

**Lareb**  
Nederlands Bijwerking Centrum  
Netherlands Pharmacovigilance Centre

**Bijwerkingen in de praktijk  
– Lareb en LIM**

5 februari 2009  
Zorggroep Almere

Ingrid Oosterhuis  
Beoordelaar  
Coördinator Lareb Intensive Monitoring

www.lareb.nl

**Waarom  
geneesmiddelenbewaking?**

Een geregistreerd geneesmiddel is toch veilig?

16. MAATLEN VAN BEVEEGENDE VAN DE TOEGANG  
Nederlands Bijwerking Centrum  
Geneesmiddelenbewaking 2009

**Lareb**

**Kloof tussen studie en praktijk  
beperkte omvang populatie**

Geneesmiddel voor chronisch gebruik, niet levensbedreigende aandoening

**Totaal 1500 patiënten**  
600 patiënten minimaal 6 maanden fase 1-3  
300 patiënten minimaal 1 jaar

---

> 100.000 patiënten post-marketing surveillance

**Lareb**

**Kloof tussen studie en praktijk  
samenstelling populatie**




**Lareb**

**TREATMENT AND CONJUGATED  
ABNORMALITIES**

... Sixty--Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In some instances it has been observed that the incidence of multiple severe abnormalities is higher in babies delivered of women who were given the drug chlorbutol (Chloral) during pregnancy, as an anaesthetic or as a sedative, or for other purposes.

These abnormalities are present in children developed from amniocentesis, the tests and measurements of the foetus. They developed in a very early stage, and before of development of long bones (abnormally short bones).


Have any of your studies ever similar abnormalities in babies delivered of women who have taken the drug during pregnancy?

W. G. McBride

**W.G. McBride, The Lancet 1961 dec 16: 1358**

**Lareb**

**Casus 1**



**Lareb**

## Nachtmerries

- Patient: vrouw, 58
- Simvastatine 40 mg 1dd1
- Co-medicatie: metoprolol 50 mg, hydrochloorthiazide 25 mg
- Omschrijving klachten: nachtmerries
- Latentietijd: 1 dag



## Beloop

- Hersteld na staken (positieve dechallenge)
- Op verzoek arts weer ingenomen → dezelfde nacht weer nachtmerries (positieve rechallenge)



## Officiële productinformatie

- Via [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl) in Geneesmiddelen-informatiebank
- Nachtmerries of abnormale dromen niet genoemd bij simvastatine, atorvastatine, fluvastatine, pravastatine en rosuvastatine
- Fluvastatine en atorvastatine: insomnie
- Pravastatine: insomnie en slaapstoornissen



## Meldingen bij Lareb

- 13 meldingen nachtmerries bij simvastatine
- 11 x positieve dechallenge, 5x positieve rechallenge
- Ook 6 meldingen van abnormale dromen bij simvastatine
- Let op: co-medicatie!



## Co-medicatie

- Ib-tekst metoprolol:  
soms (> 1/1000, <1/100) nachtmerries



## Meldingen nachtmerries

Naam	Meldingen
Simvastatine	13
Atorvastatine	4
Cerivastatine	1
Pravastatine	1
Fluvastatine	-
Rosuvastatine	-



## Literatuur

### UPPER POINTS

#### Atorvastatin may cause nightmares

From J H Small, Glasgow

Dear sir, I am writing to you because I have been prescribed atorvastatin for my cholesterol. I have been taking it for a few weeks now and I have noticed that I have been having nightmares. I am not sure if this is a side effect of the medication or if it is something else. I would like to know if there is anything I can do to stop the nightmares.

I have been taking atorvastatin for a few weeks now and I have noticed that I have been having nightmares. I am not sure if this is a side effect of the medication or if it is something else. I would like to know if there is anything I can do to stop the nightmares.

I have been taking atorvastatin for a few weeks now and I have noticed that I have been having nightmares. I am not sure if this is a side effect of the medication or if it is something else. I would like to know if there is anything I can do to stop the nightmares.

I have been taking atorvastatin for a few weeks now and I have noticed that I have been having nightmares. I am not sure if this is a side effect of the medication or if it is something else. I would like to know if there is anything I can do to stop the nightmares.

I have been taking atorvastatin for a few weeks now and I have noticed that I have been having nightmares. I am not sure if this is a side effect of the medication or if it is something else. I would like to know if there is anything I can do to stop the nightmares.

I have been taking atorvastatin for a few weeks now and I have noticed that I have been having nightmares. I am not sure if this is a side effect of the medication or if it is something else. I would like to know if there is anything I can do to stop the nightmares.

## Mechanisme

- Exacte mechanisme nog onbekend
- Mogelijk:
  - Relatie nachtmerries en lager cholesterol niveau en serotonerge inhibitie of verminderde serotonine productie
  - Verlaging cholesterol → dopamine stimulatie in 1 studie

Agarun MY, Gulec M, Cilli AS, Kara H, Sekeroglu R, Dulger H, Besiroglu L, Inci R. Nightmares and serum cholesterol level: a preliminary report. *Can J Psychiatry* 2005;50(6):361-4.

Fuchs, D., Schroecksnadel, K., and Weiss, G. Rapid Response: Statins affect tryptophan metabolism. <http://www.bmi.com/cgi/eletters/332/75470-c>

Orniston T, Walkowitz OM, Reus VI, Johnson R, Manfredi F. Hormonal changes with cholesterol reduction: a double-blind pilot study. *J Clin Pharm Ther* 2004;29(1):71-3.



## Boodschap

- Statines kunnen nachtmerries en droomstoornissen geven
- Positieve dechallenge (+ rechallenge) maakt causaal verband sterker
- Let bij vermoede bijwerkingen ook op co-medicatie!
- Lareb databank ≠ incidentiecijfers



## Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

- Vrijwillig rapportagesysteem
- Onafhankelijke organisatie
- In opdracht van CBG
- Artsen en apothekers
- Vijf regio's



## Kerntaken

- Bewaking veiligheid geneesmiddelen
  - Onderhouden nationale bijwerkingendatabank
  - Beoordelen en analyseren van meldingen
  - Melden van (vermoedelijke) bijwerkingen stimuleren
- Kenniscentrum voor bijwerkingen
  - Publicaties
  - Helpdesk
  - [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)
  - Onderwijs/nascholing

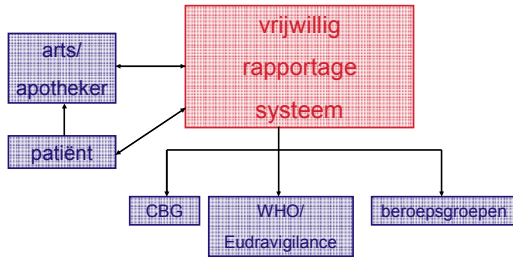


## Gegevens 2007

- 6894 meldingen
- 19 mogelijke signalen naar CBG
- 38 publicaties in (inter)nationale wetenschappelijke tijdschriften



## Rol van Lareb



Lareb

## Casus 2



Lareb

## Bruxisme - tandenknarsen

- Vrouw, 62 jaar
- Depressieve stoornis
- Medicatie:
  - venlafaxine (Efexor®) 75 mg 1 dd 1
  - risperidon (Risperdal®) 1 mg 1 dd 1

Lareb

## Gemelde bijwerkingen

- Nachtelijk tandenknarsen
- Gespannen spieren in nek, bovenarmen en hoofd
- Tandarts: zes kiezen beschadigd, waarschijnlijk door tandenknarsen

Lareb

## Positieve dechallenge

- Na staken venlafaxine en risperidon geen tandenknarsen meer
- Half jaar later citalopram 20 mg 1 dd 1
- Hoofdpijn en tandenknarsen
- Herstel na staken

Lareb

## Beoordeling

- Literatuur:
  - Kompas/1B-tekst: -
  - Pubmed: ca. 20 casus (nachtelijk) bruxisme bij SSRI's/venlafaxine

Lareb

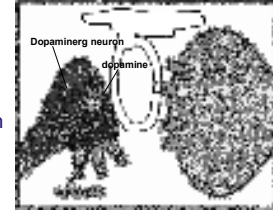
## Meldingen

- Lareb: 7 meldingen SSRI's  
3 meldingen venlafaxine
- WHO: alle SSRI's/venlafaxine geassocieerd met bruxisme

Lareb

## Mechanisme

- Mesocorticale systeem middenhersenen
- Serotonerge neuronen remmen dopaminerge neuronen
- Dopaminerge neuronen remmen bewegingen



→ toename spierspanning en ongecontroleerde bewegingen

Lareb

## Andere oorzaken van tandenknarsen

- Depressieve stoornis
- Verstoorde slaappatroon

Lareb

## Causaliteitsbeoordeling

PRO	CON
<ul style="list-style-type: none"><li>• farmacologisch mechanisme</li><li>• dosis-respons-relatie</li><li>• meerdere meldingen in databanken</li><li>• meerdere case reports</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• andere verklarende factoren</li><li>• niet in alle gevallen herstel na staken</li></ul>

Lareb

## Boodschap

- Bruxisme kan optreden bij SSRI's en venlafaxine
- Een farmacologisch mechanisme ondersteunt een causale relatie

Lareb



Lareb

## Causaliteit

- Is de bijwerking beschreven?
- Wat is de rol van dit geneesmiddel in deze patiënt en omgekeerd?

Lareb

## Intrinsieke causaliteit

- Farmacologische plausibiliteit
  - Kinetiek, dynamiek, chemische structuur
  - Tijdsrelatie, latentietijden, de- en rechallenge
- Patiëntgebonden factoren
  - Indicatie, co-morbiditeit
  - Metabolisme van het geneesmiddel
  - Co-medicatie

Lareb

## Extrinsieke Causaliteit

- Bekendheid in de literatuur
- Achtergrondincidentie

Lareb

## Casus 3



Lareb

## Psoriasis

- Man, 72 jaar
- Sinds kort psoriasis, die niet reageert op:
  - Neotigason®
  - Locoid® crème
  - Celestoderm®
  - Dermovate®
  - Daivonex®



Lareb

## Chronische medicatie

- amlodipine 10 mg 1 dd 1
- hydrochloorthiazide 25 mg 1 dd 1
- timolol oogdruppels

Lareb

## Bijwerking?

Denkt u aan een bijwerking?

Lareb

## Welk middel?

Welk middel verdenkt u?

1. amlodipine
2. hydrochloorthiazide
3. timolol oogdruppels

Lareb

## Beloop

- Timolol oogdruppels vervangen door dorzolamide (Trusopt®)
- Binnen enkele weken vermindering psoriasis

Lareb

## Psoriasis

Bèta-blokkers en psoriasis

- verergering van bestaande psoriasis
- inductie psoriatische eruptie
- luxatie van *de novo* psoriasis
  
- latentietijd maanden tot jaren
- vaak onvoldoende reactie op psoriasis therapie

Lareb

## Psoriasis als bijwerking

- Bèta-blokkers
- ACE-remmers
- Anti-malaria middelen
- cimetidine
- interferon
- interleukine
- lithium
- NSAIDs

Lareb

## Boodschap

- Ook lokale toepassingen kunnen systemische effecten geven
- Geneesmiddelen kunnen na jaren pas bijwerkingen geven

Lareb

## Casus 4



Lareb

## Gynaecomastie

- Man, 55 jaar
- Pijnlijke zwelling linker borst
- Medicatie:
  - Aldactone®
  - Amaryl®
  - Lipitor®
  - isosorbidedinitraat
  - Selokeen®
  - Aprovel®
  - Adalat Oros®
  - alles > 2 jaar

Lareb

## Bijwerking?

Denkt u aan een bijwerking?

Lareb

## Beloop

- Consult internist:
  - Prolactinespiegel: normaal
  - Mammografie: **suspect**

Lareb

## Alarmbellen

- Man, 87 jaar
- Pijnlijke zwelling linker borst
- Medicatie:
  - Aldactone®
  - Amaryl®
  - Lipitor®
  - isosorbidedinitraat
  - Selokeen®
  - Aprovel®
  - Adalat Oros®
  - alles > 2 jaar



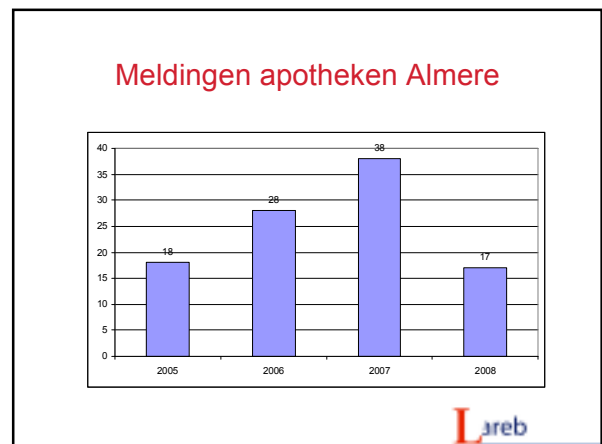
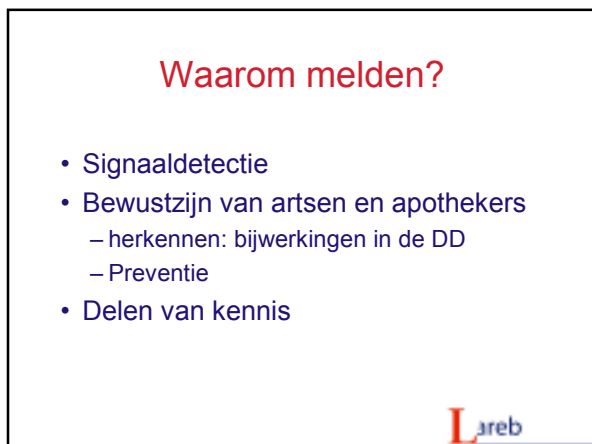
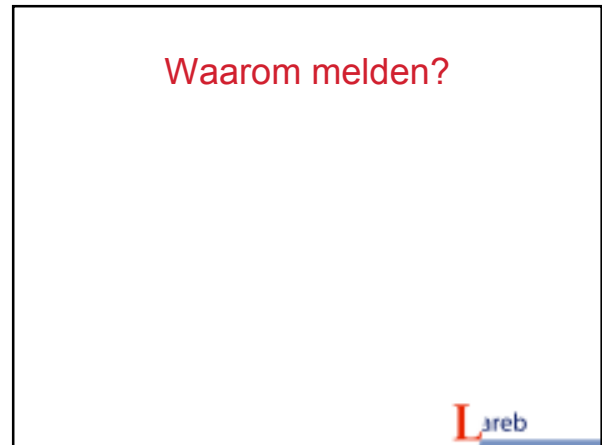
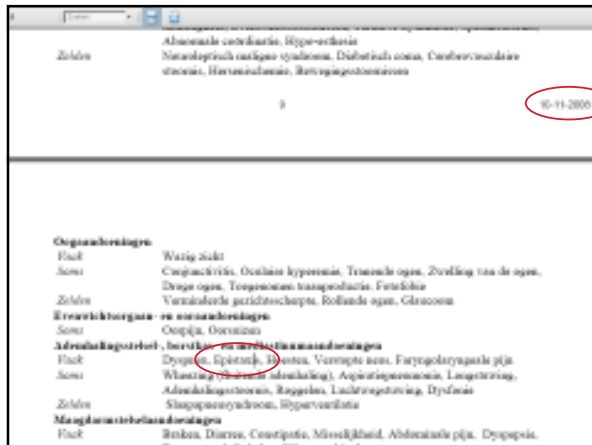
Lareb

## Boodschap

De diagnostiek van een ernstige, behandelbare aandoening mag niet lijden onder de verdenking van een bijwerking

Lareb





## Alles melden?

- Ernstige bijwerkingen  
*overlijden, levensbedreigend, invaliderend of arbeidsongeschiktheid, (verlenging) ziekenhuisopname*
- Alle bijwerkingen nieuwe geneesmiddelen  
≤ 2 jaar verkrijgbaar
- Onbekende bijwerkingen en interacties
- Denk aan zelfzorgmiddelen, vaccins en fytotherapie/homeotherapie

Lareb

## Alles wat u de moeite waard vindt

Lareb

## Vermoedens zijn voldoende

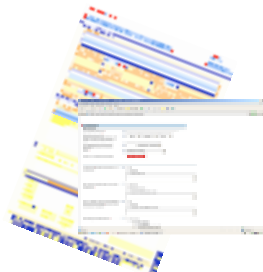
Lareb



Lareb

## Hoe melden?

- [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)  
Meldformulier  
zorgverlener
- Meldformulier  
Kompas, Gebu
- Kopie ontslagbrief
- Arts en apotheker  
samen



Lareb

## E-learning cursus

A screenshot of the CME-Online e-learning course interface. The header reads "CME-Online maakt naschoon leuker en gemakkelijker". The main content area shows the title "Eenmalige cursus 'Bijwerking' LAREB LAREB" and a description: "Na gratis cursus 'Bijwerkingen' L.A.R.E.B. LAREB: 2 uur na benoemen van CME-Online door middel van de gratis cursus 'Bijwerkingen'. Deze cursus is ontwikkeld in samenwerking met het Nederlandse Bijwerkingen Centrum samen met de door het CVR geselecteerde voor 2 jaar. De de cursus te volgen, heeft u voldoende van Medis Business kennis van de accreditatiepunten kunnen ophalen. Wanneer u nog niet over deze informatie beschikt, kunt u deze aanvragen door 'het te klikken' 'Inloggen' knop u met de belangrijke informatie beschikbaar in de velden 'Inloggen', 'Wachtwoord' u gratis toegang krijgt tot de cursus 'Bijwerkingen'. De behaalde punten worden door ons toegevoegd aan het DMO."

Lareb

## Vragen over het eerste deel?



## Lareb Intensive Monitoring (LIM)



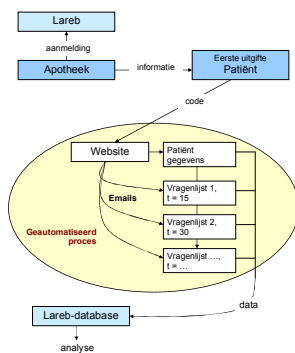
## Waarom LIM?

- Vrijwillig meldsysteem (Lareb):
  - Breed systeem: alle geneesmiddelen
  - Duurt relatief lang voordat nieuwe bijwerkingen gevonden worden
- Snelle opsporing gewenst voor NCE's omdat nog niet alle bijwerkingen bekend zijn → LIM



## Doel LIM

- Sneller opsporen nieuwe bijwerkingen NCE's
- Beloop bijwerkingen in de tijd volgen
- Gebaseerd op EU-signaal apotheek
- Patient actief volgen vanaf start geneesmiddel
- Geautomatiseerd proces



## Samenwerking en ondersteuning



## Projecten

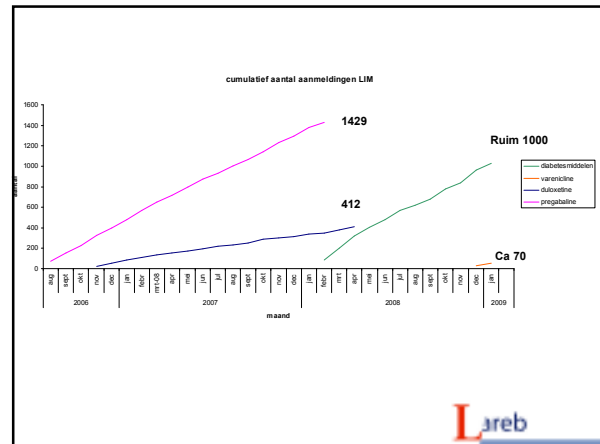
- Alle antidiabetica muv insulines: februari 2008
- Varenicline (Champix): december 2008

Gestopt:

- Pregabaline (1429 inclusies)
- Duloxetine (412 inclusies)

Nu 1059 deelnemende apotheken (56%)

Lareb



Lareb

## Zorggroep Almere

- 8 van de 22 apotheken aangemeld
- Sinds de start in 2006
  - 6 apotheken hebben deelnemende patiënten (gehad)
  - Gezamenlijk aantal: 18 patiënten
  - Meest actieve apotheken
    - De Boog (6)
    - De Spil (4)
- Meer deelnemers → meer kennis bijwerkingen

Lareb

## Interim analyse pregabaline

- 60% van de patiënten meldt een vermoede bijwerking
  - Neurologisch & maagdarmklachten
  - Bijna alle bijwerkingen in 1B-tekst
  - Weinig ernstige bijwerkingen gemeld
- 58% van de patiënten meldt bijwerking in eerste en tweede enquête
  - Bijwerking blijktbaar geen reden tot stoppen pregabaline

Vaak duizelig van pregabaline. Oosterhuis I, Harmark Lvd, Hendriks J, Puijtenbroek EP. Pharmaceutisch Weekblad 2008 (6), 30-34

Lareb

## Bijwerkingen pregabaline

- > 40% bijwerking op centraal zenuwstelsel
  - 1e enquête bijna 50%
  - Duizeligheid (36%), slaperigheid (22%)
- Weinig ernstige bijwerkingen
- Bijna alle bijwerkingen in 1B tekst
- Publicatie in bewerking

Vaak duizelig van pregabaline. Oosterhuis I, Harmark Lvd, Hendriks J, Puijtenbroek EP. Pharmaceutisch Weekblad 2008 (6), 30-34

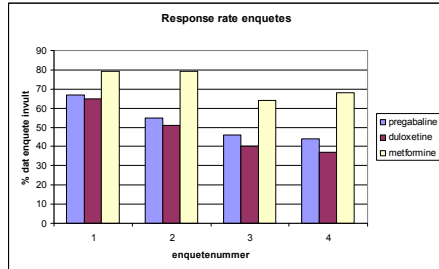
Lareb

## Top 10 bijwerkingen pregabaline

Bijwerking	Percentage
Duizeligheid	15.6
Slaperigheid	9.5
Moeheid	5.3
Dronken gevoel	4.1
Aandacht er niet bij kunnen houden	3.4
Hoofdpijn	3.4
Constipatie	3.1
Gewichtstoename	3.0
Geheugenverlies	2.6
Misselijkheid	2.4

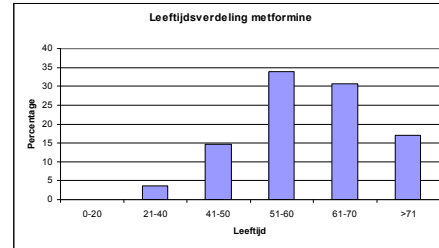
Lareb

## Response rate



Lareb

## Leeftijdsverdeling metformine



Lareb

## Meedoen is eenvoudig

- Meegeven flyer bij EU antidiabetica of varenicline
- Uitleg aan de balie belangrijk!
  - LIM checklist
  - SBA cursus assistenten



## LIM implementeren

- Assistenten zijn belangrijk!
- Bespreking in werkoverleg
  - Terugkerend thema
  - Thema's: aantal nieuwe patienten, nieuwe ontwikkelingen
- Nieuwsbrief

Lareb

## Om te beginnen....

- Brief
  - Apotheken die nog niet meededen: aangemeld
  - Apotheken die al wel meededen
- Meer tips & trucs: LIM-website  
[www.larebmonitor.nl/apotheker](http://www.larebmonitor.nl/apotheker)

Lareb





## Registratie zorg

Aantal EU LIM middelen 2008	Aantal folders meegegeven 2008	Aantal patiënten aangemeld 2008	Enquete 1 ingevuld 2008	Enquete 2 ingevuld 2008	Etc ...
Januvia: 89 Champix: 12	45 11	29 9	27 6	26 2	

- Eerste Uitgiftes: uit apotheekstelsel halen
- Folders: bijhouden in de apotheek
- Patiënten aangemeld: brief Lareb
- Enquetes ingevuld: LIM-site



## Meedoen met LIM

- Bewaking veiligheid nieuwe geneesmiddelen
  - Nieuwe bijwerkingen
  - Beloop bijwerkingen in de tijd
- Versterken rol apotheker als geneesmiddelspecialist
- Toekomst: bijwerkingenadvies op maat?



Bedankt voor uw aandacht!

