

KNMG

IGZ

CF

KNMP

VWS

CBG

NPCF

KNMP

KNMG

VWS

Omgaan met bijwerkingen

Een praktijkadvies

inclusief handleiding melden

Deze richtlijn is een initiatief van Lareb
in samenwerking met VWS, KNMG, KNMP en NPCF

Wat is het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb?

Lareb is het kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen. In opdracht van de overheid verzamelt en analyseert Lareb meldingen van mogelijke bijwerkingen. Het centrum rapporteert aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en participeert in het WHO Programme for International Drug Monitoring.

Lareb is een stichting waarbij de grote artsen-, apothekers- en patiëntenorganisaties in het bestuur vertegenwoordigd zijn.

Praktijkadvies 'Omgaan met bijwerkingen'

Dit praktijkadvies is een richtlijn of leidraad voor de praktiserende arts en apotheker, zowel in de ziekenhuisomgeving als in de eerstelijns gezondheidszorg.

Bij het samenstellen van dit advies is onder meer gebruik gemaakt van:

- *Safety of Medicines – a guide to detecting and reporting adverse drug reactions*

Uitgave: WHO, 2002.

- *Reporting adverse drug reactions – A guide for health care professionals*

Uitgave: British Medical Association, 2006.

Achtergrondinformatie kunt u vinden op www.lareb.nl/meldenmoet

Waar gaat dit praktijkadvies over?

Geneesmiddelen vormen een belangrijk onderdeel van het therapeutisch arsenaal en zijn doorgaans veilig en nuttig. Toch kunnen onbedoeld bijwerkingen optreden. Dit advies vertelt in kort bestek hoe u als arts of apotheker in de dagelijkse praktijk om zou moeten gaan met bijwerkingen.

In vijf korte hoofdstukken worden praktische adviezen gegeven.

1. Bijwerkingen horen in de differentiaal diagnose
2. Hoe herken ik een bijwerking?
3. Hoe weet ik dat het echt een bijwerking is?
4. Moet ik dan de medicatie stoppen?
5. Wie informeer ik?

Toepassen van dit advies
draagt bij aan veiliger gebruik
van geneesmiddelen

1.

Bijwerkingen horen in de differentiaal diagnose

Bijwerkingen dienen in de differentiaal diagnose van de arts een belangrijke plaats in te nemen. Het is immers belangrijk een bijwerking tijdig te herkennen en zo mogelijk de behandeling hierop aan te passen.

Te vaak ondergaan patiënten onnodige diagnostiek en opname, omdat niet aan de mogelijkheid van een bijwerking gedacht wordt. Zo ontstaat er soms blijvende schade.

Denk in ieder geval aan een bijwerking bij de volgende ziektebeelden:

- leverfunctiestoornissen
- afwijkingen van het bloedbeeld, zoals agranulocytose
- huidafwijkingen
- nierfunctiestoornissen
- interstitiële longbeelden
- anafylactische reacties
- veranderingen in psychisch functioneren
- laboratoriumafwijkingen, zoals hypokaliëmie of hyponatriëmie.
- onbegrepen ziektebeelden

Ook als een behandeling om onduidelijke redenen niet aanslaat, is het belangrijk dat gedacht wordt aan een geneesmiddel als oorzaak van het ziektebeeld.

Is zoveel aandacht voor bijwerkingen wel nodig?

Werking en bijwerkingen van een geneesmiddel zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden. Wie geneesmiddelen voorschrijft, moet zich realiseren dat er altijd een risico bestaat op ongewenste neveneffecten. Dit kan leiden tot verlies van kwaliteit van de zorg en tot schade, zowel gezondheidsschade als economische schade. Kennis en ervaring van artsen en apothekers zijn essentieel voor het krijgen van meer inzicht in het optreden van bijwerkingen. Patiënten kunnen hierover dan geïnformeerd worden, zodat zij weten welke bijwerkingen kunnen optreden en hoe ermee om te gaan. Dit draagt bij aan therapietrouw.

Komen bijwerkingen veel voor?

Een groot, recent gepubliceerd, Nederlands onderzoek naar geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames laat zien dat 2,4 % van deze ziekenhuisopnames samenhangt met het gebruik van geneesmiddelen. Dit HARM-onderzoek wijst uit dat 46% van de opnames wellicht vermijdbaar was. Dit betekent dat in Nederland 41.000 opnames per jaar mogelijk voorkomen kunnen worden.

Arch Intern Med. 2008;168(17)1890-96.

2.

Hoe herken ik een bijwerking?

In grote lijnen zijn er twee typen bijwerkingen te onderscheiden.

Dit onderscheid is belangrijk omdat dit het verdere beleid bij een patiënt bepaalt.

Type A bijwerking

Dit type bijwerking is een versterkte vorm van de normale werking en dus farmacologisch verklaarbaar. Ze zijn als regel dosisafhankelijk. Geneesmiddelgebonden bijwerkingen worden wel type A bijwerkingen genoemd en komen veel voor. Ze worden vaak al gevonden bij de klinische studies voor registratie.

Type B bijwerking

Type B bijwerkingen zijn patiëntgebonden bijwerkingen. Ze zijn grillig en onvoorspelbaar en berusten vaak op een allergische of immunologische oorzaak. Ze ontstaan plotseling, onafhankelijk van de dosis en kunnen een ernstig beloop hebben. Ze komen relatief weinig voor en worden meestal pas bij gebruik in de praktijk gevonden; melden ervan is dus bijzonder belangrijk.

Naast type A en type B bijwerkingen, zijn er type C en type D bijwerkingen. Deze begrippen worden veel minder gebruikt. Het gaat hierbij om bijwerkingen met een zeer lange latentietijd of een hoge achtergrondincidentie. Hierdoor is het vaak moeilijker de relatie tussen de bijwerking en het geneesmiddel te leggen.

Voorbeelden van type A en type B bijwerkingen

Type A

bradycardie bij bètablokkers
droge mond bij antidepressiva
bloeding bij antistolling

Type B

agranulocytose bij clozapine
anafylaxie bij penicilline
pneumonitis bij nitrofurantoïne

Wilt u meer weten over de achtergronden bij bijwerkingen, overweeg dan de gratis e-learning cursus die u vindt op www.lareb.nl.

3.

Hoe weet ik dat het echt een bijwerking is?

Is er een oorzakelijk verband tussen het gebruik van het geneesmiddel en de opgetreden bijwerking? Om dit te bepalen helpen de volgende vijf handvatten:

1. Is de bijwerking bekend?

Is er informatie te vinden in de bijsluiter of leerboeken? Is er wellicht iets bekend bij een verwante stof? Zie ook de websites hiernaast.

2. Is er een logische tijdsrelatie?

Klopt de periode tussen het gebruik van het geneesmiddel en de bijwerking? Bij type A bijwerkingen dient het tijdsverloop tussen gebruik en klachten farmacologisch verklaarbaar te zijn (passende $t_{1/2}$ en t_{max}).

3. Is er een mechanisme bekend?

Sommige bijwerkingen zijn farmacologisch verklaarbaar, bijvoorbeeld de droge mond bij antidepressiva.

4. Verdwijnt de bijwerking na staken?

Een 'dechallenge' is een sterke aanwijzing dat er inderdaad sprake is van een bijwerking, zeker als deze terugkomt bij herstarten.

5. Zijn er andere factoren van belang?

Soms zijn er andere factoren die een rol spelen. Denk hierbij vooral aan het onderliggende ziektebeeld. Denk ook aan interacties tussen geneesmiddelen. Polyfarmacie verhoogt de kans op het optreden van bijwerkingen.

Belangrijke sites voor meer informatie over bijwerkingen zijn:

www.farmacotherapeutischkompas.nl

Hier vindt u een overzicht van bekende bijwerkingen per geneesmiddel.

www.cbg-meb.nl

Hier vindt u alle officiële productinformatieteksten en actuele informatie.

www.lareb.nl

Lareb is het kenniscentrum voor bijwerkingen. Hier vindt u alle in Nederland gemelde bijwerkingen met veel informatie daarover.

Voor het bepalen van de causaliteitsrelatie van bijwerkingen zijn enkele algoritmes in gebruik. De bekendste en meest gebruikte is de methode van Naranjo. Zie hiervoor de bijlage achterin.

4.

Moet ik dan de medicatie stoppen?

De vraag naar het te volgen klinisch beleid is natuurlijk essentieel. Voorop staat de afweging tussen het beoogde effect en de bijwerking. Dit is afhankelijk van de indicatie en het klinisch beeld. Over het algemeen is het raadzaam te stoppen, als dat verantwoord is. Overleg tussen arts en apotheker is hier te overwegen. Ook kan een verwijzing naar een ter zake deskundige worden overwogen, bijvoorbeeld een klinisch farmacoloog of dermatoloog/allergoloog.

Enkele overwegingen bij het te voeren beleid:

- Bij een type A bijwerking is het te overwegen de medicatie te stoppen of de dosis aan te passen.
- Bij een type B bijwerking is stoppen aan te bevelen, vooral als er sprake is van een ernstige bijwerking.

De kans op herhaling wordt bepaald door:

- **Het mechanisme van de bijwerking**
Bij een allergische bijwerking is de kans op herhaling groot en dient het geneesmiddel niet meer te worden voorgeschreven, tenzij onder strikte voorwaarden.
- **Kruisreactiviteit**
Een geneesmiddel uit dezelfde farmacologische groep heeft mogelijk een grotere kans op dezelfde bijwerking dan een middel uit een andere groep.
- **Individuele factoren**
Onderliggend ziektebeeld en genetische factoren kunnen invloed hebben op het ontstaan van een bijwerking.

Het belang van farmacogenetische factoren

Genetische factoren spelen soms een belangrijke rol bij het ontstaan van bijwerkingen. Zo worden verschillende geneesmiddelen gemetaboliseerd door het cytochroom P450 enzym-systeem, dat onder meer in de lever aanwezig is. Een aantal patiënten heeft een aangeboren verminderde of juist verhoogde werkzaamheid van dit enzymesysteem waardoor geneesmiddelen vertraagd, dan wel versneld omgezet worden.

Afhankelijk van het feit of de stof zelf of één van zijn metabolieten farmacologisch actief is, kan dit aanleiding geven tot een verhoogde kans op het optreden van bijwerkingen. Zo worden verschillende psychofarmaca omgezet door het cytochroom 2D6. Bij een verminderde werkzaamheid van dit enzym zal bijvoorbeeld de afbraak van sommige antidepressiva verminderd zijn, waardoor er hogere bloedspiegels komen met meer kans op bijwerkingen.

5.

Wie informeer ik?

Behalve dat de bijwerking goed moet worden vastgelegd in het medisch dossier, moet er meer gebeuren. Een goede communicatie over bijwerkingen verdient de nodige aandacht. Dit geldt uiteraard zowel in de huisartsenpraktijk als in het ziekenhuis.

Patiënt

Het is essentieel uw patiënt juist te informeren; dit is wellicht de beste preventie. Geef duidelijk aan of het geneesmiddel relatief of absoluut gecontraïndiceerd is.

Huisarts

Ook als er gebruik gemaakt wordt van een elektronisch dossier, zoals het elektronisch patiëntendossier (EPD), is het belangrijk de huisarts expliciet in de ontslagbrief te informeren over een bijwerking. De huisarts dient de informatie op de juiste manier vast te leggen in het patiëntendossier.

Apotheek

In Nederland hebben de meeste patiënten een eigen apotheek. Door de apotheker te informeren, kan gezorgd worden dat de informatie over de bijwerking in het apotheek-automatiseringssysteem opgenomen wordt, zodat er op bewaakt kan worden. Als de bijwerking in het ziekenhuis optreedt, dient ook de ziekenhuis-apotheek geïnformeerd te worden.

Andere behandelaars

Het spreekt vanzelf dat een arts andere behandelaars moet informeren. Zo dient de huisarts behandelend specialisten te informeren als er sprake is van een bijwerking. Dit zal in toenemende mate via het EPD kunnen.

Lareb

Het is belangrijk bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb te melden. Zie hiervoor de handleiding in dit boekje.

Bijwerkingen vastleggen in het medisch dossier

Bijwerkingen dienen te worden vastgelegd in het medisch dossier. Het is belangrijk dat dit op de juiste plaats gebeurt, zodat volgende behandelaars deze informatie gemakkelijk kunnen vinden. Uit onderzoek blijkt dat te vaak een geneesmiddel wordt voorgeschreven, waarvoor eerder een overgevoeligheid is gebleken.

Noteer in ieder geval het volgende:

- De *aard* van de opgetreden bijwerking en eventuele aanvullende factoren die een rol kunnen hebben gespeeld.
- De *tijd* tussen inname van het geneesmiddel en het optreden van de klachten.
- Het *beloop* van de bijwerking. Wat gebeurde er toen het geneesmiddel gestaakt of de dosis verlaagd werd?
- Het feit of uw patiënt deze reactie *eerder heeft gehad* bij dit of andere geneesmiddelen.
- *Resultaten* van eventueel aanvullend diagnostisch onderzoek.
- De *behandeling* van de klacht.

Bijlage

Handleiding melden bijwerkingen

- A. Waarom?
Bijwerkingen melden bij Lareb
- B. Wat?
Welke bijwerkingen moet u bij Lareb melden?
- C. Hoe?
Melden is makkelijk!

Bijwerkingen melden bij Lareb

A. Waarom?

Melden is onderdeel van uw professioneel handelen en hoort bij een goede praktijkuitoefening. Het delen van kennis en ervaring ten bate van patiënten is vanouds kenmerkend voor een goede medische en farmaceutische beroepsuitoefening.

Als u nooit meldingen doorgeeft aan Lareb, is er mogelijk sprake van een blinde vlek: geeft u bijwerkingen niet door – of herkent u ze niet?

Meldingen zijn een kwaliteitsindicator voor uw ziekenhuis, apotheek of praktijk. Lareb informeert ziekenhuizen jaarlijks over het aantal meldingen.

Melden moet soms

De Geneesmiddelenwet verplicht artsen en apothekers om ernstige bijwerkingen bij Lareb te melden. Dit onderstreept het belang dat de maatschappij aan het melden hecht.

Maar vooral:

Zonder meldingen uit de praktijk komt er geen nieuwe kennis beschikbaar over de veiligheid van geneesmiddelen in de praktijk. Patiënten kunnen hierdoor onnodig risico's lopen.

Internationale uitwisseling

Bijna 100 landen doen mee in het *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Dit programma is begonnen na het thalidomide (Softenon®) drama. Nederland participeert vanaf het begin in 1968.

Wereldwijd worden alle bijwerkingen doorgegeven aan het WHO Uppsala Monitoring Centre, dat een database van ruim vier miljoen bijwerkingen beheert. Door ervaringen wereldwijd uit te wisselen, kan sneller een vermoeden van een bijwerking bevestigd worden.

In Europa onderhoudt het Europees Geneesmiddelen Agentschap EMEA te Londen de Eudravigilance database.

Internationale samenwerking in Europees en wereldwijd verband verhoogt het vertrouwen in geneesmiddelen en bevordert een veilig gebruik ervan.

Welke bijwerkingen moet u bij Lareb melden?



Bron: MHRA, www.mhra.gov.uk

www.lareb.nl

De website van Lareb is bijzonder informatief voor beroepsbeoefenaren. U vindt er veel informatie over bijwerkingen:

- alle in Nederland gemelde bijwerkingen, waarbij u kunt zoeken op geneesmiddel of op bijwerking
- recente literatuur over bijwerkingen
- nieuwe informatie over bijwerkingen en berichten van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, het Europees Geneesmiddelen Agentschap EMEA en de FDA
- Lareb nieuwsbrieven
- kosteloos geaccrediteerde e-learning over bijwerkingen voor huisartsen en verpleeghuisartsen
- veel interessante links

B. Wat?

Bijwerkingen bij nieuwe geneesmiddelen

Dit geldt voor alle bijwerkingen gedurende de eerste twee jaar dat een geneesmiddel is toegelaten.

Ernstige bijwerkingen

Dit zijn de bijwerkingen die leiden tot ziekenhuisopname of verlenging hiervan, aangeboren afwijkingen, blijvende arbeidsongeschiktheid of invaliditeit en natuurlijk: levensbedreigende situaties of overlijden.

Onbekende bijwerkingen

Dit zijn bijwerkingen die niet in het Farmacotherapeutisch Kompas of de bijsluiter staan.

Bijwerkingen bij kinderen

Hier worden veel geneesmiddelen off-label gebruikt en alle ervaringen dienen te worden gedeeld om zo meer kennis te verzamelen.

Alles wat u van belang acht!

Als u een bijwerking de moeite van het melden waard vindt, vindt Lareb dat ook. Denk ook aan vaccins, homeopathica en kruidengeneesmiddelen.

De causaliteit hoeft niet bewezen te zijn – bij twijfel wèl melden!

Melden is makkelijk!

C. Hoe?

Melden kan snel en gemakkelijk via www.lareb.nl.

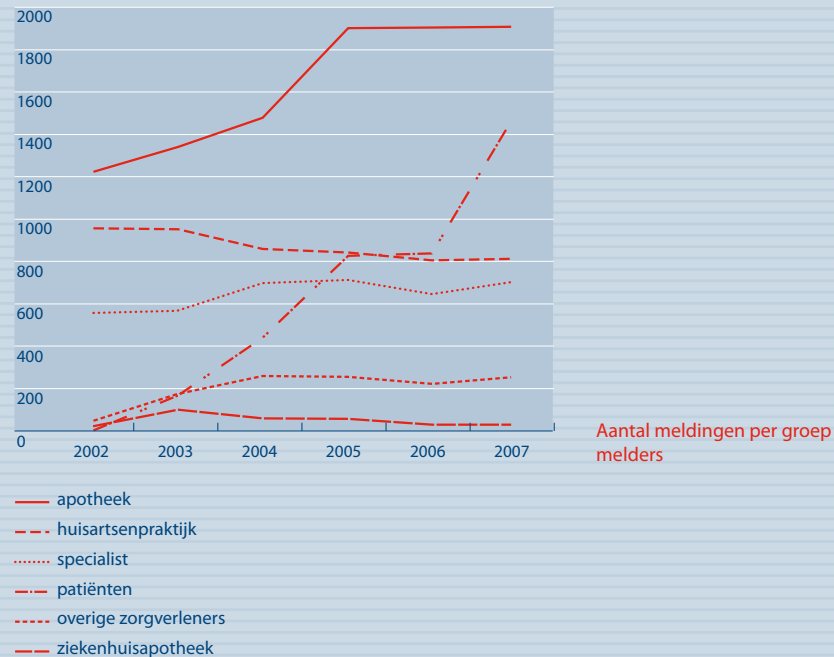
U kunt ook rechtstreeks melden vanuit het elektronisch Farmacotherapeutisch Kompas.

Sommige automatiseringssystemen van huisartsen, apothekers en ziekenhuizen hebben een meldmodule ingebouwd om het nog makkelijker te maken. Lareb ondersteunt graag als dit nog niet het geval is. Meer informatie op www.lareb.nl.

Melden op papier kan ook. Het formulier vindt u achter in het Farmacotherapeutisch Kompas en het wordt regelmatig meegezonden met het Geneesmiddelenbulletin.

Tenslotte is het voor sommige medisch specialisten makkelijk om te melden door kosteloos een geanonimiseerde kopie van de ontslagbrief te sturen naar:
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Antwoordnummer 10670
5200 WB 's-Hertogenbosch

Ziekenhuizen blijven achter



Het aantal meldingen uit ziekenhuizen bleef de afgelopen jaren achter bij het aantal dat door huisartsen en apothekers werd gedaan. Er is daarom in ziekenhuizen structurele aandacht nodig voor het voorkomen en melden van bijwerkingen

Algoritme van Naranjo

Dit algoritme is een hulpmiddel voor het bepalen van het oorzakelijk verband tussen het gebruik van een geneesmiddel en een mogelijke bijwerking. Door de scores van de verschillende vragen bij elkaar op te tellen, berekent u een somscore. Het is niet noodzakelijk deze score te berekenen alvorens te melden.

	Ja	Nee	Onbekend
Is deze reactie bekend bij dit geneesmiddel?	1	0	0
Trad het beeld op nadat het geneesmiddel gestart werd?	2	-1	0
Verminderde de mogelijke bijwerking toen het middel gestaakt werd of een specifieke antagonist toegediend werd?	1	0	0
Trad de mogelijke bijwerking opnieuw op toen het geneesmiddel opnieuw werd toegediend? (rechallenge)	2	-1	0
Waren er andere oorzaken voor de opgetreden klinische verschijnselen?	-1	2	0
Trad de reactie opnieuw op tijdens het gebruik van een placebo?	-1	1	0
Was de plasmaspiegel dermate hoog dat een toxisch effect te verwachten was?	1	0	0
Nam de ernst van de reactie toe bij dosisverhoging en af bij dosisvermindering?	1	0	0
Had de patiënt een soortgelijke reactie op hetzelfde of een gerelateerd middel tijdens een eerdere blootstelling?	1	0	0
Is de mogelijke bijwerking medisch bevestigd?	1	0	0

Beoordeling:

≥ 9 zeker

5 – 8 waarschijnlijk

1 – 4 mogelijk

≤ 0 onwaarschijnlijk

www.lareb.nl

Colofon

Omgaan met bijwerkingen.

Uitgave: Nederlands Bijwerkingen
Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch,
2009.

Oplage: 40.000.

Vormgeving: Beekhuis & Holthuis,
Asten.

Druk: Strijbos Graphic Group.
ISBN/EAN: 978-90-813825-1-9

KNMG

VWS

KNMP

NP

VWS

CBG

NPCF

KNMP

KNMG

IGZ

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Goudsbloemvallei 7
5237 MH 's-Hertogenbosch

T. 073 - 64 69 700
info@lareb.nl
www.lareb.nl

Lareb

*Nederlands Bijwerkingen Centrum
Netherlands Pharmacovigilance Centre*

HARM onderzoek

In 2006 werd het eindrapport van het HARM (Hospital Admission Related to Medication) onderzoek gepubliceerd. Dit prospectieve, nested case-control onderzoek, werd in Nederland uitgevoerd in 21 verschillende ziekenhuizen. Een van de doelstellingen van dit onderzoek was het in kaart brengen van geneesmiddel gerelateerde opnames in Nederlandse ziekenhuizen. Gedurende een periode van 40 dagen werden alle acute opnames van patiënten boven de 18 jaar gescreend, met uitzondering van die van psychiatrische patiënten en opnames samenhangend met een bevalling. Het aandeel van geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames bedroeg 2,4% van alle ziekenhuisopnames en 5,6% van de acute opnames. Van deze opnames werd 46% als potentieel vermijdbaar beoordeeld. Het vaakst was er sprake van gastro-intestinale bloedingen, cardiovasculaire problemen, respiratoire aandoeningen, andere gastro-intestinale klachten en ontregeling van diabetes mellitus. De geneesmiddelen die de meeste problemen veroorzaakte waren trombocytenaggregatiemmers, coumarines, NSAIDs, psycholeptica, antidiabetica en corticosteroiden. Patiënten boven de 65 jaar hadden een tweemaal zo hoge frequentie van geneesmiddel gerelateerde opnames. Daarnaast werden therapieontrouw, verminderde cognitie, verminderde nierfunctie, het niet zelfstandig wonen, meerdere aandoeningen in de medische voorgeschiedenis en polyfarmacie geïdentificeerd als de belangrijkste onafhankelijke risicofactoren. Uitgaande van het genoemde percentage vermijdbare opnames van 46% betekend dit dat in Nederland 41.000 opnames per jaar mogelijk voorkomen kunnen worden.

- van den Bemt PMLA, Egberts ACG. Eindrapport HARM onderzoek 2006 www.knmp.nl
- Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoker LJ, van den Bemt PMLA. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. Arch Intern Med 2008 September 22;168(17):1890-6.

(terug)

Bijwerkingen in de differentiaal diagnose

Bijwerkingen nemen in de differentiaaldiagnose een belangrijke plaats in. Het lichaam reageert slechts door middel van een beperkt aantal reacties op verschillende fysische, chemisch, biologische of psychologische prikkels. Eén en hetzelfde (histopathologisch) beeld kan daarom veroorzaakt worden door verschillende geneesmiddelen of andere oorzaken van ziekten. Maagklachten kunnen bijvoorbeeld zowel veroorzaakt worden door het gebruik van NSAIDs als door een gastroenteritis; een eczemateuze reactie zowel door fysische prikkels als ten gevolge van een type IV reactie tijdens het gebruik van geneesmiddelen. Slechts een beperkt aantal beelden is kenmerkend voor het optreden van een bijwerking. Voorbeelden hiervan is het optreden van een 'fixed eruption' tijdens het gebruik van een aantal geneesmiddelen. Ook kenmerkend is het optreden van specifieke retina-afwijking (Bull's eye) tijdens het gebruik van chloroquine, of de leisteenachtige verkleuring van de acra en aangezicht bij het gebruik van amiodaron. In een aantal gevallen hoeft aanvullend onderzoek dan ook niet altijd nodig te zijn voor het stellen van de diagnose. Dit is bijvoorbeeld het geval indien er sprake is van extra- of intracellulaire depositie van het verdachte geneesmiddel zelf of een van zijn metabolieten. Ook indien er sprake is van een specifieke anatomische lokalisatie (bv bij injecties) of specifiek patroon.

- JK Aronson, M Hauben, Anecdotes that provide definitive evidence. BMJ 2006;333:1267-1269 .

(terug)

Type A en type B bijwerkingen

In grote lijnen worden twee typen bijwerkingen onderscheiden: geneesmiddel- en patiëntgebonden bijwerkingen. Geneesmiddelgebonden bijwerkingen worden ook wel type-A-bijwerkingen genoemd, waarbij de A staat voor 'accentuated', omdat dit type bijwerkingen een versterkte vorm is van de werking. Kenmerkend is dat het hier gaat om de farmacologische effecten van het middel. Een voorbeeld is digoxine, waarbij een vertraagd hartritme kan optreden. Dit is enerzijds het doel van de behandeling, maar als het ritme te langzaam wordt, spreken we van een bijwerking. Type A-bijwerkingen zijn dosisafhankelijk: hoe hoger de dosis, hoe groter de kans op het optreden hiervan. Dit type bijwerking komt frequent voor en maakt ongeveer 75% van alle bijwerkingen uit. Doordat ze zo vaak voorkomen, worden ze meestal al opgemerkt in klinische trials die in het kader van de registratie van het geneesmiddel uitgevoerd worden.

Een tweede type betreft de patiëntgebonden bijwerkingen. Deze worden ook wel type-B-bijwerkingen genoemd, waarbij de B staat voor 'bizar', wat het grillige en onvoorspelbare karakter weergeeft. Het zijn de individuele eigenschappen van de patiënt die bepalen of de bijwerking al dan niet optreedt. In het verleden werd dit type bijwerking ook wel 'idiosyncratische reactie' genoemd. Ze ontstaan plotseling, soms al bij lage doseringen en kennen vaak een ernstig beloop. Hierdoor worden ze in de regel wel herkend maar kunnen ze soms toch fataal zijn. Door hun zeldzame karakter worden ze vaak niet opgemerkt in de klinische trials, maar komen ze pas aan het licht wanneer grote groepen mensen het geneesmiddel gaan gebruiken. Vaak hebben type-B-bijwerkingen een allergische of immunologische oorzaak. Voorbeelden zijn anafylactische reacties en andere IgE-gemedieerde beelden, zoals urticaria.

Naast de type-A- en -B-bijwerkingen worden nog twee types onderscheiden. Deze typen komen veel minder vaak voor. Onder de type C bijwerkingen (chronic) worden rebound fenomenen en lange termijn effecten gerekend en tolerantie voor geneesmiddelen. Type D ('delayed') ten slotte zijn bijwerkingen met een zeer lange latentietijd. Voorbeelden zijn carcinogene effecten en effecten op de voortplanting. Juist door hun lange latentietijd zijn type-D-bijwerkingen soms zeer moeilijk te ontdekken.

- Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf.* 200; 22(6):415-423.
- Stephens MDB. Introduction. In: *Stephens' Detection of Adverse Drug Reactions*. Talbot J, Waller P (eds.). 5th ed. 2004 Wiley & Sons Chichester. ISBN: 0 470 84552.
- Pirmohamed M, Kevin Park B. Chapter 8. Mechanisms of Adverse Drug Reactions. In: *Pharmacovigilance* 2nd ed. 2007. Mann, R Andrews E. Wiley & Sons Chichester. ISBN: 978 0 470 01803 3.

(terug)

Causaliteitsbeoordeling

Er zijn in de loop van de tijd verschillende methoden gepubliceerd voor het beoordelen van het oorzakelijk verband tussen het gebruik van een geneesmiddel en het optreden van een mogelijke bijwerking. Deze methoden kunnen onderverdeeld worden in expertsystemen, algoritmen en rekenkundige methodes.

De expertsystemen maken vooral gebruik van de kennis en ervaring van de beoordelaar. Deze geeft een oordeel over een mogelijk verband tussen geneesmiddel en bijwerking waarbij alle beschikbare gegevens meegenomen worden in het oordeel. De intra- en interbeoordelaars-variabiliteit is echter veelal groot.

Daarnaast wordt gebruik gemaakt van verschillende causaliteitsalgoritmen. Aan de hand van een flow-schema met een aantal vragen over de kenmerken en omstandigheden waaronder de bijwerking optrad komt men tot een uiteindelijk oordeel over de mate van causaal verband. Bij het merendeel van de causaliteitsalgoritmen worden vergelijkbare vragen gesteld over bijvoorbeeld de tijdsrelatie, mogelijke andere verklaringen voor de klinische verschijnselen, beloop na staken en eventueel herstart van het geneesmiddel. Er is echter geen 'gouden standaard' en de gestructureerde vragen geven minder ruimte aan het klinisch oordeel van de beoordelaar. Een veel gebruikt algoritme is het algoritme van Naranjo, wat u ook in dit praktijkadvies aantreft.

Bij de rekenkundige benaderingen tot slotte, wordt de mate van waarschijnlijkheid van het optreden van een bijwerking in de vorm van een kans weergegeven. Bij de Bayesiaanse benaderingen wordt aan de hand van een aantal vragen wordt bij een bepaalde a priori- kans een posterior-kans berekend aan de hand van likelihoodratios voor verschillende items zoals het moment van optreden van de mogelijke bijwerking, de- en rechallenges.

De genoemde benaderingen hebben ieder hun voor- en nadelen.

De reproduceerbaarheid van de verschillende methoden is echter beperkt, maar deze kunnen een goed hulpmiddel zijn om een eerste indruk te krijgen over het mogelijke oorzakelijke verband.

- Agbabiaka, TB et al. Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Safety*. 31(1):21-37, 2008.
- Naranjo, CA; Busto, U; Sellers, EM; Sandor, P; Ruiz, I; Roberts, EA; Janecek, E; Domecq, C; Greenblatt, DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-245.

(terug)

Kruisreactiviteit

Kruisovergevoeligheid kan ontstaan op basis van een gelijkende structuur van het geneesmiddel of op basis van een gelijkend mechanisme. Kruisreactiviteit tussen sulfonamide-antibiotica en sulfonamide niet-antibiotica is in de literatuur onderwerp van discussie. Het blijkt dat patiënten met een overgevoeligheid voor sulfonamide-antibiotica een groter risico hebben op het ontwikkelen van overgevoeligheidsreacties na gebruik van sulfonamide-bevattende niet-antibiotica. De vraag is echter of dit het gevolg is van de chemische verwantschap tussen beide groepen of dat dit het gevolg is van een verhoogde gevoeligheid van de patiënt. Theoretisch gezien zou de kruisreactiviteit tussen sulfonamide-antibiotica en sulfonamide niet-antibiotica gering moeten zijn. Afhankelijk van de ernst van een mogelijke overgevoeligheidsreactie is toch terughoudendheid geboden bij het voorschrijven van sulfonamide niet-antibiotica bij patiënten met een eerdere ernstige overgevoeligheidsreactie op een sulfonamide-antibioticum. Maar de harde contra-indicatie die in veel bijsluiters van sulfonamide niet-antibiotica staat is waarschijnlijk in de meeste gevallen te stellig.

Een andere vorm van kruisallergie die terug te voeren is op de structuur van de geneesmiddelen zijn de overgevoeligheidsreacties die bij de anti-epileptica beschreven zijn. Bij fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, de zogenaamde aromatische anticonvulsiva, komen relatief vaak ernstige huidandoeningen voor.

Een voorbeeld van overgevoeligheid op basis van het mechanisme is de kruisovergevoeligheid bij NSAIDs. Het merendeel van de patiënten die een anafylactische reactie hebben op een NSAID zijn kruisovergevoelig voor meerdere NSAIDs. Deze overgevoeligheid hangt mogelijk samen met de mate van COX-1 inhibitie. De meeste, maar niet alle, patiënten verdragen wel paracetamol. Ook de selectieve COX-2 remmers kunnen voor deze groep een alternatief zijn. Er zijn echter ook case reports van anafylactische reacties op selectieve COX-2 remmers.

- Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(S):548-59.
- Handoko KB, et al. Hypersensitivity reactions due to antiepileptic drugs: A chemical structure based association? *Drug Saf* 2007; 30(10):925.
- Overgevoeligheid voor sulfonamiden.
http://www.lareb.nl/documents/mt_sulfonamiden.pdf

(terug)

Communicatie over bijwerkingen

Een goede communicatie over bijwerkingen is belangrijk om eventuele problemen bij het opnieuw voorschrijven van geneesmiddelen voor te zijn. Uit onderzoek is gebleken dat bij het aanvragen van een herhaalrecept door de patiënt huisartsen vaak niet bekend zijn met eventuele doseringswijzigingen of redenen waarom er wijzigingen in de medicatie hebben plaatsgevonden. In een onderzoek van 215 patiëntendossiers van geriatrische afdelingen van twee Nederlandse ziekenhuizen werden 104 mogelijke bijwerkingen gevonden, waarvan 38% als een ernstige bijwerking geclassificeerd werd. Van deze alle bijwerkingen werd slechts 51% vermeld in de ontslagbrief. Van de ernstige bijwerkingen bedroeg dit 62%. In slechts 22% van de gevallen werd informatie over de opgetreden bijwerkingen ook opgenomen in de patiëntgegevens van de huisartsen. In 27% van de gevallen werd het geneesmiddel dat de bijwerking veroorzaakte binnen 6 maanden na ontslag uit het ziekenhuis wederom voorgeschreven.

- van der Linden et al. Represcription After Adverse Drug Reaction in the Elderly: A Descriptive Study. Arch Intern Med. 2006;166:1666-1667.

(terug)

Geneesmiddelenwet

In 2007 is de Geneesmiddelenwet in werking getreden. Deze wet vervangt de Wet op de geneesmiddelenvoorziening (WOG) uit 1963. In artikel 78 van deze wet is opgenomen dat beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg aan de instantie die in opdracht van de overheid tot doel heeft gegevens over vermoedelijke bijwerkingen van geneesmiddelen waarvoor een handelsvergunning is verleend, te verzamelen, te registreren en te analyseren, onmiddellijk elke vermoedelijke bijwerking die leidt tot overlijden, blijvende invaliditeit, ziekenhuisopname of verlenging hiervan of aangeboren afwijking, alsmede elke vermoedelijke overdracht via een geneesmiddel van infecties veroorzakende agentia. Deze verplichting geldt ook voor bij ministeriële regeling aan te wijzen geneesmiddelen, indien een vermoeden bestaat op een bijzonder gezondheidsrisico.

In Nederland is het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb door de overheid aangewezen als meldcentrum. Op haar beurt draagt Lareb er in het kader van hetzelfde wetsartikel zorg voor dat de gegevens geregistreerd en geanalyseerd worden en voor ieder toegankelijk zijn, met inachtneming de regels die gelden voor de bescherming van de persoonlijke levenssfeer. Op de website www.lareb.nl zijn alle door zorgverleners en patiënten gemelde bijwerkingen in te zien. Daarnaast wordt door Lareb iedere drie maanden verslag gedaan van de mogelijke signalen die op basis van de gemelde bijwerkingen opgemerkt worden. Ook deze berichten zijn in te zien op de website van Lareb. U kiest hiervoor het tabblad 'Kenniss' en vervolgens het hoofdstuk 'Signalen Lareb'.

- www.minvws.nl/dossiers/geneesmiddelen/informatie-professionals/geneesmiddelenwet/
- Geneesmiddelenwet: www.wetten.overheid.nl

(terug)

Criteria ernstige bijwerking

Volgens internationale richtlijnen wordt een bijwerking als ernstig beschouwd indien deze aanleiding geeft tot een levensbedreigende aandoening, een blijvende beperking, ziekenhuisopname of een verlenging hiervan, aangeboren afwijkingen of het overlijden van de patiënt. Ook indien medisch ingrijpen noodzakelijk is om een van bovengenoemde situaties te voorkomen, wordt een bijwerking beschouwd als ernstig.

- World Health Organization. Safety of Medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. WHO Geneva 2002. WHO/EDM/QSM/2002.2
- European Commission. Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use – http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol9_en.html

(terug)

Ontslagbrief

De meeste van de onderzochte ontslagbrieven bevatten nu al de minimale gegevens die nodig zijn om een melding te kunnen invoeren. Het is voldoende om zonder verdere inhoudelijke aanpassingen of wijzigingen alleen maar een cc'tje naar Lareb toe te voegen aan ontslagbrieven zoals die nu door specialisten verstuurd worden. Het is echter belangrijk aan een aantal punten extra aandacht te besteden.

- Bijwerking: Geef een duidelijke omschrijving van de bijwerking en het beloop hiervan. Zijn er gerichte onderzoeken gedaan na aanleiding van deze bijwerking, vermeld dit dan ook.
- Verdachte geneesmiddel. Wel geneesmiddel is in uw ogen de reden van het ontstaan van de bijwerking?
- Latentietijd: Wat is de tijd tussen de start van het gebruik van het middel en het optreden van de klachten?
- Andere factoren: Zijn er andere factoren die dit beeld zouden kunnen verklaren?

(terug)