



Voorwoord

U ontvangt het Jaarbericht 2004 wat later dan u van ons gewend bent. Dit moet u als een goed teken zien: we zijn zo druk met ons werk binnen Lareb, dat we aan het maken van het jaarverslag bijna niet toekomen.

Ook het feit dat er onlangs het *Beleidsplan 2005-2009* uitkwam speelt een rol.

In dit jaarbericht vindt u de gegevens over 2004, maar in de tekst zijn ontwikkelingen die zich in het eerste kwartaal van 2005 voordeden ook meegenomen, zodat er van een actuele stand van zaken sprake is.

In 2004 hebben zich bij Lareb belangrijke ontwikkelingen voorgedaan. Na consultatie van de Wetenschappelijke Adviesraad is besloten tot een hoge mate van transparantie over de bij Lareb bekende informatie, zowel meldingen als analyses daarvan. Dit blijkt vooral op de website (www.lareb.nl), die inmiddels geheel vernieuwd is.

Een tweede belangrijke ontwikkeling is positie van de gebruiker van geneesmiddelen bij Lareb. Patiënten staan nu centraal; het gaat om hen. Dit blijkt uit de bijdrage die meldingen van patiënten

inmiddels leveren aan het werk van Lareb, maar ook uit de uitbreiding van het aantal bestuursleden uit de kring van patiëntenorganisaties.

Meer dan ooit, laat Lareb zich aan de buitenwereld zien.

We hopen dat dit jaarbericht bijdraagt aan een goed begrip voor het belangrijke werk dat door allen die bij Lareb betrokken zijn, wordt gedaan.

J.F.M. Bergen,
huisarts.
voorzitter

Dr. A.C. van Grootheest,
arts.
directeur

Foreword

You hereby receive our annual report for 2004, a little later than usual. However, this must be seen as a good sign, that we are kept so busy with our work that we hardly have time to write the annual report. The recent launch of our policy plan for 2005-2009 has also played a role in the delay.

In this report you will find all the data from 2004. To give you a current view of the activities within Lareb, data from the 1st quarter of 2005 are also presented.

2004 has been an important year in the further development of Lareb. After consultation with the Scientific Advisory Board it was decided that Lareb should go transparent with the information that it has gathered throughout the years, about ADR reports as well as the analysis made.

This new openness can best be seen at our new website www.lareb.nl, which has undergone a total reconstruction.

Another important development this year has been the strengthening of the patient's position. The patient is now in focus. Patients deliver a substantial contribution to the number of reports received by Lareb yearly and representatives from patient organizations have gained more influence in the Lareb board.

This year, more than ever, Lareb has shown itself to the outside world. It is our hope that this annual report will contribute to an understanding of the important work that all the people, who work or are involved with Lareb, do.

Inhoud Jaarbericht 2004

| | |
|--|----|
| Voorwoord / foreword | 2 |
| Inleiding | 5 |
| De zoektocht naar veiligheid | 5 |
| 2004: transparantie en zichtbaarheid als beleid | 7 |
| Op zoek naar alarmsignalen | 9 |
| Meldingen in 2004 | 12 |
| Veiligheid zonder grenzen | 12 |
| Wetenschappelijk verantwoord | 14 |
| Lareb is van de melders | 16 |
| Kwaliteit | 18 |
| Wie doet al dat werk? | 20 |
| Samenwerken – ook in de toekomst | 21 |
| De beleidsvisie samengevat | 23 |
| Bijlage 1: de mensen van Lareb (medewerkers, bestuur, wetenschappelijke adviesraad) | 25 |
| Bijlage 2: lijst van berichten aan het CBG in 2004 | 27 |
| Bijlage 3: lijst van publicaties | 28 |
| Bijlage 4: adresgegevens Lareb | 31 |
| English summary | 32 |

Inleiding

Geschiedenis Lareb

In 1991 is de Stichting Lareb opgericht als overkoepeling van regionale initiatieven voor het registreren en analyseren van bijwerkingen van geneesmiddelen. De naam Lareb stond dan ook voor ‘*Landelijke Registratie en Evaluatie Bijwerkingen*’. Deze naam wordt echter niet meer gebruikt, alleen het acroniem Lareb. Naar aanleiding van Europese regelgeving is Lareb in 1995 door de overheid aangewezen als landelijk meldcentrum voor vermoede bijwerkingen van geregistreerde geneesmiddelen. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft als taak de geneesmiddelenbewaking in Nederland te coördineren.

Lareb treedt naar buiten op als Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Onder deze naam verricht Lareb de taken die met het CBG zijn overeengekomen. Het gaat hier om het verzamelen van meldingen, het ontwikkelen en het beheren van de Nederlandse database met meldingen van mogelijke bijwerkingen en tenslotte om het analyseren van meldingen van bijwerkingen in Nederland.

Het bestuur van Lareb bestaat uit artsen, apothekers en gebruikers van geneesmid-

delen. Bestuursleden komen uit de kringen van de Landelijke Huisartsen Vereniging, Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering van de Pharmacie, de Orde van Medisch Specialisten, de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers en patiëntenorganisaties.

De zoektocht naar veiligheid

Geneesmiddelen zijn nooit helemaal veilig. Ze beïnvloeden processen in het lichaam, maar doen vaak meer en andere dingen dan hetgeen de voorschrijver bedoelt. Het is van algemeen belang voor de volksgezondheid dat geneesmiddelen zo veilig mogelijk zijn. Het is gebleken, dat het noodzakelijk is geneesmiddelen te monitoren bij het gebruik in de praktijk van alledag. Weliswaar worden geneesmiddelen zorgvuldig beoordeeld vóór goedkeuring door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen of door Europese registratieautoriteiten, maar dit onderzoek heeft beperkingen. Het gaat hierbij altijd om relatief lage aantallen patiënten, die bovendien niet altijd een goede weerspiegeling (kunnen) zijn van de patiënten die het middel later zullen

gebruiken. Zo worden nieuwe middelen niet altijd bij kinderen of ouderen onderzocht en is het onmogelijk de combinatie met alle denkbare andere geneesmiddelen te onderzoeken.

De laatste jaren is een relatief groot aantal geneesmiddelen vanwege bijwerkingen van de markt gehaald, hetzij door registratieautoriteiten, hetzij door de farmaceutische industrie als registratiehouder. In 2004 kreeg vooral het van de markt halen van Vioxx[®] (rofecoxib) aandacht.

Vrijwillig meldsysteem

Sinds 1963 moeten geneesmiddelen door het CBG goedgekeurd worden, voordat ze ‘op de markt’ mogen komen. Ook bestaat er al lang een vrijwillig (‘spontaneous’) meldsysteem, om onbekende en/of ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen bij gebruik in de praktijk snel te kunnen opsporen. Lareb werkt met een dergelijk vrijwillig meldsysteem. Hiermee kunnen alle geneesmiddelen worden bewaakt gedurende de hele periode dat ze op de markt zijn. Wel is het systeem afhankelijk van de bereidheid van artsen, apothekers en gebruikers om vermoedens van een bijwerking te melden.

Signalen

Lareb is voortdurend op zoek naar 'signalen' van mogelijke nog onbekende bijwerkingen

Statines en neuropathie

Statines worden gebruikt ter preventie van coronaire hartziekten en herseninfarcten door remming van de cholesterol synthese. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving twaalf meldingen van neuropathie na langdurig gebruik. In de helft van de gevallen trad herstel op na staken van het geneesmiddel. Na correctie voor leeftijd en gebruik van diabetes medicatie komt neuropathie 3.2 (odds ratio) maal zo vaak voor als bij andere geneesmiddelen. Verschillende hypothesen voor het farmacologische werkingsmechanisme zijn beschreven in de literatuur. Gezien het veelvuldig gebruik van deze middelen is waakzaamheid geboden.

PRIKBORD let op!

Rofecoxib (Vioxx®) en mogelijke cardiale bijwerkingen

Rofecoxib is een cyclo-oxygenase (COx)-2-selectief NSAID dat is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van artrose (Gebu 2000; 34: 71-72). Het middel is sinds april 2000 in Nederland in de handel. De meest voorkomende bijwerkingen van rofecoxib zijn oedeem of vochtretentie, duizeligheid, hypertensie, buikpijn, zuurbranden, pijn in de maagstreek, diaree, misselijkheid, dyspepsie, hoofdpijn en pruritus'. Deze bijwerkingen komen in grote lijnen overeen met die van andere NSAID's. Wel veroorzaakt het middel minder ernstige gastro-intestinale complicaties dan de niet-selectieve NSAID's (zie ook

De meeste maatregelen die de overheid neemt om de risico's van geneesmiddelen te beperken (waarschuwingen en soms ook het intrekken van de handelsvergunning), zijn gebaseerd op informatie uit deze meldsystemen, al dan niet aangevuld met nader onderzoek. Meldingen zijn hoogst relevant, omdat gebruik gemaakt wordt van de kennis en ervaring van artsen, apothekers en gebruikers.

*Het verhaal van Vioxx®
Rofecoxib (merknaam Vioxx®) is in 1999 toegelaten als geneesmiddel. In 2000 kreeg Lareb een aantal signalen dat er mogelijk problemen waren met rofecoxib. Lareb kreeg in korte tijd meer dan 60 meldingen van bijwerkingen, waarbij vijf overlijdens. Een analyse van de meldingen leerde dat er mogelijk sprake kon zijn van een verhoogd risico van hart-vaatproblemen bij het gebruik van rofecoxib. Hier is eind 2000 het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen over geïnformeerd. Ook heeft Lareb eind 2000 op een WHO vergadering van nationale meldcentra verslag gedaan van haar zorgen. Bij een oriënterend epidemiologisch onderzoek in Rotterdam bleken er onvoldoende*

pag. 25-31)'. Tot 1 december 2000 heeft de Stichting Lareb 83 meldingen ontvangen over rofecoxib. Daaronder bevonden zich vijf gevallen van overlijden, één tot acht dagen na de start van het gebruik van rofecoxib. Bij twee van deze patiënten werd alleen een acuut overlijden gemeld, één patiënt overleed mogelijk ten gevolge van een ritmestoornis na een eerder doorgemaakt myocardinfarct, één patiënt ten gevolge van hartfalen en tenslotte was van één patiënt bekend dat hij direct voorafgaand aan het overlijden een myocardinfarct had doorgemaakt. Alle overleden patiënten hadden een relatief hoge leeftijd, variërend van 63 tot 87 jaar en waren cardiaal belast. Door drie van de vijf patiënten werd rofecoxib gebruikt in de maximale dosering van 25 mg/dag. Slechts twee patiënten gebruikten rofecoxib voor de behandeling van artrose.

gebruikers te zijn om tot goed onderbouwde conclusies te komen. In maart 2001 heeft Lareb artsen en apothekers in een artikel in het Geneesmiddelenbulletin geïnformeerd over haar zorgen en geadviseerd goed te letten op indicatie, dosering en het risico van hart-vaatproblemen. Zorg werd geuit over de massale reclame die in medische kring voor rofecoxib werd gemaakt.

In een grote Amerikaanse studie, de zogenaamde VIGOR-studie was ook het risico van hart-vaatproblemen gevonden, maar dit werd gebagatelliseerd met het argument dat het middel waarmee rofecoxib werd vergeleken (naproxen) hiertegen juist beschermd. In 2004 werd rofecoxib door de fabrikant van de markt gehaald omdat bij een nieuwe grote studie naar nieuwe gebruiksmogelijkheden er toch aanwijzingen waren voor een verhoogd risico van met name cva's. Hierop is een enorm internationaal debat begonnen in de wetenschappelijke bladen over de juistheid van de beslissing om het middel volledig van de markt te halen en de risico's van middelen die chemisch veel op rofecoxib lijken.

Patiëntveiligheid

Het thema 'patiëntveiligheid' staat in het middelpunt van de belangstelling. Het is een beleidsthema van het Ministerie van VWS en van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), maar ook van bijvoorbeeld de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers en van ZonMW. Recent kwamen hierover rapporten uit van de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) en IGZ.

Veilige geneesmiddelen zijn onderdeel van het thema patiëntveiligheid: het gaat immers zowel om de veiligheid van het geneesmiddel zelf (hier heeft Lareb mee van doen) als om een veilig gebruik van geneesmiddelen. Lareb heeft ook in 2004 vanuit haar expertise rond bijwerkingen van geneesmiddelen een bijdrage aan het debat over patiëntveiligheid geleverd.

Het gaat om de patiënt

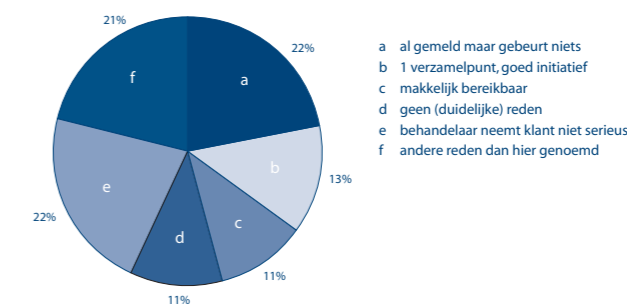
Patiënten zijn in het afgelopen decennium steeds beter geïnformeerd en daardoor kritischer geworden, en stellen hoge eisen aan veiligheid en betrouwbaarheid van geneesmiddelen. Het doel van geneesmiddelenbewaking is het tijdig opsporen van signalen van bijwerkingen, zodat patiënten erop kunnen vertrouwen dat de genees-

middelen die ze gebruiken zo veilig mogelijk zijn. Regelgeving, activiteiten en beslissingen dienen hierop gericht te zijn. Sinds 2003 kunnen ook patiënten bijwerkingen bij Lareb melden. (zie afb. 1). Hier wordt toenemend gebruik van gemaakt. Door een zorgvuldige meldprocedure komen volledige en daardoor goed bruikbare meldingen van gebruikers binnen. Het opsporen van signalen van bijwerkingen is immers niet alleen gebaat bij grote aantallen, maar evenzeer bij goede kwaliteit. Lareb heeft nationaal en internationaal haar opvattingen en ervaringen met het melden door patiënten gepubliceerd en loopt hier internationaal voorop. In het bestuur van Lareb zijn sinds 2004 twee bestuursleden, in plaats van eerder één, uit de kringen van patiëntenorganisaties opgenomen.

2004: transparantie en zichtbaarheid als beleid

Na een uitvoerig debat in de Wetenschappelijke Adviesraad van Lareb is in 2004 een vrij radicale verandering in de oriëntering van Lareb gerealiseerd. Besloten is tot maximale openheid over de

1 Reden voor patiënten om bij Lareb te melden Motives for consumers to report an adr to Lareb



informatie waarover Lareb beschikt, alsmede over de interne processen en de resultaten van de analyses. Een tweede vernieuwing is dat besloten is het accent meer dan voorheen te leggen op de uitkomsten van het werk. Daar waar eerder alle aandacht uitging naar het verkrijgen van goede meldingen, willen we nu meer dan voorheen de resultaten van alle inspanningen laten zien. Daar waar Lareb in het verleden in stilte werkte en voor velen onzichtbaar was, wordt sinds 2004 waar nodig publiek aandacht gevraagd voor de resultaten van het werk van Lareb. Dit alles lukt alleen als er ook een cultuuromslag plaatsvindt bij de medewerkers van Lareb. Hier is dan ook veel aandacht aan besteed in 2004 en dit zal ook het komende jaar de aandacht houden.

Transparantie
Met name de vernieuwing van de website (www.lareb.nl) speelt een belangrijke rol bij het realiseren van openheid bij Lareb. Op deze site is niet alleen zichtbaar welke bijwerkingen Lareb ontving op een geneesmiddel, maar ook is veel informatie beschikbaar over bijwerkingen en alle rapporten en publicaties die verschenen

zijn. De site kent veel interessante links. Deze site is een trendbreuk; eerder bestond de opvatting dat informatie over bijwerkingen verkeerd zou kunnen worden geïnterpreteerd. Overigens zullen Europese maatregelen meer informatie toegankelijk maken in 2005.

Meer en sneller informeren
Door de meldingen die Lareb gedurende lange tijd registreert en de analyse van deze meldingen, is bij Lareb veel kennis verzameld. Lareb stuurt de belangrijkste informatie over dit werk naar het CBG en publiceert om de beroepsgroepen en de wetenschappelijke wereld te informeren. Veel informatie bereikt echter niet, of niet snel genoeg, alle collega's, zowel behandelaars als farmacovigilanten. Lareb zal daarom de aanwezige kennis meer en sneller laten zien. Hiervoor worden de volgende instrumenten gebruikt:

www.lareb.nl
De Lareb-website zal een sleutelrol spelen in de verbetering van de ontsluiting van de gegevens (www.lareb.nl). Op deze website kunnen per geneesmiddel en orgaansys-

teem alle meldingen worden gezien die Lareb ontvangen heeft. Ook zijn alle rapporten in te zien die Lareb op grond van de ontvangen meldingen geschreven heeft. Over veel voorkomende bijwerkingen is standaardinformatie te vinden. Uiteraard kan er via de website worden gemeld, waarbij er verschillende formulieren zijn voor beroepsbeoefenaren (zoals artsen, apothekers en verpleegkundigen) en patiënten. De website is grotendeels ook in het Engels en kan interessant zijn voor andere landen om te zien over welke meldingen en informatie Lareb beschikt.

E-nieuwsbrieven
De snelste vorm van het doelgroepgericht versturen van actuele bijwerkingeninformatie is de berichtgeving via internet. Daarom is een *mailinglist* gemaakt van belangstellenden, die enige malen per jaar een e-nieuwsbrief ontvangt. Hierdoor kan snel belangrijke informatie worden doorgegeven. Hierbij is de digitale mailing 'een aandachtvrager' en is de website het kernmedium voor de verdere informatie.

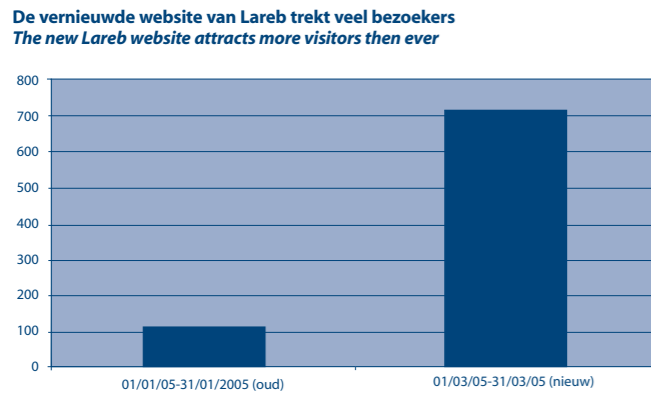
Lareb Krant
Door middel van een Lareb Krant zijn artsen, apothekers en patiëntenorganisaties geïnformeerd over de nieuwe ontwikkelingen bij Lareb en de mogelijkheden die de nieuwe website biedt. Voor de beroepsgroepen geldt de *Lareb Krant* tevens als verslag van de resultaten over 2004; op aanvraag kan ook het formele Jaarbericht 2004 worden aangevraagd.

Bevorderen van meldingen uit ziekenhuizen
Ook in 2004 heeft Lareb prioriteit gegeven aan meldingen uit ziekenhuizen. Dit heeft langzamerhand tot succes geleid: het aantal meldingen van medisch specialisten is in 2004 vrijwel gelijk aan dat van huisartsen. Toch blijft dit aantal meldingen achter bij het voor ziekenhuizen gewenste niveau. Er is recent veel aandacht voor schade door geneesmiddelen in ziekenhuizen. Het melden van bijwerkingen draagt belangrijk bij aan de preventie van deze schade. In 2004 zijn 34 presentaties gegeven, voor het overgrote deel voor medisch specialisten.

Op zoek naar alarmsignalen
In Nederland is Lareb het nationale meldcentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen. Lareb verricht deze taak in nauwe samenhang met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Voorwaarde voor het goed functioneren van een meldsysteem is dat artsen en apothekers in de eerste en tweede lijn observaties van vermoede bijwerkingen ook daadwerkelijk melden. Voor een effectief werkend systeem is zowel de kwantiteit als de kwaliteit van de meldingen van belang. Voor wat betreft de *kwantiteit*: er moeten voldoende meldingen van een bijzondere bijwerking gedaan worden, alvorens wetenschappelijk verantwoorde analyses gemaakt kunnen worden. Het belang van de hoeveelheid meldingen wordt onderstreept in de regelmatige discussies over onderrapportage. Onderrapportage wordt – nogal eens door onvoldoende kennis van het meldsysteem - wel genoemd als een negatief punt van een spontaan meldsysteem. Als onderrapportage voortkomt uit laksheid is het ongewenst en moeten we daar wat aan doen, maar als onderrapportage voortkomt uit professioneel inzicht

draagt het juist bij aan een efficiënte geneesmiddelenbewaking. Het aantal meldingen in Nederland ligt overigens relatief hoog. (zie afbeelding 2) Ook de *kwaliteit* van de melding moet dus van voldoende niveau zijn. Dit geldt zowel de aard van de observatie, als ook voor de mate waarin de melding is gedocumenteerd. In de afgelopen beleidsperioden is gebleken, dat de informatie over het hoe en wat van het doen van meldingen en over welke bijwerkingen het melden waard zijn, heeft geleid tot een toename van het aantal en de kwaliteit van de meldingen. In afbeelding 3, 4 en 5 is aangegeven waar de meldingen vandaan kwamen. In afbeelding 6 is te zien dat het aantal ernstige meldingen toeneemt. Dit is een belangrijk kwaliteitscriterium en is vooral het gevolg van de toename van het aantal meldingen uit ziekenhuizen.

De databank
De Lareb databank omvat inmiddels 50.000 meldingen van bijwerkingen. Deze hoogwaardige databank bevat associaties van geneesmiddelen en bijwerkingen, voorzien van beoordeling, literatuur en andere relevante informatie. Naast een

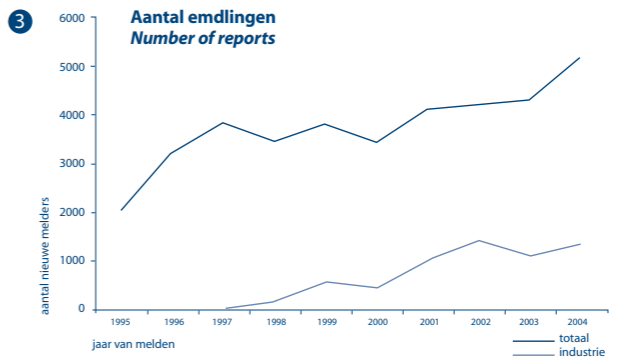


De belangstelling voor de grotendeels Engels-talige website is internationaal
International attention for the Lareb website

| Land | Aantal bekeken pagina's sinds nieuwe website (tot 19/4/2005) | Country | Numer of watched pages since new website (until 19/4/2005) |
|------------------|--|---------------|--|
| België | 7291 | Zwitserland | 263 |
| Frankrijk | 756 | Australië | 184 |
| UK | 671 | Nieuw Zeeland | 152 |
| Verenigde Staten | 613 | Italië | 136 |
| Duitsland | 584 | Mexico | 108 |
| Canada | 303 | Japan | 80 |

2 Aantallen meldingen per meldersgroep in 2004
Number of reports received in 2004

| | |
|--------------------------------|-------------|
| arts niet nader gespecificeerd | 292 |
| apothek | 1541 |
| consument | 417 |
| huisarts | 868 |
| specialist | 683 |
| industrie | 1247 |
| totaal | 5050 |



Signalen

Anafylactische reactie bij gebruik van zwavelhexafluoride
Zwavelhexafluoride (SonoVue[®]) wordt gebruikt als intraveneus contrastmiddel voor echografie. Lareb ontving 3 meldingen van anafylaxie bij patiënten voorafgaand aan echocardiografie. In de bijwerkingen databank van de WHO zijn 10 meldingen van anafylactische reacties opgenomen uit Europa. In andere landen van de Europese gemeenschap zijn nog eens 3 patiënten overleden. De Europese registratieautoriteit heeft daarom maatregelen genomen en voorzorgsmaatregelen geformuleerd om de kans op deze complicaties bij echocardiografie te voorkomen.

analyse op basis van iedere afzonderlijke melding, kunnen ook analyses aan de hand van statistische berekeningen op de databank plaatsvinden. Dit geldt voor zowel de eigen gegevens als voor de wereldwijd bij de WHO gemelde bijwerkingen. Ook kan er een directe relatie worden gelegd met gebruikscijfers (GIP-gegevens) van het College voor Zorgverzekeringen (CvZ). Alle Nederlandse meldingen worden in de Lareb databank opgenomen. Het CBG en IGZ hebben – met in acht neming van de anonimiteit van de melder – directe toegang tot deze databank; het CBG gebruikt deze gegevens onder meer in Europees verband. Het lukte in de verslagperiode om de meldingen elektronisch volgens het zogenaamde E2B format door te sturen naar de Europese bijwerkingendatabank (Eudravigilance), alsmede naar die registratiehouders die deze ook zo konden ontvangen. Het was al eerder mogelijk op deze manier de meldingen door te geven aan het WHO Uppsala Monitoring Centre.

Beoordeling van de meldingen
Alle meldingen worden individueel beoordeeld. Dit proces wordt in hoge mate ondersteund door automatisering. Niet

alleen wordt het proces gestuurd door het software programma *L@reb 2002*, ook is veel informatie direct toegankelijk. In 2004 zijn belangrijke stappen gezet die leiden tot een vroege *triage* van de meldingen. De toename van het aantal meldingen dwingt tot grote efficiency, waarbij meldingen die interessant zijn meer aandacht krijgen. In 2004 is een onderzoek gestart naar de wensen van melders met betrekking tot de terugkoppeling. Ook hier wordt gezocht naar grotere efficiency, waarbij in het oog gehouden wordt, dat juist de feedback van Lareb een belangrijke stimulans tot melden kan zijn.

Signaaldetectie

De kerntaak van Lareb is het vinden van signalen van mogelijke bijwerkingen. Deze signalen zijn vaak aanleiding tot nader onderzoek elders en kunnen, afhankelijk van de sterkte van het signaal en eventueel de resultaten van nader onderzoek, leiden tot maatregelen door de Nederlandse (CBG) of Europese overheid (EMEA). Signaaldetectie gebeurt in eerste instantie door de beoordeling van individuele meldingen door een beoordelaar, en daarna in het multidisciplinaire wetenschappelijk overleg. Daarnaast wordt er

nog gebruik gemaakt van statistische berekeningen op de dataset ('datamining'). Wekelijks wordt gekeken of bepaalde combinaties van bijwerking en geneesmiddel vaker voorkomen in de databank dan op grond van het toeval verwacht mag worden. Dit is een extra bewaking, zodat geen signalen onopgemerkt blijven. Daarnaast vindt ook een vergelijking plaats met de gegevens zoals wereldwijd zijn verzameld in de WHO database. Lareb levert aan deze databank een belangrijke bijdrage. Verwacht mag worden dat op enige termijn ook de Europese databank gebruikt gaat worden voor versterking van signalen en het bewaken van geneesmiddelen waarvoor Nederland een bijzondere verantwoordelijkheid draagt. Lareb medewerkers zijn inmiddels gecertificeerd voor het gebruik van deze databank.

Berichten aan het College

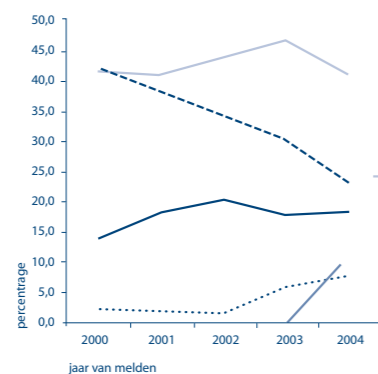
Elk kwartaal ontvangt het CBG een overzicht van de belangrijkste signalen die Lareb heeft gevonden. Dit kwartaalbericht wordt in de vergadering van het College, in aanwezigheid van de directeur van Lareb of diens plaatsvervanger, besproken. Het College kan besluiten tot nader onderzoek of maatregelen. In 2004 zijn 24 berichten in

vier kwartaalberichten naar het College verzonden. Deze zijn opgenomen in bijlage 2 op pagina 27. Lareb is sinds 2004 bij alle plenaire vergaderingen van het College aanwezig. Tussen de kwartaalberichten door informeert Lareb het College zo nodig over signalen die niet kunnen wachten op het kwartaalbericht of over Nederlandse gegevens over signalen die internationaal de aandacht vragen. Desgewenst worden voor het College nadere analyses uitgevoerd. Ook wordt door Lareb de Eudravigilance-database geanalyseerd voor producten waarvoor Nederland in EMEA-verband een bijzondere verantwoordelijkheid draagt.

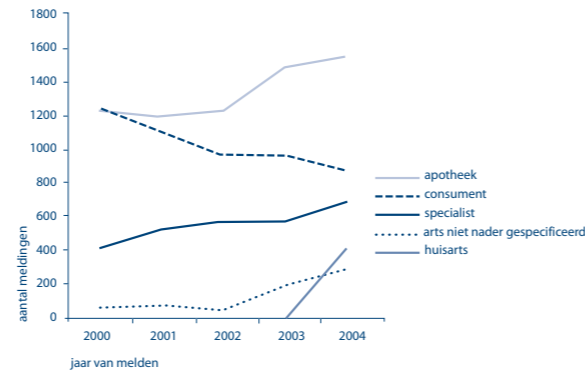
Publicaties

Om twee redenen zijn de Lareb-publicaties belangrijke producten. Op de eerste plaats kan door publicatie van mogelijke signalen, bevestiging of ontkrachting van de bijwerking volgen. Daarom is deze (internationale) wetenschappelijke uitwisseling noodzakelijk voor verdere analyse en beoordeling. Op de tweede plaats: door ook in Nederlandstalige tijdschriften te publiceren krijgen artsen en apothekers inzicht

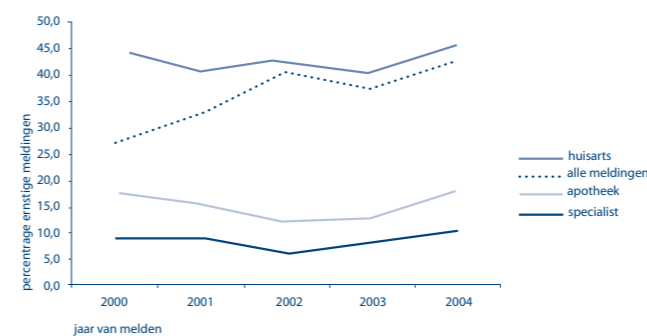
4 Bron van meldingen in percentages
Origin of the reports as percentage



5 Bron van meldingen in absolute aantallen
Origin of the reports



6 Ernstige meldingen/ Percentage of serious reports



in het belang van bijwerkingen en het werk van Lareb. Dit stimuleert het doen van meldingen en draagt zo bij aan een goede geneesmiddelenbewaking. Ook publicaties dragen belangrijk bij aan de acceptatie door artsen en apothekers van Lareb als onafhankelijk wetenschappelijk werkend meldcentrum. In 2004 zijn door Lareb 36 publicaties gedaan, welke in de publicatielijst op pag. 28 zijn opgenomen (bijlage 3).

Meldingen in 2004

2004 is voor Lareb een jaar geweest van verdieping en verbreding. Het aantal meldingen dat verwerkt is was groter dan ooit. In totaal werden bijna 5000 meldingen in de databank opgenomen, voor het grootste deel afkomstig van artsen en apothekers. (zie afbeelding 4 en 5). Nieuw was de belangrijke bijdrage van meldingen afkomstig van gebruikers van geneesmiddelen. (zie afbeelding 7) Er is recent veel aandacht voor schade door geneesmiddelen in ziekenhuizen. Het melden van bijwerkingen draagt belangrijk bij aan de preventie van deze schade. Ook de kwaliteit van de meldingen neemt

voordurend toe: dit geldt niet alleen voor het percentage ernstige meldingen (zie afbeelding 6). De geleidelijke toename van het aantal meldingen van opgetreden bijwerkingen bij kinderen is daarvoor een indicatie. (zie afbeelding 8). Ook is gekeken of een arts en apotheker die bij Lareb gemeld heeft ook eerder heeft gemeld. Dat blijkt vaak het geval, vooral bij apothekers. (zie afbeelding 9). Belangrijk voor Lareb is dat iemand die eenmaal heeft gemeld, vaak nogmaals meldt. (zie afbeelding 10). We beschouwen dit als een indicatie dat de informatie die de melder van Lareb ontvangt gewaardeerd wordt en stimuleert tot vaker melden. Lareb tracht melders zo goed mogelijk te informeren als een melding heeft bijgedragen aan een publicatie of maatregel. In 2004 werd 96% van de ernstige meldingen binnen 15 dagen doorgestuurd naar het CBG en de registratiehouder.

Samenvattend kan worden gezegd dat de positieve lijn van de afgelopen jaren in 2004 versterkt is voortgezet. De publiciteitscampagne die eind 2004 van start ging zal in 2005 ongetwijfeld leiden tot een verdere toename van meldingen.

Nederland behoort hiermee internationaal tot de landen met het hoogste aantal meldingen per miljoen inwoners of per 10.000 artsen. Ook de kwaliteit van de Nederlandse meldingen is hoog, mede door de intensieve interactie tussen Lareb en melders.

Veiligheid zonder grenzen

Geneesmiddelenproductie en -bewaking is een wereldwijde activiteit. Informatie van elders over een mogelijke bijwerking van een geneesmiddel is ook voor Nederland van belang. Internationale uitwisseling van ideeën en stimulering van de verdere ontwikkeling van meld- en analysemethoden, zijn essentieel voor het op peil houden van de kwaliteit van het werk. Daarom investeert Lareb veel in het onderhouden van de internationale (wetenschappelijke) contacten. Dit uit zich onder meer in de wetenschappelijke uitwisseling via publicaties en tijdens congressen en conferenties, maar ook door tal van bilaterale contacten in het dagelijks werk. Moderne communicatiemethoden maken deze internationale uitwisseling steeds gemakkelijker en sneller. In toenemende mate vindt ook de besluitvorming

rond de geneesmiddelenbewaking in internationaal verband plaats.

WHO

Lareb participeert actief in het *WHO International Drug Monitoring Programme* en het *WHO Uppsala Drug Monitoring Centre*. Op de *Annual Meeting* leverde Lareb zowel de rapporteur als voorzitters van sessies. Lareb is deelnemer aan het *Vigimed* systeem dat wereldwijd wordt gebruikt om informatie uit te wisselen tussen meldcentra. De directeur van Lareb participeert in de finale WHO vergadering in Vancouver over de bewaking van de veiligheid van *plantaardige middelen*, wereldwijd een belangrijk thema. Een WHO-rapport over de bewaking van de veiligheid van deze middelen werd hier vastgesteld door deskundigen uit alle delen van de wereld.

EMA

De contacten met EMA worden onderhouden door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Lareb leverde een bijdrage aan de informele bijeenkomst van de *Pharmacovigilance Working Party* die in Scheveningen werd gehouden in het kader van het Nederlandse voorzitterschap van de Europese Unie.

Lareb participeert actief in de ontwikkeling van *Eudravigilance*. Aan deze database van bijwerkingen wordt al een aantal jaren gewerkt. De voortdurende wijzigingen en aanvullende eisen vragen veel in tijd en aandacht, ook van Lareb. Lareb is volledig compatibel met internationale eisen op dit gebied en geeft ernstige bijwerkingen tijdig door aan de Eudravigilance databank. Dr. van Puijenbroek is lid van de *Pharmacovigilance Workinggroup* die methoden ontwikkeld voor het gebruik van de in Eudravigilance verzamelde informatie.

Twinning Letland

Lareb participeert in samenwerking met het CBG en de Duitse BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) in een zogenaamd twinning project van de Europese Unie met Letland. Het gaat er hierbij om regelgeving en organisatie op het gebied van geneesmiddelveiligheid in lijn te brengen met Europese regels. Lareb ondersteunt het verzamelen en beoordelen van meldingen. Dit programma zal in 2005 worden afgesloten.

Ghana

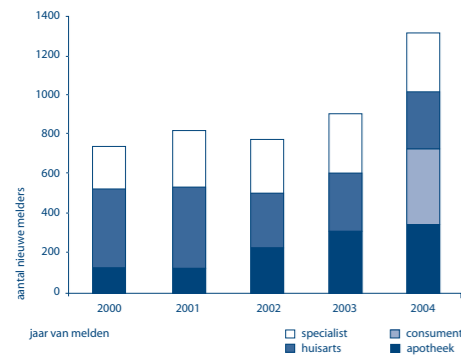
In 2004 brachten Dr. van Grootheest en Dr.

van Puijenbroek een bezoek aan Ghana in het kader van het samenwerkingsverband dat het Nederlandse Ministerie van Ontwikkelingssamenwerking heeft met Ghana op het terrein van verbetering van de kwaliteit van de geneesmiddelenvoorziening in Ghana. Lareb is betrokken bij een onderzoek naar bijwerkingen van een nieuw vaccin in Ghana en bij een nieuw onderzoek naar ernstige huidbijwerkingen die daar veel voorkomen. Deze projecten zijn vooral belangrijk omdat wetenschappelijk onderzoek in ontwikkelingslanden moeilijk is en daarom onvoldoende plaatsvindt. De eerste resultaten werden op de *WHO Annual Meeting* dan ook enthousiast ontvangen.

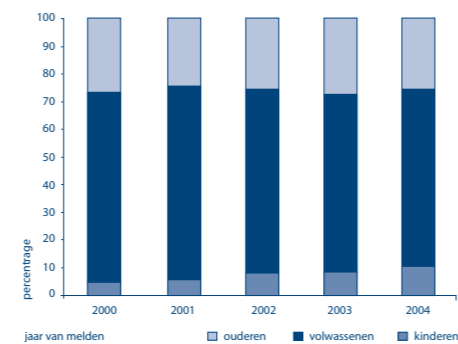
Unilever

Een bijzonder internationaal contact heeft Lareb met Unilever. Met het *Safety and Environmental Assurance Centre* (SEAC, directeur Dr. B. Sangster) is er een samenwerking, waarbij Lareb Unilever ondersteunt in het opzetten van een meldsysteem en analysetools voor bijwerkingen van producten van Unilever. Lareb brengt hier zowel medische kennis als kennis over signaaldetectie en databasebeheer in.

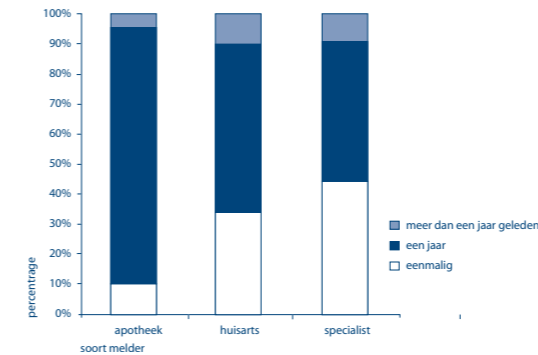
7 Aantal nieuwe melders / New reporters



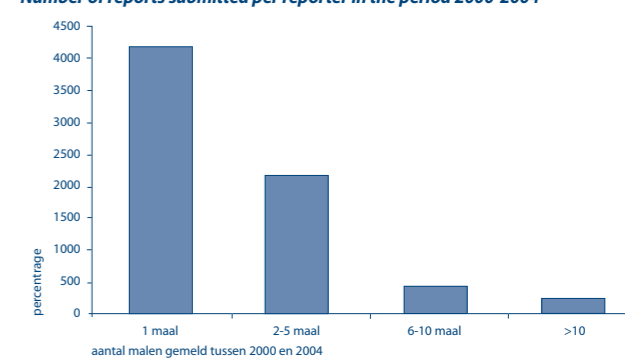
8 Verdeling naar leeftijdsgroep / Age distribution for the submitted reports



9 Eindagsvlieg of blijftje? / Time interval between the two last reports



10 Hoeveel maal meldt iemand? / Number of reports submitted per reporter in the period 2000-2004



Signalen

Clozapine, olanzapine en rhabdomyolyse
Clozapine en olanzapine zijn atypische antipsychotica met inhiberende effecten op dopamine en serotonine receptoren. Lareb ontving 2 meldingen van rhabdomyolyse op clozapine en 1 op olanzapine. Na verblijf op de intensive care unit herstelden alle 3 de patiënten na staken van het geneesmiddel. In de literatuur zijn enkele *case reports* beschreven van hoge creatine kinase activiteit (CK) in het bloed, spierpijn en rhabdomyolyse bij deze atypische antipsychotica. Dat deze middelen CK verhogingen kunnen geven staat vermeld in de productinformatie, echter nieuw is dat het proces van spierafbraak soms resulteert in potentieel levensbedrijgende rhabdomyolyse.

Wetenschappelijk verantwoord

Kenmerkend voor Lareb zijn de contacten met de beroepsgroepen en de wetenschappelijk verantwoorde manier van werken. (zie afbeelding 11). Lareb streeft naar een debat op basis van feiten en wil wetenschappelijk verantwoord werken. Het streven naar objectieve informatie was mede aanleiding tot het zichtbaar maken van alle door Lareb verzamelde informatie via haar website. Maar ook hier blijft het belangrijk deze gegevens op een juiste manier te interpreteren. Meldingen zijn een verzameling van vermoedens die vragen om een deskundige interpretatie. Betrouwbare informatie aan gebruikers van geneesmiddelen draagt bij aan vertrouwen in farmacotherapie.

Inhoudelijke beoordeling

Een belangrijke taak van Lareb is het beoordelen van de relatie tussen een gemelde bijwerking en het geneesmiddel dat 'verdacht' is, de zogenaamde causaliteitsbeoordeling. Anders gezegd: komt de bijwerking wel van het geneesmiddel? Deze beoordeling berust op de individuele beoordeling van alle beschikbare gegevens, in het bijzonder klinische

gegevens, door de beoordelaar. Factoren die hierbij een rol spelen zijn: tijdsrelatie, plausibiliteit van de bijwerking, literatuurgegevens, werkingsmechanisme van het geneesmiddel etc. Daarnaast spelen statistische gegevens een rol, zoals het aantal meldingen in relatie tot het gebruik en statistische informatie over het voorkomen van een bijwerking in de Lareb databank of de databank van de WHO.

Een zorgvuldige beoordelingsprocedure, vastgelegd in een handboek, moet er voor zorgen dat geen signalen worden gemist. Daarmee blijft de deskundigheid en ervaring van de beoordelaars centraal staan bij een goede signaalgeneratie.

Wetenschappelijke Adviesraad

De Wetenschappelijke Adviesraad van Lareb, waarin deskundigen met een verschillende achtergrond zitten hebben, (WAR) ziet toe op de wetenschappelijke kwaliteit van het werk van Lareb. Ook nieuwe ontwikkelingen op het vakgebied van Lareb worden met de WAR besproken, zoals tijdens de afgelopen periode thema's als *patiëntmeldingen* en *transparantie*. Belangrijke signalen, zoals gerapporteerd aan het CBG in de kwartaalberichten, worden eerst besproken in de de WAR. Ook

door Lareb medewerkers gepubliceerde artikelen worden voor commentaar aan de leden van de WAR voorgelegd. De WAR levert op deze manier een belangrijke bijdrage aan de kwaliteit van het werk en levert een waardevol netwerk van contacten op. De samenstelling van de WAR is te vinden in bijlage 1.

Wetenschappelijk onderzoek

Lareb doet vooral in die zin wetenschappelijk onderzoek, dat op wetenschappelijke verantwoorde wijze in publicaties verslag wordt gedaan van de resultaten van het primaire proces. Omdat Lareb voorop loopt in de methodeontwikkeling van het verzamelen en analyseren van bijwerkingen, wordt ook over de proceskant van het werk regelmatig gepubliceerd, bijvoorbeeld over het verwerken van meldingen door patiënten.

Omdat de gegevens die Lareb verzamelt, onderzoekt en beheert voor veel onderzoekers interessant zijn, participeert Lareb in verschillende onderzoeken bij verschillende universiteiten. Zo is in 2004 met de vakgroep Farmacoepidemiologie en Farmacotherapie (hoofd: prof. dr. H.G.M.Leufkens) van de Universiteit

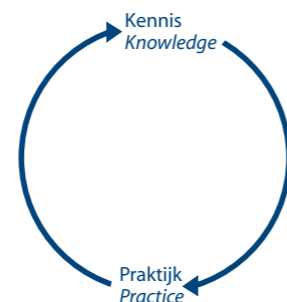
Utrecht samengewerkt in een onderzoek naar farmacogenetische aspecten van bijwerkingen. Dit resulteerde in een bijdrage aan een tweetal hoofdstukken van het proefschrift van Dr. De Bruin over dit onderwerp.

Met de vakgroep Farmacoepidemiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam (hoofd: prof. dr. B.H.Ch. Stricker) wordt samengewerkt in een Europees project over farmacogenetische verklaringen voor bijwerkingen dat moet leiden tot een promotie.

Met prof. L.T.W. de Jong- van den Berg werd samengewerkt bij een internationale publicatie over het belang van melden van bijwerkingen door patiënten. Daarnaast zijn er vele incidentele contacten met wetenschappers van diverse disciplines. Regelmatig lopen studenten bij Lareb een wetenschappelijke stage, meestal studenten farmacie.

In 2004 werd door medewerkers van Lareb bijgedragen aan 36 publicaties. Deze staan vermeld in bijlage 3.

11 Cirkel van kennis en praktijk *The circle of knowledge and practice*



Wetenschappelijke organisaties en conferenties

Academische medewerkers van Lareb worden gestimuleerd om te participeren in de wetenschappelijke wereld rond bijwerkingen van geneesmiddelen, zowel de meer klinische als de meer epidemiologisch kant ervan. Zo wordt regelmatig nascholing gevolgd of een congres bezocht. Een viertal medewerkers van Lareb bezocht de wetenschappelijke conferentie van de *International Society of Pharmacovigilance (ISoP)* in Dublin. Allen droegen inhoudelijk bij aan de conferentie. Dr. van Grootheest is lid van de Executive Board van *ISoP*. Dr. van Puijenbroek is lid van de Editorial Board van het blad *Drug Safety* en is reviewer voor verscheidene tijdschriften. Dr. van Grootheest is lid van de Editorial Board van het blad *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. Drs. W.L. Diemont trad op als reviewer voor *Kidney International* en voor de *Netherlands Journal of Medicine*.

Nederlands Bijwerkingen Fonds
Op initiatief van het bestuur van de Stichting Lareb is in 2003 het Nederlands Bijwerkingen Fonds opgericht. Dit fonds heeft als doelstelling gelden te verzamelen

om meer wetenschappelijk onderzoek en onderwijs rond bijwerkingen van geneesmiddelen mogelijk te maken.

Lareb is van de melders

Lareb is juridisch een stichting, bestuurd door melders: artsen, apothekers en vertegenwoordigers van patiënten. Dit geeft vertrouwen bij melders en de meldingsbeleid in Nederland is internationaal gezien dan ook hoog, hoger dan in enig land waar het melden verplicht is! De samenstelling van het bestuur is te vinden in bijlage 1. Lareb wordt gefinancierd door een jaarlijkse subsidie van het CBG, betaald uit de omslag die registratiehouders moeten betalen voor de registratie van hun geneesmiddelen. In de registratiegeldten zit een component voor geneesmiddelenbewaking.

In de wereld van geneesmiddelveiligheid is veel gaande en media besteden er veel aandacht aan. Dit komt deels door het belang en soms ook de afhankelijkheid van geneesmiddelen, maar ook door de idee dat informatie wordt achtergehouden. Met name de farmaceutische industrie wordt vaak een negatieve rol toebedeeld. In

verschillende landen zijn ook registratieautoriteiten kritisch beoordeeld in de media. Internationaal blijkt er telkens weer belangstelling voor het Nederlandse model: het verzamelen en analyseren van bijwerkingen door een onafhankelijk instituut met een grote betrokkenheid van de melders.

De gang van zaken rond het terugtrekken in 2004 van het veel gebruikte middel Vioxx® heeft er bijvoorbeeld in de USA toe geleid, dat de Senaat gepleit heeft voor een grotere scheiding tussen registratie en bewaking van de veiligheid na registratie. De wijze waarop de geneesmiddelenbewaking in Nederland is georganiseerd lijkt veel op het in de USA gewenste model!

Juist de onafhankelijkheid van andere partijen ziet Lareb als één van haar sterkste punten. Als het over geneesmiddelen gaat, zijn er altijd grote krachten in het spel. Het gaat immers om twee gevoelige zaken: gezondheid en geld. In Europa is het geneesmiddelenbeleid onderdeel van Directoraat Generaal Enterprise. Dit is niet verwonderlijk, gezien de grote economische belangen die een rol spelen, zoals het behoud van een

Europese farmaceutische industrie. Uit onderzoek is gebleken dat werkers in de gezondheidszorg Lareb goed kennen en Lareb daar een goede reputatie heeft. Door alle contacten, mede via bestuur en Wetenschappelijke Adviesraad, heeft Lareb een uitgebreid netwerk in de praktische gezondheidszorg. Met enkele beroepsgroepen zijn intensievere contacten.

Ziekenhuisapothekers

Lareb had in 2004 diverse contacten met de Nederlands Vereniging van Ziekenhuis Apothekers (NVZA), die zich zeer betrokken voelen bij het thema geneesmiddelveiligheid. Dit heeft er toe geleid dat afspraken zijn gemaakt om te komen tot een meer gedetailleerde inzagemogelijkheid van ziekenhuisapothekers in de Lareb gegevens. Ziekenhuisapothekers worden immers geconfronteerd met bijwerkingen van nieuwe en soms bijzondere geneesmiddelen waar moeilijk informatie over te verkrijgen is. Omdat bij Lareb alle Nederlandse meldingen opgeslagen worden is het voor ziekenhuisapothekers aantrekkelijk om van deze informatie gebruik te maken.

Huidartsen

Ook in 2004 participeerde Lareb in *Regiscar*, een Europees project, opgezet door huidartsen, dat als doel heeft een viertal ernstige huidziekten te monitoren. Het gaat hierbij onder meer om het Steven Johnson Syndroom, Toxische Epidermale Necrolyse en Acuut Gegeneraliseerde Exanthemateuze Pustulose, waarvan bekend is dat ze vaak als bijwerking van een geneesmiddel ontstaan. Doel van de betrokkenheid van Lareb is dat wanneer deze beelden zich in Nederland voordoen, ze ook worden opgenomen opgenomen in de Lareb databank en de rol van het gebruikte geneesmiddel nader wordt geanalyseerd. Contactpersoon was Dr. J.N. Bouwes Bavinck van de afdeling dermatologie van het LUMC.

Reumatologen

Met de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is overleg geweest over een grotere betrokkenheid van reumatologen bij het melden van bijwerkingen. Juist op het terrein van de reumatologie zijn de laatste jaren een aantal belangrijke nieuwe geneesmiddelen in het therapeutisch arsenaal opgenomen, die ook de belangstelling van Lareb hebben. In het Tijdschrift

voor Reumatologie wordt regelmatig verslag gedaan van de meldingen die van reumatologen werden ontvangen.

Nederlandse Vereniging Haemofilie Behandelars

Deze vereniging verzamelt zelf onder haar leden kwartaalsgewijs meldingen van bijwerkingen. De samenwerking bestaat uit overdracht van deze meldingen aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en doorgifte van de serious en non-serious bijwerkingen aan de betreffende registratiehouders. Contactpersoon is Dr. M. van der Berg van de van Creveld kliniek van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Nederlandse Federatie Trombosediensten

Meldingen bij Lareb over interacties met coumarinederivaten worden anoniem doorgestuurd naar de Commissie Interacties van de Nederlandse Federatie van Thrombosediensten. Ook ontvangt Lareb van de Federatie meldingen die bij haar zijn gedaan. Lareb neemt op periodieke basis deel aan bespreking van dergelijke interacties.

Bijwerkingen die het vaakst gemeld worden, ingedeeld naar Systeem Organ Class (SOC)
Most reported ADR's by consumers and health professionals arranged per System Organ Class (SOC)

| | <i>Patiëntendatabank</i> | <i>Reguliere databank</i> |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | Aandoeningen zenuwstelsel (18.0%) | Aandoeningen zenuwstelsel (15.5%) |
| 2 | Psychische aandoeningen (15.5%) | Huid en subcutis (14.0%) |
| 3 | Maagdarm klachten (11.8%) | Maagdarm klachten (13.9%) |
| 4 | Algemene aandoeningen (9.9%) | Algemene aandoeningen (11.0%) |
| 5 | Huid en subcutis (9.4%) | Psychische aandoeningen (6.9%) |

Signalen

Anafylactische reacties op de combinatie paracetamol, propyfenazon en caffeine (Saridon®)

Lareb heeft 16 meldingen ontvangen van allergische reacties, waaronder 10 maal anafylactische shock, bij gebruik van het propyfenazon bevattende Saridon®. Op alleen paracetamol zijn 6 allergische reacties gemeld. Dit komt overeen met 80% van de meldingen op paracetamol met propyfenazon en 4% van de meldingen op enkel paracetamol. De meldingen in de WHO bijwerkingen databank laten zien dat anafylactische shock en reacties 13 (odds ratio) maal vaker voorkomen bij propyfenazon bevattende preparaten. Ook in de literatuur zijn aanwijzingen voor dit verhoogde risico bij propyfenazon. Andere in Nederland zonder recept verkrijgbare paracetamol en propyfenazon bevattende pijnstillers zijn Sanalgin®, Hoofdpijnpoeders Daro® en Paradon®.

Waar mogelijk worden melders betrokken bij publicaties van Lareb. Ook is Lareb regelmatig betrokken bij onderzoek, waarbij meldingen van bijwerkingen een rol spelen. Een voorbeeld hiervan is het onderzoek naar bijwerkingen bij patiënten op de afdeling klinische geriatrie van het UMC Utrecht en de communicatie daarover met de verwijzer (dr. P.A.F. Jansen, klinisch geriater en drs. C.M.J. van der Linden, klinisch geriater i.o.).

Kwaliteit

Om de kwaliteit van het primaire proces te bewaken en verder te ontwikkelen is *kwaliteitsmanagement* een belangrijk instrument. De mogelijkheden hiervan hangen uiteraard samen met de aanwezige expertise en een goede interne organisatie. Deze expertise is bij Lareb aanwezig. Voor de interne verankering van de processen is (mede uit kostenoverwegingen) gekozen voor het ontwikkelen van een *kwaliteits-handboek*, waarin de interne afspraken zijn vastgelegd. Dit handboek wordt voortdurend getoetst en onderhouden. Naast het actueel houden van het kwaliteitshandboek, spelen ook automatisering,

nascholing, een open oog hebben voor nieuwe ontwikkelingen en het benutten van samenwerkingsverbanden, een belangrijke rol in het kwaliteitsmanagement. Hieronder wordt aangegeven op welke plaatsen en niveau's kwaliteit binnen Lareb een belangrijk thema is.

Kwaliteit van meldingen

De kwaliteit van de gegevens waar mee gewerkt wordt is cruciaal. Er kan geen goede kwaliteit geleverd worden als de 'grondstof' niet van goede kwaliteit is. Deze ligt gelukkig op een hoog niveau. Dit komt omdat in Nederland goed en zorgvuldig wordt voorgeschreven. Daarnaast speelt ook de apotheker een belangrijke rol: niet alleen vindt daar een goede bewaking van de farmacotherapie plaats, ook houdt de apotheker alle gebruikte medicatie bij, zodat Lareb gemakkelijk kan beschikken over een volledige medicatiehistorie. Dit is in de meeste landen niet het geval! Dit alles leidt er toe dat als, ondanks zorgvuldig voorschrijven en goede bewaking, toch een bijwerking wordt gevonden en gemeld, er een grotere kans is dat het om een interessante observatie gaat. Dit maakt de Lareb database internationaal gezien tot een belangrijke, waar in

WHO-verband veel gebruik van wordt gemaakt. Sinds 2003 ontvangt Lareb ook meldingen van patiënten. In de Wetenschappelijke Adviesraad is daarbij de vraag aan de orde geweest of dit niet zou leiden tot grote aantallen meldingen van mindere kwaliteit, bijvoorbeeld door onvoldoende informatie. Door alleen meldingen te accepteren die op het meldformulier volledig zijn ingevuld (via Internet) wordt dit probleem ondervangen. Het blijkt dat het aantal meldingen niet buitengewoon hoog is en dat de meldingen van goede kwaliteit zijn.

Kwaliteit van het beoordelingsproces

In hoofdstuk 3 is al kort ingegaan op het beoordelingsproces. Belangrijk is uiteraard de deskundigheid van de beoordelaar. De samenwerking tussen artsen en apothekers bij Lareb maakt dat er sprake is van een brede deskundigheid bij de beoordeling. Bijzondere meldingen worden in een breder *wetenschappelijk overleg* besproken. Ernstige meldingen doorlopen een aparte procedure en krijgen zo extra aandacht. Het hele proces, sterk ondersteund door software, is erop gericht om enerzijds efficiënt te werken, anderzijds een

betrouwbare signaalgeneratie te garanderen.

Belangrijke wijzigingen in het proces worden in de Wetenschappelijke Adviesraad besproken.

Kwaliteit van de output

Lareb hecht er sterk aan dat signalen, waarmee ze naar buiten gaat, betrouwbaar zijn, dat wil zeggen goed wetenschappelijk zijn onderbouwd. Belangrijk hiervoor is een zorgvuldige interne procedure, zoals hierboven besproken.

Voor signalen die over een specifiek geneesmiddel gaan, geldt dat de betreffende registratiehouder twee weken de tijd krijgt voor commentaar. Dit commentaar wordt gewogen en indien relevant, meegenomen in het uiteindelijke bericht. Op deze manier wordt gebruik gemaakt van de expertise die bij de farmaceutische industrie aanwezig is, zonder dat van beïnvloeding sprake is.

Lareb kan gebruik maken van een uitgebreid netwerk van deskundigen, zowel binnen als buiten Nederland. Dit betreft uiteraard in de eerste plaats de leden van de Wetenschappelijke Adviesraad, maar er zijn ook – mede door de regionale manier

Geneesmiddelen waarop het vaakst gemeld wordt, ingedeeld naar geneesmiddelklasse volgens het ATC systeem (met referentie WHO)
Most reported ADR's by consumers and health professionals arranged per drug class (ATC)

| | Patiëntendatabank | | Reguliere databank | |
|---|--------------------------|---------|-----------------------------|---------|
| 1 | Psychoanaleptica (N06) | (17.7%) | Psychoanaleptica (N06) | (10.7%) |
| 2 | Geslachtshormonen (G03) | (7.6%) | Vaccins (J07) | (8.7%) |
| 3 | Anti-lipemica (C10) | (7.0%) | Antibiotica (syst) (J01) | (7.9%) |
| 4 | Antibiotica (syst) (J01) | (5.4%) | Anti-inflamm / reumat (M01) | (7.2%) |
| 5 | Analgetica (N02) | (5.4%) | Anti-lipemica (C10) | (5.7%) |

van werken – goede contacten met artsen en apothekers in de frontlinie van de gezondheidszorg.

Automatisering

Automatisering speelt bij Lareb een belangrijke rol in het sturen van processen. Het is ook op personeelskosten na, de grootste uitgavenpost. Het werk van Lareb is moeilijk denkbaar zonder ondersteuning van automatisering. Dit geldt zowel voor de verwerking van de vele meldingen als voor het beoordelingsproces zelf. Automatisering heeft een belangrijkere bijdrage geleverd aan de opvang van de groeiende stroom meldingen dan de (geringe) uitbreiding van de personeelsformatie. In 2004 is vooral ingezet op de bouw van modules voor het automatisch inlezen van elektronische meldingen (email en website), alsmede het automatisch versturen van beoordeelde meldingen naar CBG, EMEA, WHO en registratiehouders. Hier is vaak sprake van complexe software, mede omdat de eisen die Eudravigilance stelt voortdurend veranderen en uitbreiden. Daarnaast is door Lareb zelf een systeem ontwikkeld dat beoordelaars ondersteunt bij hun beoordeling van informatie en de terugkoppe-

ling naar de melders. Deze informatie is via het Lareb Intranet beschikbaar voor de beoordelaars. Hierbij wordt gebruik gemaakt van gegevens uit onder meer GIP (College voor Zorgverzekeringen) en de database van het WHO Uppsala Monitoring Centre.

Wie doet al dat werk?

Met name door de kleinschaligheid, de korte lijnen en de hoge graad van automatisering is Lareb een efficiënte organisatie. De doelmatigheid is de afgelopen jaren sterk gegroeid. Zo is het aantal meldingen de afgelopen jaren verdubbeld, maar zijn de kosten per melding met veertig procent gedaald. Op deze wijze kon, ondanks het structureel gelijk blijven van de overheids-subsidie, het dubbele aantal meldingen toch zonder kwaliteitsverlies verwerkt worden. Mede omdat Lareb continue naar mogelijkheden zoekt om zijn taak beter en efficiënter te doen, is de organisatie voortdurend in verandering.

De werkers van Lareb

Eind 2004 werkten er bij Lareb 19 personen, gelijkelijk verdeeld over

vrouwen en mannen, apotheker en arts. Het lukt goed om bij vacatures enthousiaste en deskundige medewerkers te vinden.

Het hoofdkantoor bevindt zich in 's-Hertogenbosch; vier medewerkers hebben hun werkplek elders, te weten in academische centra in Groningen, Amsterdam (AMC), Utrecht en Rotterdam. Het streven is dat perifeer werkenden regelmatig ook in 's-Hertogenbosch werken, als regel één dag per week.

Aan (interne en externe) opleiding wordt veel aandacht besteed. Gestimuleerd wordt dat medewerkers niet alleen hun directe werkzaamheden uitvoeren, maar dat –dit geldt met name voor beoordelaars – zich verdiepen in wetenschappelijke aspecten van hun vak. Dit kan blijken uit bezoek van conferenties en publicaties. In 2004 is een begin gemaakt met de herziening van het personeelsreglement. Voor de salariëring worden de BBRA normen gevolgd. We namen afscheid van twee medewerkers en er traden er twee in dienst van de stichting. Een lijst van medewerkers is te vinden in bijlage 1. Het ziekteverzuimpercentage lag in 2004 opnieuw laag, zij het iets hoger dan afgelopen jaren. Om de werkdruk op de

afdeling Verwerking binnen de perken te houden is voor het invoeren van de relatief grote hoeveelheid industriemeldingen extra tijdelijk personeel aangetrokken. Ook het tijdsbeslag dat de automatisering op de afdeling Analyse legt is te hoog en vraagt om een structurele oplossing.

Wetenschappelijke Adviesraad

De betrokkenheid van de wetenschappelijke adviesraad (WAR) bij het werk van Lareb is besproken in hoofdstuk 6.

Bestuur

Het bestuur van Lareb bestaat uit artsen en apothekers en twee vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties. Het bestuur functioneert volgens het Raad-van-toezicht-model. Hierbij is de directeur in juridische zin de bestuurder van de stichting en functioneert het bestuur als Raad van Toezicht. Het Dagelijks Bestuur heeft regelmatig contact met de directeur over lopende zaken.

Bestuur en directie streven naar goede contacten met andere instanties en organisaties, zonder daarbij de eigen positie als zelfstandige en daarmee onafhankelijke organisatie ter discussie te stellen.

Samenwerken – ook in de toekomst

Samenwerking is een sleutelwoord voor een goed functioneren van Lareb. Als kleine organisatie in de eneroverende wereld van het geneesmiddel is een uitvoerig en goed onderhouden netwerk van relaties van essentieel belang. In 2004 is hier in het kader van de gewenste zichtbaarheid van de organisatie, veel aandacht aan besteed. Een groot aantal samenwerkingsverbanden passeerden reeds de revue. In dit slothoofdstuk ligt de nadruk op de relatie met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en is het oog op de toekomst gericht.

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

De belangrijkste samenwerkingspartner is het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze samenwerking geldt zowel het College zelf als de administratieve ondersteunende staf, het agentschap. Lareb rapporteert aan het College en woont sinds kort de vergaderingen van het College bij. Elk kwartaal wordt een kwartaalrapportage van Lareb besproken. Met de directie en de afdeling Geneesmiddelenbewaking is er regelmatig

overleg. Het in dienst treden van een nieuwe directeur per 1 februari 2004 heeft geleid tot een intensivering van de aandacht voor geneesmiddelenbewaking bij het agentschap. In een samenwerking tussen CBG, Lareb en Universiteiten (in het bijzonder de vakgroep Farmaco-epidemiologie van de Universiteit Utrecht) zal getracht worden met de kwaliteiten die in Nederland op dit gebied aanwezig zijn, zich Europees sterker te profileren. Lareb is er van overtuigd dat hier kansen liggen en Nederland zich zeker kan meten met andere Europese landen.

Opdracht

In 2003 zijn de taken die Lareb voor het CBG verricht, vastgelegd in een 'Opdracht'. Deze is eind 2004 aangepast. In de opdracht zijn de kerntaken van Lareb verwoord, waarbij voor wat betreft de bewaking van geneesmiddelen, de nadruk wordt gelegd op producten waar Nederland in Europees verband bijzondere verantwoordelijkheid voor draagt. Ook dient Lareb aandacht te besteden aan signalen die de belangstelling van EMEA of de participerende landen hebben. In dit kader is regelmatig overleg noodzakelijk.

Signalen

Statines en lichenoïde eruptie

Geneesmiddel geïnduceerde lichenoïde erupties resulteren in hyperpigmentatie, soms vergezeld van papuleuze, schilferende eczematuze lesies. Lareb ontving 4 meldingen van lichenoïde erupties na start van statines. Alle patiënten herstelden na staken. Zowel in de literatuur als in de WHO bijwerkingen databank is ondersteuning te vinden voor deze associatie. Het mechanisme is nog onbekend, de reactie lijkt niet allergisch gemedieerd te zijn en is dosisonafhankelijk. Bij dergelijke huidreacties dient aan statine gebruik gedacht te worden.

Financiën

Namens de minister ontvangt Lareb van (de directeur van) het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen subsidie uit de registratiegelden die farmaceutische bedrijven jaarlijks betalen voor de registratie van hun producten. Het jaar 2004 kon worden afgesloten met een miniem overschot. Gezien de groei van het aantal meldingen en de uitbreiding van de opdracht van het CBG aan Lareb is enige stijging van de subsidie de komende jaren onvermijdelijk. De besteding van de subsidie over 2004 is door de heer L.J. Burger RA gecontroleerd en de financiële jaarstukken konden, voorzien van een goedkeurende verklaring van de accountant, tijdig worden verzonden.

De toekomst is al begonnen

Het is goed om aan het eind van een Jaarbericht ook vooruit te kijken naar de toekomst. Dat is deze keer niet moeilijk, want eind 2004 zijn de beleidsvoornemens voor de jaren 2005-2009 uitvoerig besproken. Dit gebeurde op een *interne beleidsconferentie* op 14 september 2004 in 's-Hertogenbosch en op 2 november 2004 op een *externe beleidsconferentie* in Den

Haag met alle belangrijke stakeholders van Lareb. Inmiddels heeft het bestuur het *Beleidsplan 2005-2009* vastgesteld. Een samenvatting hiervan is opgenomen in het volgende hoofdstuk. Het volledige beleidsplan is te vinden op www.lareb.nl.

De belangrijkste beleidsvoornemens voor de komende jaren zijn inmiddels al in gang gezet. Het gaat hierbij om:

- intensieve samenwerking met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
- transparantie rond alle informatie waarover Lareb beschikt
- zichtbaarheid van de resultaten van het werk van Lareb, zowel bij overheid en beroepsgroepen als ook bij een breder publiek
- handhaven van een hoge kwaliteit van werken
- bijdragen aan de voortdurende ontwikkelingen op het (wetenschappelijke) terrein van de farmacovigilantie.

Lareb meent de taken die haar zijn opgedragen het beste in een kleine en onafhankelijke setting te kunnen verrichten, zij het in samenwerking met velen.

De beleidsvisie samengevat

Lareb heeft als doel om door middel van het vergroten van kennis over bijwerkingen de toepassing van farmacotherapie zo veilig mogelijk te doen zijn. Door de veiligheid van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk te bewaken, wil Lareb risico's van het gebruik van geneesmiddelen opsporen en kennis daarover verspreiden zodat hiermee rekening kan worden gehouden bij voorschrijven, afleveren en gebruik.

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zal vanuit een eigen en onafhankelijke expertise ook in de komende beleidsperiode een betrouwbare partner zijn voor de overheid, in het bijzonder voor het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Lareb zal aansluiten bij Europese ontwikkelingen en haar meldingen worden opgenomen in Eudravigilance, de Europese databank voor bijwerkingen. Lareb zal bijzondere aandacht geven aan geneesmiddelen waarvoor Nederland in Europa een grotere verantwoordelijkheid heeft. Lareb wil voor de komende beleidsperiode komen tot een financieel meerjarenkader

voor de financiering van haar werkzaamheden.

Voor wat betreft de melders, zal Lareb zich in de komende beleidsperiode concentreren op de tweede lijn. Hierbij zal de aandacht voor de beroepsgroepen in de eerste lijn niet verslappen. De aandacht voor nieuwe meldgroepen, zoals patiënten, werd in de vorige beleidsperiode al zichtbaar. Inmiddels zijn patiënten volwaardige melders geworden. Andere potentiële groepen (zoals gespecialiseerde verpleegkundigen) zullen in de komende beleidsperiode aandacht krijgen.

In de komende beleidsperiode zal Lareb zich meer concentreren op de output-kant van het werk. Het sleutelwoord hierbij is 'transparantie'. Dit betekent dat Lareb de aanwezige kennis en kunde meer en sneller zal laten zien. Deze grotere openheid vraagt om een aangepaste werkwijze en een andere communicatie. De website www.lareb.nl zal hierbij een centrale plaats innemen. Lareb hoopt hiermee het vertrouwen in een zorgvuldige bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen bij de gebruikers te verhogen.

De positie ten opzichte van de farmaceutische industrie zal er een zijn van zakelijke distantie, maar ook van openheid en transparantie bij informatie-uitwisseling. De samenwerking met een groot aantal nationale en internationale organisaties op het gebied van de geneesmiddelenbewaking (waaronder de meldcentra) wordt verder geïntensiveerd.

Lareb zal in de komende beleidsperiode de uitvoering van haar kerntaak, het verzamelen, beheren en beoordelen van vermoede bijwerkingen van geneesmiddelen, verder optimaliseren. Lareb doet dit door een sterk accent te leggen op kennis- en kwaliteitsmanagement. Verder zal in dit verband de positie van de Wetenschappelijke Adviesraad worden onderstreept en zal het werk verder worden geïnternationaliseerd. Ook automatisering krijgt de nodige aandacht. Lareb staat daarbij open voor uitbreiding van methoden die bijdragen aan haar doel. Te denken valt aan 'intensive monitoring' of het doen van nader onderzoek van mogelijk belangrijke signalen in databases met gegevens van artsen en apothekers. Tot slot blijft educatie een permanent aandachtspunt, ook in de komende beleidsperiode. Lareb zal zich blijven inzetten om in opleiding en nascholing

van de beroepsgroepen het thema bijwerkingen van geneesmiddelen onder de aandacht te brengen.

Bijlage 1

De mensen van Lareb

Lareb kenmerkt zich als een netwerkorganisatie. Het werk gebeurt in goede samenwerking met velen in binnen- en buitenland. In dit hoofdstuk worden alleen diegenen die direct bij Lareb betrokken waren genoemd. In dit jaarbericht is de situatie per 1 mei 2005 weergegeven.

Bestuur

Begin 2005 trad de heer drs. G. Bakker af als lid van het Bestuur. De heer Bakker vertegenwoordigde de patiëntenorganisaties. Omdat patiëntmeldingen een steeds belangrijkere plaats innemen in het werk van Lareb is de heer Bakker opgevolgd door 2 nieuwe leden uit patiëntenorganisaties: de heer drs. E. Visser vanuit de Nederlandse Consumenten Patiënten Federatie en de heer dr. R. Seldenrijk vanuit de Nederlandse Patiënten Vereniging. Thema's die in 2004 aan de orde kwamen op de bestuursvergaderingen waren onder meer: financieel en inhoudelijk jaarverslag 2003, begroting 2005, patiëntmeldingen,

transparantie van output en gegevens, nieuwe website, beleidsplan 2005-2009.

- De heer J.F.M. Bergen, voorzitter, huisarts
- De heer B. Ruizeveld de Winter, secretaris/penningmeester, apotheker KNMP
- De heer prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker
- De heer J.W. Harting, ziekenhuisapotheker Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers
- Mevrouw dr. Y.M. van Kasteren, gynaecoloog, Orde van Medisch Specialisten
- De heer J.W. Pesser, apotheker
- De heer dr. R. Seldenrijk, Nederlandse Patiënten Vereniging
- De heer J. Verhaar, huisarts, Landelijke Huisartsen Vereniging
- De heer E. Visser, Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie

Wetenschappelijke Adviesraad

Begin 2005 heeft Lareb afscheid genomen van prof. dr. D.P. Bruynzeel, hoogleraar Dermatologie VU Amsterdam. Thema's die in 2004 aan de orde kwamen waren onder meer: kwartaalberichten aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, proces van bepaling signaalwaarde,

Euroscar: een samenwerkingsproject tussen Lareb en dermatologen, beleidsplan 2005-2009, patiëntmeldingen, transparantie van output en gegevens de nieuwe website.

- De heer prof. dr. C.J. van Boxtel, hoogleraar klinische farmacologie UvA
- De heer prof. dr. A.C.G. Egberts, hoogleraar klinische pharmacoepidemiologie, ziekenhuisapotheker
- De heer prof. dr. Y.A. Hekster, hoogleraar klinische farmacie KUN
- De heer dr. A.L.M. Kerremans, internist Elkerliek Ziekenhuis locatie Helmond
- De heer drs. J.R. van der Laan, huisarts
- De heer dr. J. Meulenbelt, internist-intensivist-toxicoloog RIVM
- De heer dr. R.H.B. Meyboom, arts
- De heer prof. dr. M. Offringa, hoogleraar kindergeneeskunde UvA
- Mevrouw prof. dr. B.C.P. Polak, hoogleraar oogheelkunde VU
- De heer dr. ir. P.J.M. Reijnders, directeur Regulatory Affairs and Pharmacovigilance Janssen-Cilag
- De heer prof. dr. P.A.G.M. de Smet, apotheker/scientist WINAp

Medewerkers

Directie & Secretariaat

- Dr. A.C. (Kees) van Grootheest, arts, directeur
- Mw. C. (Clara) van Wijnen, directiesecretaresse/management-assistente
- Mw. M.C.F.P. (Sandra) Hendriksen-Roelofs, secretaresse
- Mw. F.A.M. (Fanny) Verbunt, secretaresse

Verwerking

- Mw. P.C.M. (Paulien) de Beer, administratief medewerker, afdeling Verwerking
- Mw. W. (Wilma) aan den Toorn, administratief medewerker, afdeling Verwerking
- J. (Jannes) van 't Oever, apotheker i.o., tijdelijk administratief medewerker afdeling Verwerking,

Analyse

- Dr. E.P. (Eugène) van Puijenbroek, huisarts, hoofd afdeling Analyse
- Dr. M.C.H. (Mark) de Groot, medisch bioloog, wetenschappelijk medewerker
- Mw. Dr. J.L.M. (Anneke) Passier, farmaceute, wetenschappelijk medewerker
- Mw. J. (Joyce) de Langen-Wouterse, apotheker, wetenschappelijk medewerker

Meldingen

- W.L. (Willem) Diemont, internist, hoofd afdeling Meldingen
- Mw. E. (Erna) Beers, arts, regiocoördinator Midden Nederland
- Mw. A.M.H. (Annemarie) Bijl, internist- allergologe, regiocoördinator Zuidwest Nederland
- Mw. L. (Linda) de Graaf, apotheker, beoordelaar
- Mw. L.V.D. (Linda) Härmark, apotheker, regiocoördinator Zuidoost Nederland
- J.S. (Jorrit) Kabel, apotheker, beoordelaar
- J. (Jerry) Labadie, arts, regiocoördinator Noordwest Nederland
- Mw. M. (Miranda) van der Molen-Eijgenraam, apotheker, beoordelaar
- Mw. M.H. (Margje) Monster-Simons, apotheker, regiocoördinator Noordoost Nederland

Adviseurs

De heer P.C.M. van den Berge, adviseur personeelszaken

Bijlage 2

Berichten die Lareb in 2004 aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen zond:

- Cabergoline and the risk of thromboembolic events
- Haloperidol and visual disturbances
- Levonorgestrel-releasing intrauterine system and uterine perforation
- Venlafaxine and hypertension
- Terbinafine and exacerbation of lupus erythematosus
- Lantus[®] and hypersensitivity reactions
- HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy
- Anaphylactic reaction on sulphur hexafluoride
- Infections can increase clozapine levels, resulting in delirium: an update
- Reports on products containing methylphenidate
- Tramadol and hallucinations
- Lanreotide and loss of scalp hair
- Overview of rosuvastatin reports

- Anaphylactic reactions on the combination of paracetamol, propyphenazone and caffeine (Saridon[®])
- HMG-CoA-reductase inhibitors and taste disorders
- Venlafaxine and extrapyramidal effects
- HMG-CoA-reductase inhibitors and lichenoid eruption
- Desmopressin and psychiatric effects

- Clozapine, olanzapine and rhabdomyolysis
- Cisapride and cardiac arrhythmia: what advice should be given on the frequency of ECG-check?
- Risperidone and epistaxis
- Gold sodium thiomalate and nitritoid reactions: concomitant use of an ACE-inhibitor as a contributing factor
- Infliximab and questionable efficacy of recommendations on tuberculosis screening
- Skin reactions associated with the use of oral terbinafine

Bijlage 3

Publicatielijst

Artikelen

1. Bijl AMH, Borg EJ ter. Proteinurie tijdens aurothiomalaat. Ned Tijdschr Reumatol 2004;2004(3):7-9.
2. Bruin ML de, Puijenbroek EP van, Egberts ACG, Hoes AW, Leufkens HGM. Non-sedating antihistamine drugs and cardiac arrhythmias – biases risk estimates from spontaneous reporting systems? In: M.L. de Bruin. Drug Induced Arrhythmias. Hoofdstuk 2.1 pag 25-36. Thesis, Utrecht (Br J Clin Pharmacology 2002;53:370-374).
3. Bruin ML de, Puijenbroek EP van, Bracke M, Hoes AW, Leufkens HGM. Pharmacogenetics of drug-induced arrhythmias, a feasibility study. In: M.L. de Bruin. Drug Induced Arrhythmias. Hoofdstuk 4.1 pag 97-110. Thesis, Utrecht (submitted for publication).
4. Denissen J. Amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin[®]) en leverfunctiestoornissen. Geneesmiddelenbulletin 2004;38(10):79
5. Diemont WL, Puijenbroek EP van. Reumatologen melden bijwerkingen. Ned Tijdschr Reumatol 2004;2004(1):37-8.
6. Diemont WL, Groot MCH de. Weet wat u voorschrijft. Waar vindt u informatie over geneesmiddelen. Ned Tijdschr Reumatol 2004;2004(4):60-62.
7. Fuchs SA, Meyboom RH, Puijenbroek EP van, Guchelaar HJ. Use of angiotensin receptor antagonists in patients with ACE inhibitor induced angioedema. Pharm World Sci 2004;26(4):191-2.
8. Graaf L de, Brouwers AHPM, Diemont WL. Is decreased libido associated with the use of HMG-CoA-reductase inhibitors? Br J Clin Pharmacol 2004;58(3):326-8.
9. Graaf L de. Migraine bij gebruik van nitraten. Geneesmiddelenbulletin 2004;38(2):14
10. Groot MCH de, Zwieten-Boot BJ van, Grootheest AC van. Ernstige bijwerkingen bij gebruik van zwavelhexafluoride (SonoVue) als echografisch contrastmiddel. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148(38):1887-8.
11. Grootheest AC van. The Dawn of pharmacovigilance: an historical perspective. Int J Pharm Med 2003;17(5-6):195-200.
12. Grootheest AC van. Een recept schrijven: het blijft opletten. Tijdschr Huisartsgeneesk 2004;21(6):206-7.
13. Grootheest AC van, Jong-van den Berg LTW de. Patients' role in reporting adverse drug reactions. Expert Opinion on Drug Safety 2004;3(4):363-8.
14. Grootheest AC van, Olsson S, Couper M, Jong-van den Berg LTW de. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004;13(7):457-64.
15. Grootheest AC van, Puijenbroek EP van, Jong-van den Berg LTW de. Do pharmacists' reports of adverse drug reactions reflect patients' concerns? Pharm World Sci 2004;26:155-9.
16. Kabel JS. Fluorchinolonen en peesaandoeningen. Geneesmiddelenbulletin 2004;38(6):41-2.
17. Kaouass EG, Kustura A, Hoebe DM, Labadie J, Schellens JHM. Angineuze klachten bij het gebruik van 5-fluorouracil en capecitabine; Pijn op de borst kan een stopteken zijn. Pharm Weekbl 2004;139(48):1604-7.
18. Kuppens IE, Boot H, Beijnen JH, Schellens JH, Labadie J. Capecitabine induces severe angina-like chest pain. Ann Intern.Med. 2004;140(6):494-5.
19. Langen-Wouterse JJ de, Grootheest AC van, Puijenbroek EP van. Anticiperen op bijwerkingen aripiprazol. Pro-actieve bewaking van geneesmiddelveiligheid. Pharm Weekbl 2004;139(16):550-4.
20. Marcy S.M., Kohl KS, Dagan R, Nalin D, Blum M, Jones MC, Hansen J, Labadie J, Lee L, Martin BL, et al. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. Vaccine 2004;22(5-6):551-6.
21. Molen-Eijgenraam M van der, Diemont WL. Een patient met zeer ernstige immuunhemolytische anemie veroorzaakt door diclofenac. Ned.Tijdschr.Geneesk. 2004;148(9):450.
22. Molen-Eijgenraam M van der. Nitrofurantoïne en paresthesieën, een vroeg signaal van neuropathie. Geneesmiddelenbulletin 2004;38(2):14-5.
23. Molen-Eijgenraam M van der, Göbel FCC, Mooren AM van der, Diemont WL. Convulsie bij gecombineerd gebruik van levofloxacin en theofylline: zoeken naar causaliteit bij polyfarmacie. Pharm Weekbl 2004;139(34):1106-8.
24. Molen-Eijgenraam M van der, Diemont WL. Een patient met zeer ernstige immuunhemolytische anemie veroorzaakt door diclofenac. Ned.Tijdschr.Geneesk. 2004;148(9):450
25. Oliveiro-van Norel D, Monster-Simons MH, Grootheest AC van. Het Raynaud-fenomeen als bijwerking van methylferindaat; Niet het feit maar het tijdstip verbaast. Pharm Weekbl 2004;139(17):576-9.
26. Passier JLM. Pijn activering door sumatriptan. Geneesmiddelenbulletin 2004;38(10):79-80.
27. Passier JLM, Bemelmans BLH, Puijenbroek EP van. Antipsychotica soms oorzaak urine-incontinentie. Tijdschr Huisartsgeneesk 2004;21(3):92-3.
28. Passier JLM, Smits-van Herwaarden A, Puijenbroek EP van. Photo-onycholysis associated with the use of doxycycline. BMJ 2004;329(7460):265.
29. Passier JLM, Puijenbroek EP van, Grootheest AC van. Meldingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb van expulsië van een vaginale-anticonceptie-ring (NuvaRing) en van zwangerschap tijdens het gebruik ervan. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148(41):2033-5.
30. Passier JLM, Puijenbroek EP van, Grootheest AC van. Meldingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb van expulsië van een vaginale-anticonceptie-ring (NuvaRing) en van zwangerschap tijdens het gebruik ervan (ingezonden brief). Ned Tijdschr Geneesk 2004;148(42):2096-67.
31. Puijenbroek EP van, Offringa M. Is het voorschrijven codeïne bij kinderen toegestaan? Huisartsen Vademecum 2004;22(15):2-4.
32. Puijenbroek EP van, Verhoef E, Graaf L de. Slipped capital femoral epiphyses associated with the withdrawal of a gonadotrophin releasing hormone. BMJ 2004;328(7452):1353.
33. Puijenbroek EP van, Dekens-Konter JAM. Hoe veroorzaken statines myopathie en hoe relevant is deze bijwerking? Reumatologen Vademecum 2004;7(1).
34. Vries TW de, Wernicke M, Langen-Wouterse JJ de. Bijna-verstikking van een zuigeling door miconazol orale gel. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148(32):1598-600.
35. Waller P, Puijenbroek EP van, Egberts ACG, Evans S. The reporting odds ratio versus the proportional reporting ratio: 'deuce'. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004;13(8):525-6.

36. Wijnen HH, Schendel FME van, Olde Rikkert MGM, Hooft CS van der, Puijtenbroek EP van. Hyponatriëmie bij gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers: meldingen in 1992-2002. Ned Tijdschr Geneeskd 2004;148(39):1921-4.

5. Puijtenbroek EP van, Diemont WL, Grootheest AC van. Time required for follow up information on spontaneous reports. Drug Saf 2004;27(12):956-7.

6. Schirm E, Tobi H, Puijtenbroek EP van, Monster-Simons MH, Jong-van den Berg LTW de. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004;13(3):159-65.

Abstracts

1. Bijl AMH. Anaphylaxis to cefuroxim is not the same as penicillin allergy. Proceedings of the 15th 'Internistendagen' Maastricht 2004;205.
2. Bijl AMH, Puijtenbroek EP van. Anaphylactic reactions to OTC analgesics, particularly propyphenazone-combinations. Drug Saf 2004;27(12):921-2.
3. Doodoo ANO, Labadie J, Renner L, Addison J, Pappoe V, Haybor S, Antwi-Agyei KO, Grootheest AC van. Safety monitoring of a new pentavalent vaccine (DPT+HepB+HIB) in Ghana's expanded programme on immunisation (EPI). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004;27(12):927
4. Kabel JS, Puijtenbroek EP van, Bouwes Bavinck JN. Cooperation between the national pharmacovigilance centre and regiscar in the Netherlands: mutual profitable. Drug Saf 2004;27(12):938-9.

Bijlage 4

Adresgegevens Lareb

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Goudsbloemvallei 7
5237 MH 's-Hertogenbosch
Tel. 073 6469700
Fax 073 – 6426136
e-mail: info@lareb.nl
website: www.lareb.nl

Lareb Noordwest-Nederland
Apotheek Academisch Medisch Centrum
Meibergdreef 9
Postbus 22660, kamer E0-227/2
1100 DD Amsterdam
Tel. 020 – 409 3949
Fax 020 – 409 3950

Lareb Midden-Nederland
Apotheek Universitair Medisch Centrum
Postbus 85500, kamer D00.111
3508 GA Utrecht
Tel./fax 030-2543430

Lareb Noordoost-Nederland
Rijksuniversiteit Groningen
Medische Wetenschappen & Farmacie
Bloemsingel 1
gebouw 3126, kamer 1053
9713 BZ Groningen
Tel. 050 3130659

Lareb Zuidwest-Nederland
Apotheek Erasmus MC
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Tel./fax 010-2410674

Lareb Zuidoost-Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Goudsbloemvallei 7
5237 MH 's-Hertogenbosch
Tel. 073 – 6469710
Fax 073 6426136

Summary annual report

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

In 1995, in accordance to European regulations, the government appointed the Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb to be the national center for reporting suspected adverse reactions caused by registered drugs. Lareb uses a voluntary ('spontaneous') reporting system to trace unknown and/or serious adverse drug reactions in practice quickly. This spontaneous system surveys all drugs during the period of their registration. Quarterly, the Medicines Evaluation Board (MEB) receives an overview of the most important signals detected by Lareb.

Since 2003, patients are also allowed to report adverse drug reactions, which possibility is used increasingly. Since 2004, the board of Lareb consists of two members from patients' organizations.

Transparency

In 2004, Lareb decided to a maximal availability of information, concerning internal processes as well as the results of analyses and presentations. Especially the renewed website www.lareb.nl played an important

role in realizing this transparency. Interested persons can assign to a mailing list and receive an electronic newsletter several times a year. Through this, important information can be spread very fast. By means of a Lareb-newspaper, doctors, pharmacists and patients' organizations are informed on all new developments at Lareb.

What happened in 2004

In 2004 Lareb received nearly 5000 reports. Over 96% of the serious reports was send to the MEB and the Marketing Authorization Holder (MAH) within 15 days. Because the data Lareb collects, analyzes and records are of interest for many researchers, Lareb participated in several studies the past year at different universities. Lareb's staff members contributed to 36 publications in 2004. At the moment, the Lareb database contains 50.000 reports on adverse drug reactions, provided with an assessment, literature and other relevant information. In 2004, relevant steps leading to an early triage of the reports, were implemented. By doing so, more time and attention is available for the most interesting reports. Furthermore, Lareb started an investiga-

tion on the wishes of reporters with regard to the feedback they receive.

For the establishment of processes Lareb decided for the development of a quality handbook, in which internal agreements have been laid down. Automation plays an important role in the steering of processes. In 2004, the main efforts concerned the building of modules for automatic reading in of electronic reports (email and website), as well as the automatic sending of assessed reports to MEB, EMEA, WHO and MAHs. Besides this, Lareb herself developed a system for supporting assessors in the assessment of information and the feedback to reporters. Particularly the small scale, the short lines and the high automation grade make Lareb an efficient organization. At the end of 2004, 19 persons were employed by Lareb, equally divided over males and females, pharmacists and physicians.

Internationally

The Netherlands belong, internationally, to those countries with the highest number of reports per number of residents and per number of physicians. The quality of the reports is high compared to other countries, partly due to the intensive inter-

action between Lareb and reporters. International exchange of ideas and stimulation of further development of methods for reporting and analyzing adverse drug reactions are essential for keeping the quality of pharmacovigilance on the same level. Lareb actively contributes to the WHO International Drug Monitoring Programme, the WHO Uppsala Drug Monitoring Centre and the development of Eudravigilance. Lareb is fully compatible to international demands at this field and sends serious reports to the Eudravigilance database in time. Furthermore, Lareb supports Unilever with the realization of a reporting system and tools for analyzing adverse reactions of their products. Finally, cooperation exists with Latvia and Ghana.

Lareb in the next 5 years

Lareb thinks of her independence of other parties as one of her strongest points. In this, collaboration is a key word for good performance the coming years. The most important partner for cooperation is the Medicines Evaluation Board. Meanwhile, Lareb's board determined the policy plan 2005-2009, which can be found at www.lareb.nl.

Nederlands Bijwerkingen Fonds

Het bestuur van de Stichting Lareb heeft besloten tot de oprichting van de stichting Nederlands Bijwerkingen Fonds. Op 15 december 2003 is de oprichtingsakte van de stichting bij de notaris gepasseerd. Doel van het fonds is geld bijeen te brengen voor een veilig geneesmiddelengebruik.

Het fonds zal onderzoek op het gebied van bijwerkingen van geneesmiddelen en veiligheid van geneesmiddelen steunen.

Concreet wordt gedacht aan:

- onderzoeksprojecten
- leerstoel geneesmiddelenbewaking of geneesmiddelenveiligheid
- steunen van bezoek aan conferenties, studiereizen etc.
- ondersteuning Lareb voor uitgaven die niet elders subsidiabel zijn
- ondersteuning van activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking in landen waar deze activiteiten nog in opkomst zijn.

Het bestuur van het Nederlands Bijwerkingen Fonds is als volgt samengesteld:

- De heer M.J.A. de Wit, huisarts voorzitter
- De heer M.L.M. de Vaan, secretaris
- De heer M.A. Hagenzieker, apotheker penningmeester
- De heer prof. dr. A. Bakker, apotheker

Giften voor het Nederlands Bijwerkingen Fonds zijn welkom!
ABN AMRO 52.84.94.856 t.n.v. het Nederlands Bijwerkingen Fonds te 's-Hertogenbosch.