

Door: Marian Majoie (MajoieM@kempenhaeghe.nl), Florence van Hunsel, Loes Leenen, Hans-Peter Bootsma, André Kamping en Eugene van Puijnenbroek, Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze en Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Den Bosch.

Melden van bijwerkingen van anti-epileptica

Voor een optimale behandeling van epilepsie is kennis van de bijwerkingen van anti-epileptica een voorwaarde. Veel voorkomende bijwerkingen worden meestal al waargenomen in de preregistratie studies. Nadat geneesmiddelen op de markt gekomen zijn, is er nog geen volledig overzicht van mogelijke bijwerkingen. Hier wordt het nut en de noodzaak van melding van bijwerkingen geïllustreerd.

Bijwerkingen kunnen in grote lijnen worden verdeeld in een type-A of type-B bijwerking. Type-A bijwerkingen ofwel geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen zijn farmacologische effecten van het middel: hoofdpijn, duizeligheid, dubbelzien, vermoeidheid en ataxie. Deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en reproduceerbaar. De incidentie is relatief hoog (> 1 procent), waardoor ze meestal worden waargenomen in preregistratie studies. Type-B ofwel idiosyncratische bijwerkingen zijn vaak ernstige bijwerkingen die niet herleidbaar zijn tot de farmacologische effecten van het middel en niet dosisafhankelijk zijn. De incidentie is relatief laag waardoor deze bijwerkingen meestal pas na registratie ontdekt worden. Voorbeelden van type-B bijwerkingen zijn anafylactische reacties en het Stevens Johnson syndroom. Nadat geneesmiddelen op de markt gekomen zijn, is er nog geen volledig overzicht van mogelijke bijwerkingen. De beoordeling van risico's van bijwerkingen wordt vergemakkelijkt door bijwerkingen centraal te registreren en in samenhang met al eerder gedane meldingen te beoordelen. De Geneesmiddelenwet 2007 verplicht artsen dan ook ernstige bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb te melden.

Waar wordt gemeld?

Lareb verzamelt en analyseert meldingen van bijwerkingen, die door zorgverleners, patiënten en registratiehouders worden gemeld. Voor iedere melding schrijft Lareb een terugkoppeling. Per jaar ontvangt Lareb ruim 1.200 meldingen van ernstige bijwerkingen. Dit houdt in dat er bijvoorbeeld sprake is van ziekenhuisopname, blijvende invaliditeit, aangeboren afwijkingen of overlijden. Als Lareb een melding ontvangt die volgens de geldende definitie als ernstig beschouwd wordt, dan geven zij dit binnen vijftien dagen door aan het Europese geneesmiddelen agentschap, de European Medicines Agency (EMA) en de registratiehouder van het betreffende product. Wereldwijd worden alle meldingen ook doorgegeven aan het World Health Organisation (WHO) Collaborating Centre in Uppsala.

Om het verband tussen een anti-epilepticum (AED) en een mogelijke bijwerking in te kunnen schatten wordt uitgegaan van een aantal factoren. Is de bijwerking bekend? Is er een logische tijdsrelatie? Is er een mechanisme bekend? Verdwijnt de bijwerking na staken? Zijn er andere oorzaken voor de opgetreden verschijnselen? Is sprake van een hoge plasmaspiegel? Is eenzelfde reactie opgetreden bij een vergelijkbaar middel?

Een voorbeeld

Een voorbeeld is de melding (maart 2009) van tandvleesproblemen en valproïnezuur (VPA). Tandvleesproblematiek staat niet vermeld in de officiële productinformatie. Op 1 juni 2008 bevatte de databank van Lareb de volgende meldingen van tandvleesproblemen geassocieerd met gebruik van VPA: viermaal gingivitis, tweemaal tandvleesregressie en een melding van tandvleeshyperplasie. Het moment van ontstaan van de klachten na het gebruik van VPA varieerde van één week tot enkele jaren. Eén patiënt herstelde na staken van het gebruik van VPA.

De WHO-databank bevat 53 meldingen van tandvleeshyperplasie. Op 8 juni 2008 bevatte de Eudravigilance 17 meldingen van tandvleesproblemen. Bij één patiënt was sprake van tandvleesbloedingen bij een pancytopenie. 9 kinderen waren jonger dan 12, eenmaal werd gesproken over een VPA-syndroom. In 3 gevallen betrof het monotherapie. In 4 gevallen werden 2 of 3 andere AED's gebruikt, in 2 gevallen betrof dit fenytoïne.

Conclusie

Melden en registreren van bijwerkingen is nodig. Deze informatie levert geen diepgaande kennis op over de incidentie en het mechanisme van de bijwerking, maar geeft wel aan waar verder onderzoek nodig is. Het is een systeem dat waarborgt dat rode vlaggen tijdig worden geplaatst. Het is dus geen eindpunt maar een vertrekpunt. Kempenhaeghe is het eerste epilepsiecentrum dat de Lareb meldingsmodule in haar elektronische patiënten dossier integreert.