



Jaarverslag 2016

1. Terugkijken en vooruitzien

In dit jaarverslag wordt een overzicht gegeven van de activiteiten van Lareb in 2016.

Lareb voert voor het CBG een deel van de wettelijke taak uit op het gebied van de geneesmiddelenbewaking (verzamelen, registreren en analyseren van meldingen over bijwerkingen van geneesmiddelen door medische beroepsbeoefenaren en patiënten), zoals vermeld in de toelichting op de Geneesmiddelenwet. Daarnaast verricht Lareb sinds 2011 taken in het kader van de Vaccinveiligheid en de Teratologie Informatie Service (TIS). Deze activiteiten worden gefinancierd vanuit het CBG en drie verschillende VWS-subsidies. De taakvelden zijn zeer nauw verbonden en vallen alle onder de kerntaak: 'het opsporen van risico's van het gebruik van geneesmiddelen en vaccins in de dagelijkse praktijk en het verspreiden van kennis daarover'. De verschillende activiteiten binnen deze kerntaak worden zo veel mogelijk geïntegreerd. Vanaf 2017 worden ook de taken van de Vaccinveiligheid door het CBG gefinancierd.

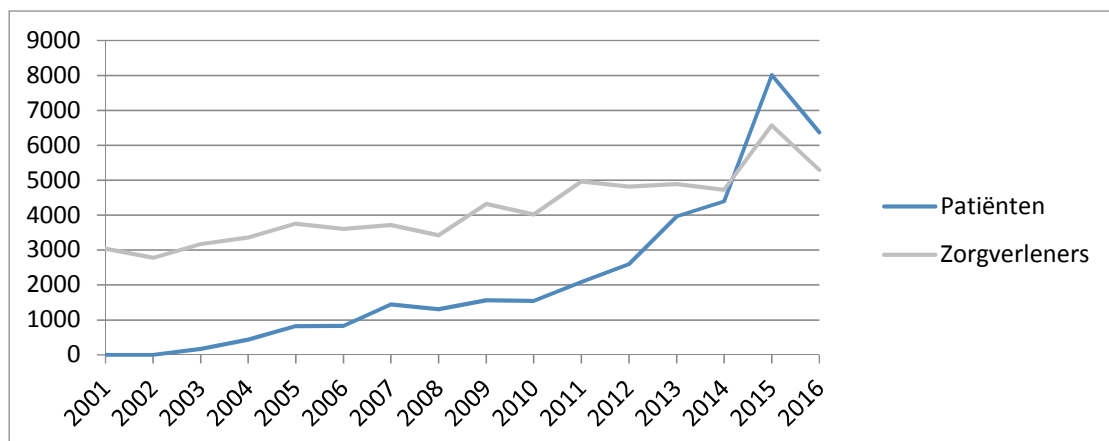
Lareb heeft naast deze kerntaak ook andere activiteiten en projecten. Deze zijn aanvullend dan wel innovatief.

De afgelopen jaren was er een stijgende trend in het totaal aantal meldingen. Maar in 2016 is het totaal aantal meldingen 18% lager dan in 2015. Dit komt mede doordat 2015 enkele uitzonderlijke pieken in meldingen kende.

Zo was er begin 2015 een enorme piek in het aantal meldingen (n=1800) – van voornamelijk patiënten – naar aanleiding van media-aandacht rondom de verpakkingswijziging van Thyrax®. Ten opzichte van 2014, is het aantal meldingen in 2016 van patiënten wel 45% hoger.

Ook de meldingen van zorgverleners kende in 2015 een uitzonderlijke piek (n=1575) door de start van het doorsturen van meldingen vanuit het DREAM-register voor reumapatiënten. Bij de start hiervan zijn alle tot dan toe geregistreerde bijwerkingen in het register, doorgestuurd. Ten opzichte van 2014 is het aantal meldingen van zorgverleners in 2016 wel 12% hoger.

Grafiek 1. Aantal meldingen per jaar van patiënten en zorgverleners 2001-2016



De daling van het aantal meldingen van de industrie, dat opgenomen is in de registratie, was voorzien. Het is namelijk – mede – het gevolg van een belangrijke efficiëntieslag die in 2016 bij de registratie van deze meldingen is gemaakt: door op een later moment meldingen van registratiehouders op te halen uit de Eudravigilance databank. Hierdoor wordt follow-up direct verwerkt in één melding in plaats van in twee meldingen. Gevolg is dat minder tijd wordt besteed aan het verwerken van deze meldingen, zonder dat de signaalwaarde ervan verloren gaat. De verwachting is dat er, in verband met de nieuwe regels van de EMA (1 november 2017), meer MAH-meldingen zullen worden opgenomen.

De bijdrage van zorgverleners in het meldsysteem is cruciaal in de veiligheidsbewaking. Toch wordt er nog steeds weinig gemeld. Daarom zijn er vanaf 2015, naast de hierboven genoemde meldingen vanuit het DREAM-register, verschillende extra initiatieven gestart.

Begin 2016 is gestart met een geautomatiseerd meldsysteem vanuit het huisartsinformatiesysteem van NHGdoc. Het aantal meldingen dat dit tot nu toe heeft opgeleverd is nog teleurstellend (n=24) omdat bepaalde functies van het NHGdoc systeem in de praktijk mogelijk weinig of niet door huisartsen wordt gebruikt. Het ontwikkelde systeem voor deze vorm van gefaciliteerd melden kan en zal ook ingezet worden in andere zorginformatiesystemen en registratie van patiënt-ervaringen. In een aantal pilotziekenhuizen is een intern meldsysteem van bijwerkingen opgestart. Het aantal meldingen van zorgverleners vanuit drie van deze ziekenhuizen is ongeveer verdubbeld, een vierde is pas onlangs gestart.

Ook het bevorderen van het melden door verpleegkundigen (project in 2015-2016), heeft geleid tot een hoger aantal meldingen ten opzichte van de jaren ervoor, toen er nog zelden gemeld werd door deze groep.

Zonder deze initiatieven zou er geen licht stijgende trend zijn van het aantal meldingen door zorgverleners (t.o.v. 2014 en de jaren daarvoor) en zou er zelfs sprake zijn van een lichte daling. Het feit dat deze initiatieven een positief effect hebben, geeft aan dat hier verder in geïnvesteerd moet worden. Daarnaast zal er naar nieuwe initiatieven en mogelijkheden worden gezocht om het melden door zorgverleners te bevorderen en te faciliteren.

2. Kengetallen 2016

	2016	2015	verschil%
Totaal aantal meldingen geneesmiddelen en vaccins:	19.708	24.167	-18%
A. meldingen patiënten en zorgverleners	11.661	14.581	-20%
B. ophalen meldingen van farmaceutische bedrijven	8.027	9.579	-16%
C. via CCMO	20	7	186%
Onderverdeling meldingen A (rechtstreeks bij Lareb ontvangen meldingen)			
naar meldgroep:			
> meldingen patiënten	6.370	8.010	-20%
> meldingen zorgverleners	5.291	6.571	-19%
naar soort:			
> meldingen geneesmiddelen	9.702	12.581	-23%
> meldingen vaccins	1.959	2.000	-2%
Analyses	296	213	39%
Database-screenings	1.203	520	131%
Signaleringen	30	39	-23%
LIM nieuwe inclusies:			
> geneesmiddelen	527	575	-8%
> griepvaccinatie	611	1.475	-59%
TIS monitoring zwangerschappen (pREGnant en Fetis)	1.249	878	42%
Telefonische informatieverzoeken bij TIS	2.200	2.224	-1%
Bezoeken GZB-boekje op website	69.455	64.004	9%
Publicaties	75	68	10%
Media-aandacht	61	50	22%
Aantal infovragen telefoon en email	1.822	1.888	-3%
Aantal nieuwsbrieven	8	8	-
Aantal onderwijsmomenten	54	45	20%
Aantal presentaties	31	40	-23%
Lareb stands	16	7	129%
Aantal bezoeken www.lareb.nl	578.704	478.900	21%

3. Geneesmiddelen- en vaccinveiligheid

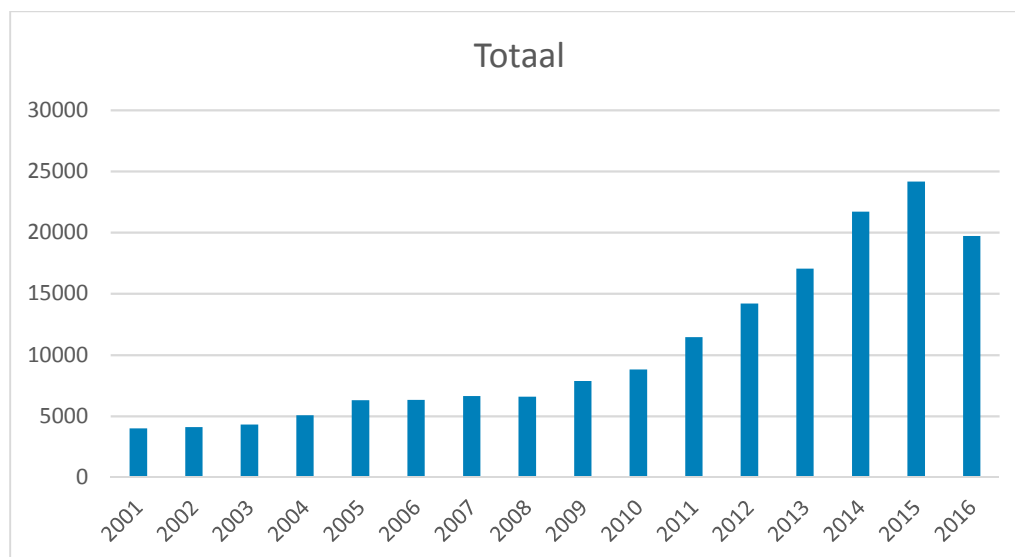
Een belangrijke taak van Lareb is het verzamelen, registreren en analyseren van meldingen van bijwerkingen van geneesmiddelen en vaccins. Het uitvoeren van deze taak levert signalen van mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen en vaccins op, die eerder niet of onvoldoende bekend waren.

Deze signalen en andere kennis over bijwerkingen rapporteert Lareb aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Deze informatie ondersteunt het College in haar besluitvorming met betrekking tot haar taak in de geneesmiddelenbewaking in Nederland en Europa. Naast het College informeert Lareb indien relevant ook het ministerie van VWS, het RIVM, de IGZ, de NVWA, de beroepsgroepen en het algemeen publiek over haar bevindingen. Naar aanleiding van actualiteiten en op verzoek, maakt Lareb analyses en overzichten indien ze van mening is dat dit bijdraagt aan de voorlichting en duiding van risico's van geneesmiddelen en vaccins.

Meldingen

Afgelopen jaar ontving Lareb in totaal 19.708 meldingen. Ten opzichte van 2015 is dat een daling van 18%. Van deze meldingen zijn er 11.661 van zorgverleners en patiënten. De meldingen komen grotendeels binnen via het digitale meldformulier op de website. Via de in 2016 gelanceerde Bijwerkingen App werden 129 meldingen ontvangen.

Grafiek 2. Totaal aantal meldingen 2001 – 2016



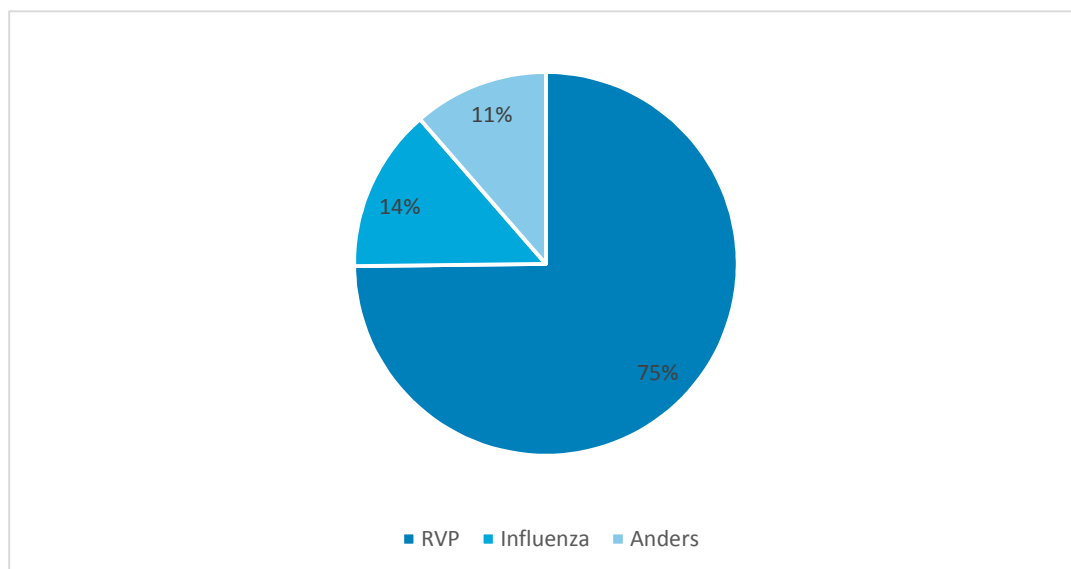
Alle binnengekomen meldingen controleert Lareb op volledigheid en mogelijke onduidelijkheden. Indien gewenst wordt extra informatie bij de melder en/of de behandelend zorgverlener opgevraagd. De melding wordt ingevoerd in de databank, voorzien van alle noodzakelijke gegevens. Bijwerking en geneesmiddel worden daarbij gecodeerd volgens de geldende (internationale) standaarden. Vervolgens vindt een individuele beoordeling van de melding plaats.

In 2016 zijn er 20 meldingen over niet-gesponsord onderzoek van de CCMO ontvangen. De meldingen worden doorgestuurd naar de Europese databank (Eudravigilance) en de WHO databank. De registratiehouders worden geïnformeerd over de meldingen van hun product. Meldingen die de farmaceutische industrie aan Eudravigilance verzendt, slaat Lareb ook op in haar eigen databank om zo een volledig inzicht in alle Nederlandse meldingen te krijgen. Op die manier worden ook alle meldingen in de analyses betrokken. In 2016 ging het om 8.027 meldingen.

Over middelen waarvan de patiënt zelf aangaf het zonder recept van de arts te hebben gekocht, zijn 244 meldingen ontvangen. Van andere gezondheidsproducten die onder het Warenwetbesluit vallen en niet als (traditioneel kruiden)geneesmiddel of medisch hulpmiddel zijn geregistreerd, zijn er 103 meldingen ontvangen.

In 2016 werd er 1.972 keer gemeld over een vaccin. Van deze meldingen zijn er 1.475 (75%) na een vaccinatie in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP), 272 (14%) na de seizoensgriepvaccinatie en 225 (11%) na overige vaccintoedieningen.

Grafiek 3. Meldingen per vaccingroep – 2016

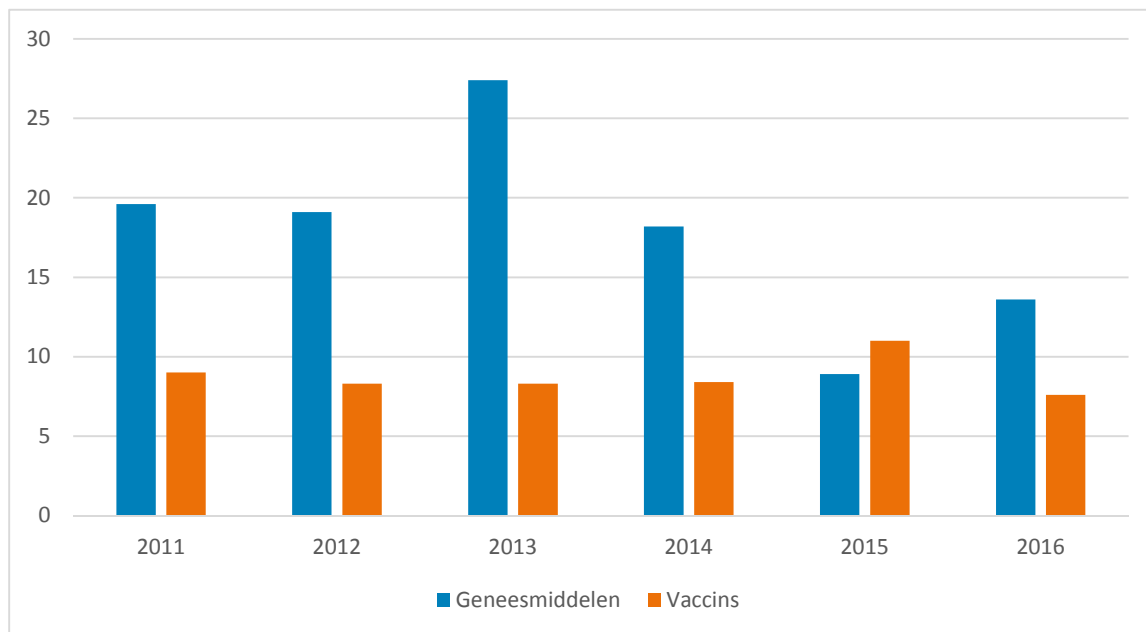


Ernstige meldingen

Lareb volgt voor de definitie van 'ernstige melding' de internationaal afgesproken CIOMS-criteria: bijwerkingen met als gevolg overlijden, levensbedreigende gebeurtenissen, ziekenhuisopname of verlenging hiervan, bijwerkingen resulterend in ernstige en/of permanente handicap of die leiden tot aangeboren afwijkingen. Daarnaast is het voor de melder mogelijk om op basis van (medisch) inzicht bijwerkingen als ernstig te beschouwen.

Van de rechtstreeks bij Lareb binnengekomen meldingen was 14% van de meldingen over geneesmiddelen ernstig en bij de meldingen na vaccinatie was dit bij 8% het geval.

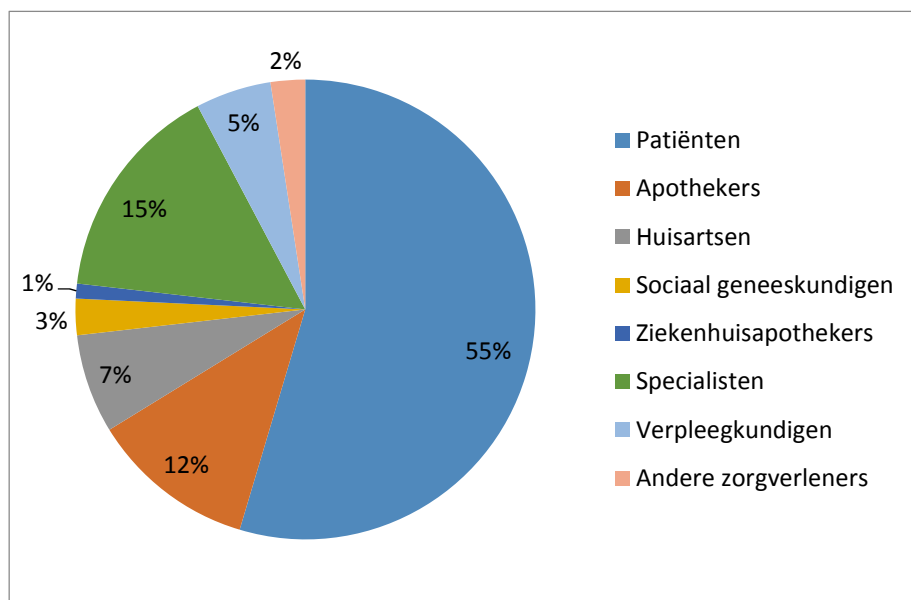
Grafiek 4. Percentage ernstige meldingen geneesmiddelen en vaccins 2011 – 2016



Melders

Van de 11.661 meldingen, rechtstreeks gemeld aan Lareb, waren er 6.370 van patiënten en 5.291 van zorgverleners.

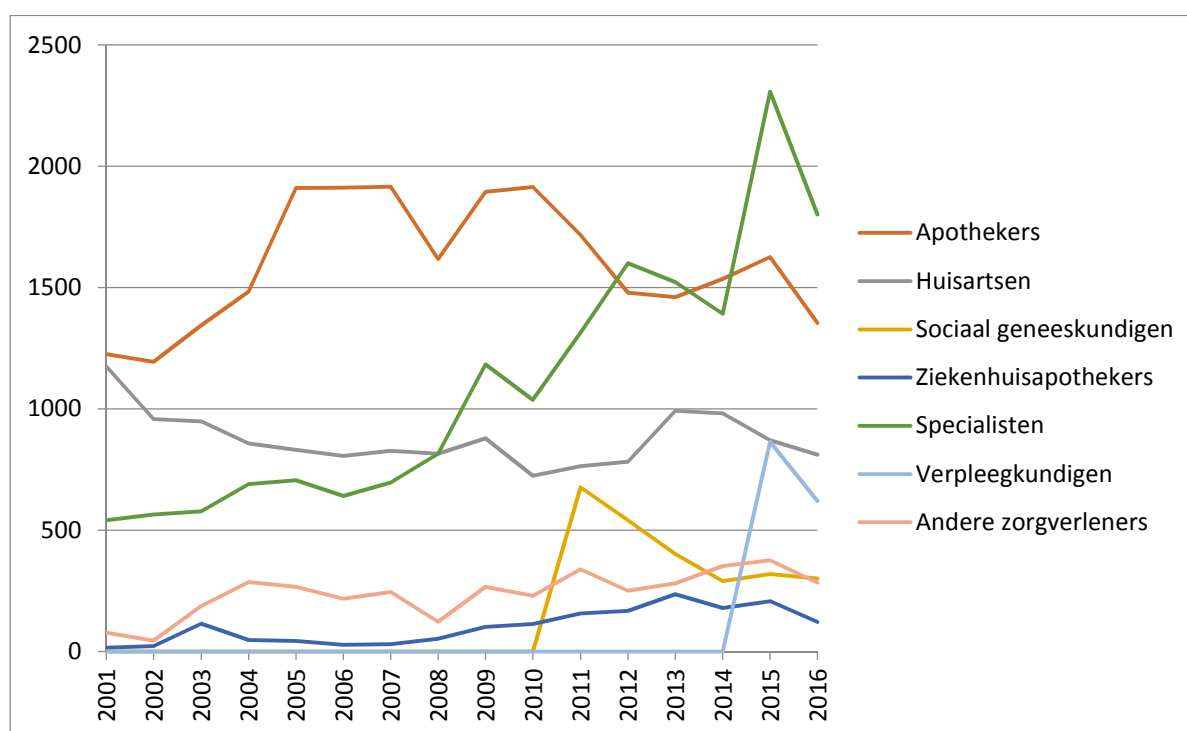
Grafiek 5. Alle rechtstreeks bij Lareb ontvangen meldingen per groep – 2016



Het aantal meldingen van patiënten was 20% lager ten opzichte van 2015. Het aantal meldingen van zorgverleners was 19% lager. In 2015 waren er uitzonderlijke pieken. Zo was er begin 2015 een enorme piek in het aantal meldingen (n=1800) – van voornamelijk patiënten – naar aanleiding van media-aandacht rondom de verpakkingswijziging van Thyrax®. Ook in meldingen van zorgverleners was er een uitzonderlijke piek (n=1575) door de start van het doorsturen van meldingen vanuit het DREAM-register voor reumapatiënten. Bij de start hiervan zijn alle tot dan toe geregistreerde bijwerkingen in het register, doorgestuurd. Ten opzichte van 2014 is het aantal meldingen in 2016 van patiënten 45% en van zorgverleners 12% hoger.

Van de zorgverleners meldden in 2016 specialisten 1.801 keer, apothekers 1.354, huisartsen 811, verpleegkundigen 620 en ziekenhuisapothekers 121 keer. Ten opzichte van 2014 zijn met name het aantal meldingen van specialisten en verpleegkundigen gestegen door het doorsturen van meldingen vanuit registers, de interne meldsystemen in een aantal pilotziekenhuizen en de meldcampagne onder verpleegkundigen.

Grafiek 6. Meldingen per jaar in 2001 – 2016, per groep zorgverleners



Lareb Intensive Monitoring

Lareb volgt het optreden van bijwerkingen van een aantal geneesmiddelen ook actief met Lareb Intensive Monitoring (LIM). Patiënten worden bij het gebruik van een geneesmiddel gedurende een langere periode gevraagd, via web-based vragenlijsten, naar het optreden en het beloop van bijwerkingen. Het doel van LIM is om meer inzicht te krijgen in de frequentie, de tijdsrelaties en het beloop van de bijwerkingen. In 2016 werden gebruikers van 18 geneesmiddelen gevolgd met LIM, waaronder de nieuwe antidiabetica (inclusies gestopt in 2016) en nieuwe orale anticoagulantia. Het aantal nieuwe inclusies was 527. In de jaarlijkse monitoring van het griepvaccin namen 611 patiënten deel. Ook is gestart met het monitoren van biologische geneesmiddelen (H6. Overige activiteiten).

Analyses en signaleringen

Ervaren artsen en apothekers bespreken tijdens het wetenschappelijk overleg wekelijks de interessante nieuwe meldingen. Meldingen over bijwerkingen worden nader geanalyseerd en waar nodig worden signaleringen doorgegeven aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en (indien relevant) aan het VWS, RIVM, de IGZ of de NVWA.

Samen met het CBG is een meer dynamische, meer flexibele en intensievere informatie-uitwisseling en samenwerking over mogelijke signaleringen ingevoerd. Door deze ontwikkeling komen signaleringen en de vervolgstappen sneller tot stand. Ook is er een duidelijke verbetering van de kwaliteit ervan.

In totaal werden er 296 analyses ingezet waarvan er 30 signaleringen verder werden uitgewerkt en gepubliceerd. Hiervan werden er 26 gerapporteerd aan het CBG en, als het een vaccin betrof, ook aan het RIVM (1). Drie signaleringen werden gerapporteerd aan de NVWA, twee aan zowel CBG en IGZ en één aan de IGZ. Bijlage 1 geeft een overzicht van de gepubliceerde signaleringen in 2016.

Kenniscentrum bijwerkingen

Over nieuwe signaleringen en kennis wordt, indien relevant geacht, gepubliceerd.

In 2016 werden 75 publicaties gerealiseerd, zowel in nationale als internationale tijdschriften (Bijlage 2). Daarnaast verscheen Lareb 61 keer in diverse media. Twintig keer verscheen er een bericht in onder andere vak- en dagbladen en tijdschriften. Ook kwam Lareb zes keer op radio of tv. Op haar website en in digitale nieuwsbrieven geeft Lareb informatie over bijwerkingen. In 2016 is de nieuwsbrief Bijgelicht vier keer uitgebracht, de internationale nieuwsbrief twee keer en het Informatiebulletin Geneesmiddelen en Zwangerschap twee keer. In totaal waren er 10.112 ontvangers.

Van de meldingen van bijwerkingen na vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma is over het voorafgaande jaar (2015) een verslag verschenen. Ook van de bijwerkingen, gemeld na griepvaccinatie, is er na afloop van de seizoensvaccinatie (2015/2016) een verslag gemaakt.

Over bijwerkingen van geneesmiddelen en vaccins zijn 1.303 informatievragen telefonisch beantwoord, 518 per mail en één per brief.

In mei werd ter ere van het 25-jarige bestaan een symposium gehouden.

In samenwerking met PAO Farmacie en Boerhaave Nascholing is de Lareb Bijwerkingendag georganiseerd en is een nascholingscursus voor apothekers en artsen georganiseerd. Ook werd een congres over bijwerkingen georganiseerd voor verpleegkundigen.

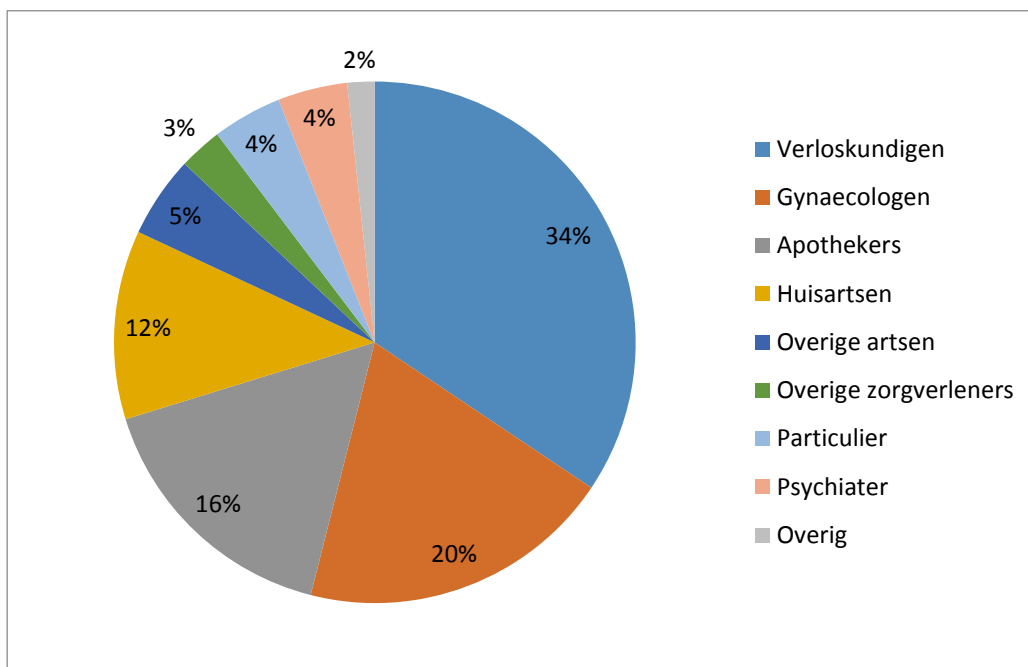
Daarnaast werden 54 bijdragen geleverd aan onderwijs en werd er 31 keer een presentatie aan voornamelijk zorgverleners gegeven. Vaker dan eerdere jaren, namelijk 16 keer, was Lareb aanwezig met een informatiestand op bijeenkomsten van zorgverleners of patiëntenorganisaties. Vooral de congressen voor verpleegkundigen werden vaker bezocht.

4. Teratologie Informatie Service

Het doel van de TIS is geneesmiddelgebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding veiliger maken. Er wordt gestreefd naar een optimale informatievoorziening aan hulpverleners. Veel tijd wordt dan ook geïnvesteerd in het op peil houden van kennis en het vertalen van deze kennis naar verantwoorde informatie op de website. In een wetenschappelijk inhoudelijk overleg wordt besproken en afgewogen of nieuwe kennis tot aanpassing van adviezen moet leiden.

In 2016 zijn 2.200 telefonische vragen beantwoord. Dit aantal is vergelijkbaar met het jaar ervoor. Wederom is er een stijging van het aantal bezoeken van de website-functie, waarbij voor elk geneesmiddel de stand van zaken over de kennis van risico's tijdens de zwangerschap en borstvoeding kan worden opgezocht. In 2016 is 69.455 keer van deze service gebruik gemaakt.

Grafiek 7. Wie belde TIS?



Een kerntaak van TIS is het monitoren van zwangerschappen waarbij een blootstelling aan een geneesmiddel heeft plaatsgevonden.

Met het zwangerschapsregister pREGnant worden via online vragenlijsten gegevens verzameld bij de zwangere vrouw over het verloop van de zwangerschap en de bevalling, het geneesmiddelengebruik, leefgewoonten en de gezondheid van het (ongeboren) kind. Met deze gegevens kan inzicht verkregen worden in de mogelijke effecten van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en kunnen mogelijke risico's worden ontdekt.

Zwangere vrouwen worden vooral via verloskundigen- en gynaecologenpraktijken in het zwangerschapsregister pREGnant geïnccludeerd. Indien er tijdens de TIS telefoondienst sprake is van geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap, wordt de zorgverlener gevraagd de zwangere vrouw uit te nodigen voor deelname aan pREGnant.

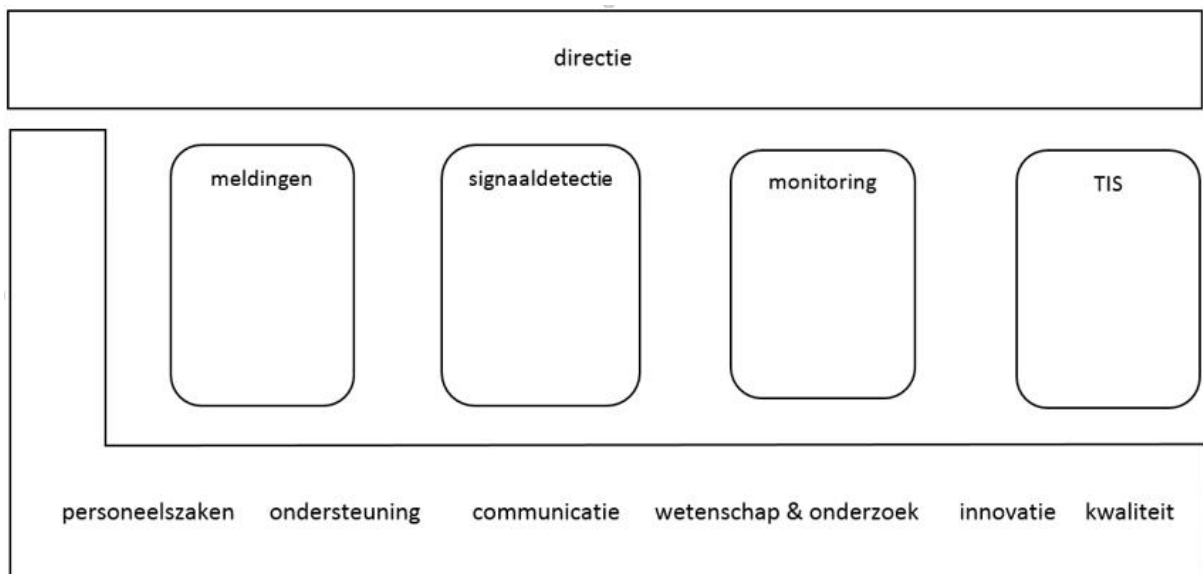
In 2016 zijn er in totaal 1.249 zwangere vrouwen in de monitoring geïnccludeerd.

5. Organisatie en management

Organisatie

Lareb heeft een matrix als organisatiemodel. Daarnaast zijn er tijdelijke projecten. Voor elk kernproces en project en voor alle overkoepelende zaken is er een verantwoordelijke. Daarnaast kunnen medewerkers specifieke verantwoordelijkheden hebben voor een specifiek onderwerp dat al dan niet binnen een kernproces valt. Ook kunnen medewerkers contactpersoon zijn van externe organisaties. Al deze verantwoordelijkheden staan in een intern document beschreven.

Figuur 1. Organogram matrix



In 2016 is in samenspraak met het personeel en het Bestuur een visie en missiedocument opgesteld (Bijlage 3).

In 2016 was gemiddeld 24,2 fte werkzaam voor de geneesmiddelenbewaking, gemiddeld 2,8 fte voor de vaccinbewaking, 0,5 voor LIM en gemiddeld 5,0 fte voor de TIS.

In 2016 vond de jaarlijkse toetsing van de ISO 9001:2008 norm op het kwaliteitsmanagementsysteem plaats. Het certificaat werd op basis van deze controle gecontinueerd.

De werkwijze van de wetenschappelijk adviesraad is aangepast aan de nieuwe dynamischere samenwerking met het CBG. De naam is aangepast naar Klinische Adviesraad, omdat dit meer recht doet aan haar functie. Deze functie is klinische advisering bij meldingen, analyses en signaleringen. Deze adviesraad kwam in 2016 twee keer bij elkaar en de leden werden tussendoor regelmatig geraadpleegd. Het Algemeen Bestuur van Lareb vergaderde in 2016 vijf keer.

Het jaarverslag is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van directie en het bestuur. Goedkeuring van het jaarverslag heeft plaatsgevonden in de bestuursvergadering van 23 maart (zie Bijlage 4 voor een overzicht van de bestuursleden).

Automatisering

In 2015 is de ontwikkeling van een nieuw IT-systeem gestart dat ondersteunend is voor de kerntaak van Lareb: het ontvangen, registreren, beoordelen, analyseren en doorzenden naar EMA van meldingen van bijwerkingen. Europese regelgeving stelt nieuwe eisen aan gegevens-uitwisseling van meldingen van bijwerkingen. In 2015 is er mede daarom een extra subsidie ontvangen voor het vervangen van het IT-systeem.

Gerelateerd hier aan is ook de ontwikkeling van een kennismanagementsysteem in 2015 gestart. De primaire processen van de organisatie zijn zeer kennisintensief. Dagelijks wordt gebruik gemaakt van zowel interne als externe bronnen voor het beoordelen van meldingen, het uitvoeren van analyses en het schrijven van artikelen en het beantwoorden van telefonische vragen. Door alle aanwezige kennis op één punt te bundelen, continu up-to-date te houden en te linken aan die primaire processen, zal verbetering van zowel de efficiency als de kwaliteit worden bereikt.

Deze IT-innovaties zijn in 2016 volgens planning verlopen en zullen eind 2017 worden afgerond. In 2016/2017 is een nieuwe website en meldformulier ontwikkeld, na enige vertraging zijn beiden begin maart 2017 live gegaan.

In de tweede helft van 2016 is een nieuwe, veel flexibelere versie van LIM opgeleverd. Begin 2017 zijn de eerste nieuwe LIM-onderzoeken hiermee gestart.

6. Overige activiteiten en projecten

Lareb heeft een aantal overige activiteiten en projecten die niet ten laste van de door het CBG en VWS verstrekte subsidie komen.

pREGnant

De projectperiode voor pREGnant, gefinancierd door ZonMw, liep van 2012 t/m september 2016. Het project is afgerond. De monitoring van geneesmiddelengebruik en zwangerschap verloopt nu volledig via dit systeem waarmee pREGnant onderdeel is van de reguliere activiteiten en als taak bij TIS is ondergebracht.

Ketenproject ouderen

Lareb participeert in een onderzoek van het RIVM (2016-2017), waarin gekeken wordt of door middel van een hiervoor te ontwikkelen vragenlijst, een beter zicht gekregen kan worden op bijwerkingen en de gevolgen hiervan bij ouderen die in een verpleeghuis verblijven. Hierbij wordt ook onderzocht in hoeverre het haalbaar is om de ontwikkelde methode breed in te zetten om bijwerkingen in de groep van kwetsbare ouderen systematisch te monitoren. Op basis van de opgedane ervaringen zullen aanbevelingen aan de geneesmiddelenketen gedaan worden om het systematisch verzamelen van bijwerkingen bij deze groep, kwetsbare ouderen, te verbeteren.

Peuterprik

In 2014 is een LIM-onderzoek gestart waarin de veiligheid van twee vaccins wordt vergeleken, die op verschillende productielocaties onder de naam Neisvac geproduceerd worden. Het NeisVac-vaccin is een vaccin tegen meningococci C en wordt gebruikt in het Rijksvaccinatieprogramma bij de 'peuterprik' (14 maanden). Omdat de productielocatie van dit vaccin wordt gewijzigd heeft de Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), oftewel de verantwoordelijke registratieautoriteit, gevraagd bijwerkingen van de vaccins uit beide productiefaciliteiten te monitoren. De dataverzameling vond plaats in 2014-2016. Het project is in 2016 naar tevredenheid afgerond met een rapportage. Het totaal aantal inclusies was 2.727. Er bleek geen verschil in reactogeniteit tussen de twee vaccins.

Monitoring veiligheid biologische geneesmiddelen (ZonMW)

In dit project (2016-2019) wordt een pilot ten behoeve van een nationale veiligheidsmonitoring voor biologische geneesmiddelen uitgevoerd. Het doel van het landelijk monitoringsysteem is een tijdige herkenning van (batch gerelateerde) problemen bij het gebruik van biologische geneesmiddelen. Hiervoor zal de infrastructuur van LIM toegepast worden, waarbij patiënten door middel van online vragenlijsten gevraagd worden naar hun ervaringen met bijwerkingen. Deze gegevens worden waar mogelijk aangevuld met gegevens uit ziekenhuizen. Aan de pilot zullen ten minste vijf ziekenhuizen deelnemen.

WEB-RADR

Sinds september 2014 participeert Lareb in een Innovative Medicines Initiative (IMI) project, ter ontwikkeling en evaluatie van een app voor het melden van bijwerkingen en het opsporen van bijwerkingen via social media. Het project duurt drie jaar.

WHO

Om wereldwijd te kunnen opereren maakt de WHO gebruik van experts in de gezondheidszorg. Zij doet daarvoor een beroep op instituten die over waardevolle (wetenschappelijke) kennis beschikken. Lareb is sinds 2013 aangewezen als WHO Collaborating Centre for Pharmacovigilance in Education and Patient Reporting. Lareb krijgt een vergoeding voor haar bijdrage aan dit programma. De komende jaren worden in samenwerking met de WHO onderwijsprogramma's opgezet en ontwikkeld op het vlak van bijwerkingen voor artsen, apothekers en andere medische beroepsgroepen.

Bijlage 1. Overzicht gepubliceerde signaleringen

1. Statins and diplopia
2. Paroxetine and gynaecomastia
3. Vaginal estriol and influenza-like symptoms
4. Minocycline and erythema nodosum
5. Overzicht over meldingen Midalgan warm® en Midalgan extra warm®
6. Sulfamethoxazole with trimethoprim and Tooth and tongue discolouration
7. Substitutie van flecaïnide
8. Doxycycline and fixed drug eruptions
9. Jaaroverzicht 2015 meldingen onder de Warenwet
10. Methylphenidate and priapism
11. Overview anti-epileptic drugs and lack of efficacy after drug substitution
12. Update overview new oral anti-diabetic drugs
13. Flucloxacillin and AGEP
14. Simvastatin 20 mg Accord and remarkable taste
15. Dermal corticosteroids and withdrawal symptoms
16. Idelasinib and leukocytosis
17. Clioquinol overview—an update
18. DOAC overview
19. Vitamine B6 and neuropathy – an update
20. Meldingen na substitutie omeprazol naar Omecat®
21. MMRvaxPRO and persistent crying
22. Mebeverine and amphetamine drug test positive
23. Ferrofumarate and tooth discolouration
24. Desoximethasone and bloodglucose increased
25. Azathioprine and chromaturia
26. Overview of reports received after substitution of levothyroxine due to Thyrax Duotab out-of-stock
27. Insulin aspart and Medical Device complication
28. Decreased effectivity associated with the revised formulation of the salbutamol aerosol from Sandoz®-- an update of the reports
29. Enzalutamide capsules and swallowing difficulties
30. Desloratadine and behavioural changes- an update

Bijlage 2. Publicatielijst

Wetenschappelijke publicaties

1. Boekel A van, Hartman J. Een kleuter met een rode, gezwollen arm na vaccinatie. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde* 2016 Jun 15;2016(160):D161.
2. Damkier P, Passier A, Bo Petersen L, Havnen G, Thestrup Pedersen AJ. Changing of the guards: EMA warning on paternal use of mycophenolate mofetil: An unnecessary and insufficiently substantiated precaution. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016 Oct;106(10):860-861.
3. Ekhart C, Horst P van der, Hunsel FPAM van. Unbearable pruritus after withdrawal of (levo)cetirizine. *Drug Saf Case Rep.* 2016 Dec;3(1):16.
4. Ekhart C, Jong L de, Gross-Martirosyan L, van Hunsel F. Muscle rupture associated with statin use. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Aug;82(2):473-7.
5. Härmark L, Raine J, Leufkens B, Edwards R, Moretti U, Sarinic VM, et al. Patient-reported safety information: a renaissance of pharmacovigilance? *Drug Safety* 2016 Jul 5.
6. Hunsel FPAM van, Jong LAW de, Vries T de. (es)omeprazole and discoloration of regurgitated gastric contents in infants; worrying for care-takers and a sign of a reduced bioavailability. *J Pediatric Pharmacol Ther* 2016 Aug 1;21(3):260-2.
7. Hunsel FPAM van, Venhuis BJ, Keizers PH, Kant A. A 'natural' weight loss product containing sibutramine. *Drug Test Anal.* 2016 Mar;8(3-4):311-4.
8. Jessurun N, Marum R van, Hermens WA, Puijtenbroek EP van. Advanced age and female sex as risk factors for high anion gap metabolic acidosis after a drug interaction between paracetamol and flucloxacillin: a case series. *J Am Geriatr Soc* 2016;64(10):e90-e93.
9. Jong LAW de, Härmark L, Puijtenbroek EP van. Time course, outcome and management of adverse drug reactions associated with metformin from patient's perspective: a prospective, observational cohort study in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2016 Feb 11;2016(72):615-22.
10. Klein K, Scholl J, Vermeer N, Broekmans AW, Puijtenbroek EP van, Bruin M de, et al. Traceability of biologicals in The Netherlands: an analysis of information-recording systems in clinical practice and spontaneous ADR reports. *Drug Saf* 2016 Feb 1;2016(39):185-92.
11. Lengsavath M, Pra A de, Ferran A de, Brosch S, Härmark L, Newbould V, et al. Social media monitoring and adverse drug reaction reporting in pharmacovigilance: an overview of the regulatory landscape. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2016 Jul 13.
12. Maas R, Muller A, Esselink R, Murk JL, Warnke C, Killestein J, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J Neurol* 2016 Jul 11;263(10):2004-21.
13. Matos C, Härmark L, Hunsel FPAM van. Patient reporting of adverse drug reactions: an international survey of national competent authorities' views and needs. *Drug Safety* 2016[39], 1105-1116. 2016.
14. Passier A, Winkel B te. Domperidon en lactatie: langdurig gebruik ontraden (ingezonden brief). *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde* 2016 Dec 8.
15. Richardson JL, Stephens S, Yates LM, Diav-Citrin O, Arnon J, Beghin D, Kayser A, Kennedy D, Cupitt D, Winkel B te, Peltonen M, Kaplan YC. Pregnancy outcomes after maternal varenicline use; analysis of surveillance data collected by the European Network of teratology information services. *Reproductive Toxicology* 2016 Nov 13;2017(67):26-34.

16. Rolfes L, Hunsel FPAM van, Puijebroek EP van. Response to the validity and reliability of a signal impact assessment tool: statistical issue to avoid misinterpretation. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 1010;2016(25):1217.
17. Rolfes L, Hunsel FPAM van, Taxis K, Puijebroek EP van. The Impact of Experiencing Adverse Drug Reactions on the Patient's Quality of Life: A Retrospective Cross-Sectional Study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2016;39(8):769-76.
18. Rolfes L, Kolfschoten J, Hunsel FPAM van, Kooijman M, Puijebroek EP van. Actions in response to drug safety signals arising from a spontaneous reporting system; retrospective study in The Netherlands. *International Journal of risk & Safety in Medicine* 2016 Nov 1;28(2):115-23.
19. Rolfes L, Kolfschoten J, Hunsel FPAM van, Puijebroek EP van. The validity and reliability of a signal impact assessment tool. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016 Jun 1;25(7):815-9.
20. Scholl JHG, Puijebroek EP van. The value of time-to-onset in statistical signal detection of adverse drug reactions: a comparison with disproportionally analysis in spontaneous reports from the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Dec;25(12):1361-1367
21. Smeets T, Hunsel FPAM van. Red-brown urine discolouration in two patients taking mesalamine. *Drug Safety* 2016 May 12;3(6):1-4.
22. Smeets T, Jessurun N, Härmark L, Kardaun SH. Clindamycin-induced acute generalised exanthematous pustulosis: five cases and a review of the literature. *The Netherlands Journal of Medicine* 2016 Dec 1;74(10):421-8.
23. Venhuis BJ, Hunsel FPAM van, Koppel S van de, Keizers PH, Jeurissen SM, Kaste D de. Pharmacologically effective red yeast rice preparations marketed as dietary supplements illustrated by a case report. *Drug Test Anal.* 2016 Mar;8(3-4):315-8.
24. Venhuis BJ, Scholl J, Keizers P. Naar schatting ten minste 150.000 gebruikers van illegale erectiemiddelen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016 Oct 1;160(39):40-2.
25. Vries TW de, Hunsel FPAM van. Adverse drug reactions of systemic antihistamines in children in the Netherlands. *Arch Dis Child* 2016 Sep 21;2016(101):968-70.
26. Vries LC de, Swart-de Ruijter I, Puijebroek EP van. De Teratologie Informatie Service. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2016 May 1, 160:A9900.
27. Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Rousson V, Panchaud A, Rothuizen LE, Bernard N, Vial T, Yates LM, Pistelli A, Ellfolk M, Eleftheriou G, Vries LC de, Jonville-Bera AP, Kadioglu M, Biollaz J, Buclin T. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology.* 2016 Jun 14;86(24):2251-7.

Publicaties in vakbladen

1. Boekel A van. Longziekte door medicatie moeilijk te herkennen. *Pharmaceutisch Weekblad* 2016 Jun 10;151(23):22-3.
2. Boekel A van. Noscapine en angio-oedeem. *Geneesmiddelen Bulletin* 2016 Jun 10;50(5):55-56
3. Cuppers-Maarschalkerweerd B. Metformine serieuze optie bij zwangerschapsdiabetes. *Pharmaceutisch Weekblad* 2016;151(49):20-1.
4. Eekeren R van. Oog voor bijwerkingen. *Tijdschrift voor Othoptie* 2016 May 15;41(1):20-7.
5. Gorp A van. Bijwerkingen in de apotheek. *Uitsluitend Apotheek (UA)* 2016 Feb 29;2016(1):20-1.
6. Gorp A van. Jongere gebruikers van agomelatine ervaren vaker bijwerkingen. *Uitsluitend Apotheek (UA)* 2016 (5):20-21.
7. Gorp A van, Bleijenberg OT. Methylfenidaat en nicotinebehoefte. *Psyfar* 2016 Jun 1;11(2):31-3.

8. Grootheest AC van, Härmark L. Lareb toont al kwart eeuw de kracht van spontane rapportage. *Pharmaceutisch Weekblad* 2016 May 1;151(18/19):18-9.
9. Hunsel FPAM van, Koppel S van de. Gebruik van kruidenpreparaten niet zonder risico's. *Psyfar* 2016;11(1):53-59.
10. Hartman J, Hunsel FPAM van. Verslaving niet uitgesloten bij snelwerkend fentanyl. *Pharm Weekblad* 2016;151(10):30-31.
11. Pelzer L, Muller A. Trismus bij methylfenidaat en dexamfetamine. *Psyfar* 2016 Dec 1;11(4):50-3.
12. Rolfes L. Haarverlies soms irreversibel na gebruik van docetaxel. *Pharmaceutisch Weekblad* 2016 Sep 16;151(36):26-7.
13. Rümke HC. Samenstelling van vaccins en bijwerkingen. *Tijdschrift voor Jeugdgezondheidszorg*. 48(6):126-133
14. Rümke HC, Phaff T. Verkleurde benen na zuigelingenvaccinaties. *Tijdschrift voor Jeugdgezondheidszorg* 2016 Apr 15;48(4):32-6.
15. Rümke HC. Postvaccinatie verschijnselen: prikplaatsreacties en reactogeniciteit. *Tijdschrift voor Jeugdgezondheidszorg* 2016 Jun 1;48(6):50-6.
16. Schroeff J van de, Hansma A, Thio B. Fumaraten en progressieve multifocale leuko-encefalopathie. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 2016 Feb 1;26(2):68-72.
17. Smeets T. Verergering van stotteren tijdens het gebruik van bupropion. *Psyfar* 2016 Mar 30;11(1):32-5.
18. Smeets T, Muller-Hansma A. Opvallend bij mirabegron: cardiovasculaire bijwerkingen. *Pharmaceutisch Weekblad* 2016 Jan 22;151(3):17-20.
19. Span J, Kooijman M, Hunsel FPAM van, Postma D. Alertheid geboden bij omzetten levothyroxine. *Pharmaceutisch Weekblad* 2016 Jan 29;151(4):12-4.
20. Steenvoorden G. Gemelde bijwerkingen '14 en '15 van reizigersvaccins en malarieprohylaxe bij Bijwerkingencentrum Lareb. Update Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) 1 A.D.;18(3):6-7.
21. Vorstenbosch S. Bouwen aan pREGnant-register verbetert zorg voor zwangere. *Pharmaceutisch Weekblad* 2016 Feb 5;151(5):12-4.
22. Vorstenbosch S, Gorp A van. Gewichtstoename vaak reden tot staken van agomelatine. *Pharm Weekblad* 2016 Sep 23;151(38):16-7.
23. Zweers P. Statinen en diplopie. *Geneesmiddelen Bulletin* 2016 Nov 24;50(11):128.

Publicaties voor patiënten(verenigingen) en algemeen publiek

1. Weits G. Bittere Pil: salbutamol. *Gezondgids* 2016 Feb 1;2016(1):7.
2. Weits G. Bittere Pil: vitamine D. *Gezondgids* 2016 Mar 1.
3. Weits G. Bittere Pil: co-trimoxazol. *Gezondgids* 2016 Jun 1;2016(6):7.
4. Weits G. Bittere Pil: methylfenidaat. *Gezondgids* 2016 Aug 1;augustus.
5. Weits G. Bittere pil: noscopine. *Gezondgids* 10 A.D.;2016(sept).
6. Weits G. Bittere Pil: statines. *Gezondgids* 2016 Dec 5;december 2016.
7. Weits G, Hartman J. Bijwerkingen in de dermatologie. *WCS Nieuws* 2016 Sep 1;32(3):13-5.

Abstracts

1. Gelder M van, Vorstenbosch S, Derks L, Winkel B te, Puijenbroek EP van, Roeleveld N. Validity of a web-based questionnaire to assess perinatal outcome. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 25[suppl.3], 482. 31-8-2016. Ref Type: Abstract
2. Gelder M van, Vorstenbosch S, Winkel B te, Puijenbroek EP van, Roeleveld N. Using web-based questionnaires to assess medication use during pregnancy: a validation study in two prospective cohort studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 25[suppl.3], 340-341. 31-8-2016. Ref Type: Abstract
3. Hilgersom WJA, Puijenbroek EP van. An unexpected long time to onset of injection site reactions after pneumokokken-13 vaccine in elderly. *Drug Safety* 2016[39], 1004-1005. 2016. Ref Type: Abstract
4. Hilgersom WJA, Puijenbroek EP van. Impact of different reporting procedures of AEFIs by elderly. *Drug Safety* 2016[39], 1002. 2016. Ref Type: Abstract
5. Matos C, Hunsel FPAM van, Härmark L. Development of patient reporting systems-a worldwide view. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 25[suppl.3], 415-416. 31-8-2016. Ref Type: Abstract
6. Odugbemi B, Taxis K, Puijenbroek EP van, Akpa O. The relationship between patient safety culture and medication errors among healthcare professionals in private and public hospitals in Nigeria. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 25[suppl.3], 224-225. 31-8-2016. Ref Type: Abstract
7. Oosterhuis I, Rolfes L, Ekhart C, Muller A, Härmark L. Development and validity testing of a clinical documentation-tool to assess individual case safety reports in an international setting. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 25[suppl.3], 417. 31-8-2016. Ref Type: Abstract
8. Passier A, Cuppers B, Puijenbroek EP van. EMA warning for paternal use of mycophenolate: an unnecessary precaution? *Reproductive Toxicology* 2016 Jun 1;2016(60):185-6. Ref Type: Abstract
9. Raemaekers B, Vorstenbosch S, Puijenbroek EP van. Teratology in a pharmacovigilance context: five years of experience in The Netherlands. *Birth Defects Research (Part A)* 2016[106], 451. Ref Type: Abstract
10. Richardson L, Stephens S, Yates LM, Diav-Citrin O, Arnon J, Kennedy D, Cupitt D, Kayser A, Beghin D, Peltonen M, Winkel B te, Kaplan YC, Thomas SH. Collaborative ENTIS study of the fetal effects of maternal varenicline use in pregnancy. *Reproductive Toxicology* 2016[60], 175-176. 1-5-2016. Ref Type: Abstract
11. Rolfes L, Linden L van der, Hunsel FPAM van, Taxis K, Puijenbroek EP van. The documentation of clinical information of adverse drug reaction reports: a paired comparison of duplicate reports of patients and healthcare professionals. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 25[suppl.3], 418. 31-8-2016. Ref Type: Abstract
12. Scholl J, Hunsel FPAM van. Prediction model based algorithm for a computer-assisted database screening tool. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 25[suppl.3], 501-502. 31-8-2016. Ref Type: Abstract
13. Swart I de, Vries LC de, Puijenbroek EP van. Tramadol exposure in the first trimester of pregnancy: a case series. *Reproductive Toxicology* 2015[57], 226. 1-12-2015. Ref Type: Abstract
14. Winkel B te, Beghin D, Pistelli A, Santis M de, Cassina GE, Malm H, et al. Venlafaxine exposure in pregnancy, a multicenter ENTIS study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 25[Suppl.3], 325-326. 31-8-2016. Ref Type: Abstract

Rapportages

1. Bijwerkingencentrum Lareb. Meldingen van bijwerkingen na influenzavaccinatievaccinatie. Rapportage 2015-2016.
2. Bijwerkingencentrum Lareb. Meldingen van bijwerkingen Rijksvaccinatieprogramma. Rapportage 2015.

Bookchapters

1. Cuppers-Maarschalkerweerd BNBSGM, Passier JLM, Raemaekers BC, Swart-Ruijter IW de, Vries LC de, Winkel AGW te. Commentaren Medicatiebewaking 2016/2017. Hoofdstukken Zwangerschap en Lactatie. 31^e jaargang. Health Base. Houten.

Bijlage 3. Visie en Missie

Visie

Geneesmiddelengebruik veiliger maken.

Missie

Bijwerkingencentrum Lareb is het Nederlandse kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen, waaronder vaccins én geneesmiddelengebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding. Wij signaleren risico's van het gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk en genereren en verspreiden kennis hierover.

Strategie

Dit willen wij bereiken door:

- Het bevorderen van aandacht voor bijwerkingen als onderdeel van de zorg en het bevorderen van melden van bijwerkingen;
- Het verzamelen van informatie over bijwerkingen en veiligheid van geneesmiddelengebruik door:
 - meldingen van bijwerkingen;
 - het doen van onderzoek door monitoring van specifieke groepen gebruikers of geneesmiddelen;
 - het raadplegen van andere bestaande bronnen en dataverzamelingen;
- Het duiden en omzetten tot nieuwe inzichten en kennis van de verkregen informatie samen met gegevens van andere partijen en wetenschappelijke literatuur;
- Het optimaal informeren van zorgverleners over de veiligheid van geneesmiddelengebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding;
- Het verspreiden van de kennis.

Werkwijze en kernwaarden

1. Wij zijn **open** en delen actief onze kennis met zorgverleners, patiënten, autoriteiten en producenten. Als kenniscentrum maken wij onze kennis publiek beschikbaar via onder meer onze website, publicaties en media. Voor zorgverleners is er ook een telefonische informatieservice.
2. Wij werken op **onafhankelijke wetenschappelijke** wijze met **professionals** met een sterke eigen verantwoordelijkheid, waardoor wij **kwalitatief hoogstaande** en **betrouwbare** kennis leveren.
3. Wij hebben een sterke **betrokkenheid** en **samenwerking** met zorgverleners en beroepsgroepen, patiënten- en consumentenorganisaties, universiteiten, onderzoekscentra en autoriteiten in binnen- en buitenland. Geneesmiddelenveiligheid is een gezamenlijke verantwoordelijkheid en vraagt om gezamenlijke opmerkzaamheid.
4. Wij zetten ons in om zorgverleners op te leiden en na te scholen op het gebied van het herkennen van en omgaan met bijwerkingen van geneesmiddelen en op het gebied van geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap en borstvoeding.
5. Wij zijn **innovatief** en zijn **continu** op zoek naar verbetering. Wij staan open voor nieuwe initiatieven en ontwikkelingen en doen **wetenschappelijk onderzoek** ten behoeve van verbeteringen van de methodologie van de farmacovigilantie.

's-Hertogenbosch, d.d. 13 december 2016

Bijlage 4. Samenstelling Bestuur Bijwerkingencentrum Lareb

Fred Dijkers, huisarts (voorzitter)

Jacco Pesser, openbaar apotheker (secretaris/penningmeester)

Ad van Dooren, emeritus lector (bestuurslid)

Jos Kosterink, ziekenhuisapotheker (bestuurslid)

Hans van Laarhoven, patiëntvertegenwoordiger (bestuurslid)

Frans Lindelauf, ziekenhuisapotheker (bestuurslid)

Geert-Jan van Loenen, huisarts (bestuurslid)

Sjoukje Troost, ziekenhuisapotheker (bestuurslid)

Albert van der Zeijden, patiëntvertegenwoordiger (bestuurslid)