstige bijwerkingen doorgegeven aan de desbetreffende MAH, conform de internationale regelgeving. Dit zijn bijwerkingen die aanleiding geven tot ziekenhuisopname, blijvende arbeidsongeschiktheid of invaliditeit of tot het overlijden van de patiënt. Ook aangeboren afwijkingen worden tot de groep van ernstige bijwerkingen

gerekend. Omgekeerd worden ernstige bijwerkingen die door de farmaceutische industrie aan de overheid worden doorgegeven, opgenomen in de databank van Lareb.

### (RESEARCH)VERPLEEGKUNDIGEN

Vanouds melden artsen bijwerkingen van geneesmiddelen. In Nederland is er een lange traditie dat ook apothekers bijwerkingen bij Lareb melden. Sinds 2003 kunnen ook patiënten bij Lareb melden en zij maken ook veel gebruik van die mogelijkheid. In 2009 zal Lareb speciaal aandacht besteden aan verpleegkundigen als mogelijke melder van bijwerkingen. Verpleegkundigen worden immers bij hun beroepsuitoefening vaak geconfronteerd met bijwerkingen. Onderzoek heeft laten zien dat het melden door verpleegkundigen niet leidt tot minder meldingen door artsen. Lareb heeft de praktijkgids *Omgaan met bijwerkingen* dan ook naar gespecialiseerde verpleegkundigen gestuurd. Researchverpleegkundigen worden in hun werk indringend met bijwerkingen geconfronteerd; het melden van bijwerkingen is een belangrijk onderdeel van hun taak. Voor bijwerkingen van onderzoek gelden strenge protocollen en speelt de medisch-ethische toetsingscommissie en/of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek een belangrijke rol. Het is dan ook niet nodig dat deze bijwerkingen nog apart aan Lareb worden gemeld. Alleen als een bijwerking optreedt op comeditatie die niet in het onderzoeksprotocol is beschreven, is rechtstreeks melden aan Lareb te overwegen, maar ook dan is het raadzaam te overleggen met de opdrachtgever of met degene onder wiens verantwoordelijkheid het onderzoek wordt verricht. In een kaderis aangegeven welke bijwerkingen bij Lareb kunnen worden gemeld. U kunt bijwerkingen melden via [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl), maar ook via het papieren formulier dat achter in het *Farmacotherapeutisch Kompas* zit en regelmatig bij het *Geneesmiddelenbulletin* wordt bijgesloten.

### MEER INFORMATIE

Veel informatie is te vinden op [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl), waar u ook bijwerkingen kunt melden, of in de volgende publicaties:

- Van Grootheest AC, Straus S, Hekster Y. Geneesmiddelenbewaking – het blijft opletten! In: Openheid van zaken. De werkzaamheden van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Slijkerman DS, van Rhee J, Meijer R, et al. Den Haag: SDU uitgevers, 2008.
- Van Grootheest AC, van Puijenbroek EP. Geneesmiddelenbewaking in Nederland. *Bijblijven*. 2008;24(5):17-24.
- Morrison-Griffiths S, Walley TJ, Park KJ, et al. Reporting of adverse drug reactions by nurses. *Lancet*. 2003;361:1347-8.
- Ulfvarson RN, Mejyr S, Bergman U. Nurses increasingly involved in pharmacovigilance in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:532-7.