

Jaarbericht **2012**



Lareb kennis
Lareb sharing
doorgeven
knowledge

Lareb



Op 1 april 2013 treedt [Kees van Grootheest](#) terug als directeur van Lareb. Hij trad in 1996 in dienst, nadat Lareb aangewezen was als nationaal meldcentrum voor meldingen van bijwerkingen. In deze periode is Lareb uitgroeid tot een autoriteit op het gebied van geneesmiddelen bewaking.

[Agnes Kant](#) is de nieuwe directeur van Lareb. Zij studeerde gezondheidswetenschappen in Nijmegen, promoveerde op een epidemiologisch onderwerp en was woordvoerder gezondheidszorg van de SP in de Tweede Kamer. Zij is sinds 1 januari 2011 in dienst bij Lareb en gaf leiding aan verschillende afdelingen.

Voorwoord

Zoals uit dit Jaarbericht blijkt, gebeurt er veel in de wereld van het geneesmiddel. Dit geldt ook voor de waakzaamheid die nodig is voor het vertrouwen in geneesmiddelen.

Meer dan ooit is dit een *internationale wereld*. Lareb doet daar volop in mee en in 2012 werd op het Lareb kantoor dan ook een belangrijke WHO-conferentie gehouden in het kader van een Europees FP7-project om landen die minder ervaring daarmee hebben, te trainen en te ondersteunen bij het betrekken van gebruikers van geneesmiddelen bij het melden van bijwerkingen van geneesmiddelen.

Veel tijd is het afgelopen jaar ook besteed aan het becommentariëren en uiteindelijk implementeren van de *guidelines* op het gebied van *Good Pharmacovigilance Practice*, die een uitwerking vormen van de nieuwe Europese regelgeving. Lareb loopt bij deze ontwikkelingen voorop; zaken als transparantie, samenwerking met patiëntenorganisaties en het streven naar een doelgerichte efficiënte werkwijze zijn voor Lareb vanzelfsprekend.

Binnen Nederland heeft de *samenwerking* met diverse partners die een plaats hebben bij het geneesmiddelen-beleid van de overheid steeds concreter gestalte gekregen in het zogenaamde ketenoverleg. Voor Lareb geldt daarbij het oude adagium: maximale toenadering, met behoud van distantie. Voor Lareb is dat laatste ook van belang: onafhankelijke wetenschappelijke beoordeling van de ontvangen gegevens, zodat het vertrouwen in geneesmiddelen gerechtvaardigd is.

In 2012 nam het bestuur van Lareb ook het besluit, mevrouw dr. Agnes Kant per 1 april 2013 te benoemen als directeur van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Graag willen we ook hier ons vertrouwen uitspreken in een goede toekomst voor Lareb onder haar leiding.



dr. F.W. Dijkers
voorzitter



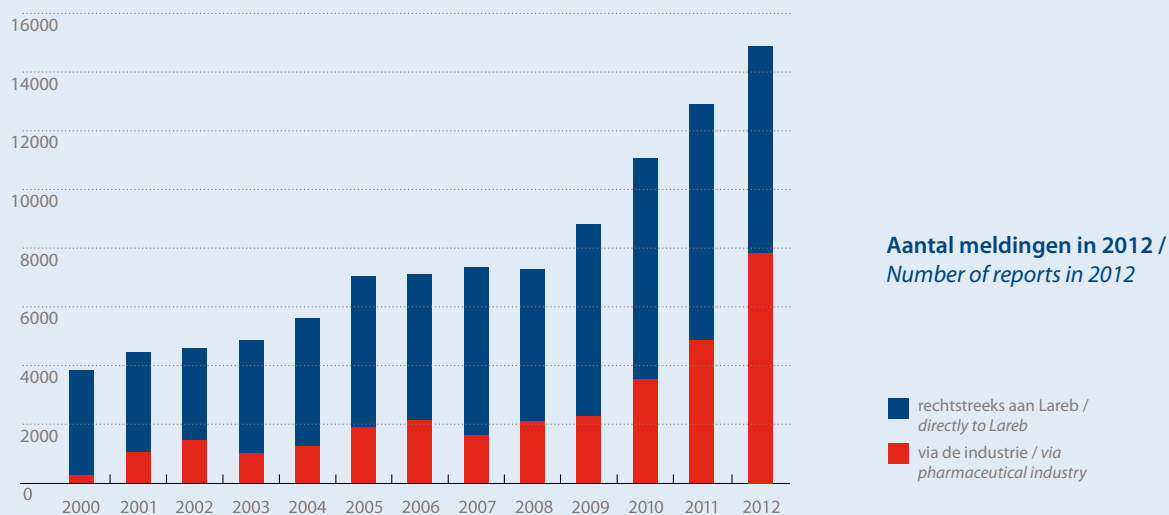
prof. dr. A.C. van Grootheest
directeur

Inhoud

Voorwoord	3
Kengetallen 2012	5
1. Lareb in 2012	7
Bijwerkingen in het nieuws	9
Wie melden er?	12
2. Zonder melders geen meldingen	13
Berichten aan het CBG 2012	14
3. Wat gebeurt er met uw melding?	15
4. Wetenschappelijk verantwoord	17
5. Lareb Intensive Monitoring	19
6. Vertrouwen in veilige vaccins	21
7. Geneesmiddelen en zwangerschap	23
8. Samenwerking	25
9. Lareb intern	26
 Bijlagen	
a. Publicaties in 2012 / <i>Publications in 2012</i>	28
b. De mensen bij Lareb / <i>The people of Lareb</i>	32
c. English summary	34

Kengetallen in 2012

- 14203** meldingen in totaal
- 2602** meldingen rechtstreeks van patiënten
- 4820** meldingen van zorgverleners
- 6770** meldingen ontvangen via farmaceutische bedrijven
- 1765** meldingen van bijwerkingen op vaccins
- 888** zorgverleners die voor het eerst bij Lareb meldden
- 21** berichten aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
- 40** artikelen gepubliceerd, nationaal en internationaal
- 3510** telefonische informatieverzoeken bij de Teratologie Informatie Service
- 3000** bezoekers aan de website per week



De missie van Lareb is opnieuw geformuleerd bij een recente aanpassing van de statuten:

- DOEL _____
- Artikel 2 _____
1. De stichting heeft ten doel: _____
- a. een veilig en verantwoord gebruik van geneesmiddelen — en verwante producten te bevorderen; _____
 - b. taken uit te voeren die aansluiten bij de onder a. _____ genoemde doelstelling zoals het registreren en _____ analyseren van bijwerkingen van andere medische _____ producten; _____
 - c. het bevorderen van internationale samenwerking _____ op het gebied van geneesmiddelenbewaking en _____ geneesmiddelenveiligheid; _____
 - d. het stimuleren en uitvoeren van wetenschappelijk _____ onderzoek op het gebied van geneesmiddelenbewaking —
 - e. het ondersteunen van onderwijs en nascholing op het — gebied van geneesmiddelenbewaking. _____
2. Zij tracht dit doel onder meer te bereiken door: _____
- a. het verzamelen van gegevens welke noodzakelijk zijn — voor een adequate geneesmiddelenbewaking; _____
 - b. de organisatie van een registratiesysteem van de onder — a. vermelde gegevens in Nederland; _____
 - c. het ontwikkelen van methodes om het onder a. gestelde — te verwezenlijken; _____
 - d. het bewaken van de kwaliteit van de verzamelde _____ gegevens; _____
 - e. het aanwenden van alle middelen die aan het doel van — de stichting dienstbaar kunnen zijn. _____
3. De stichting beoogt niet het maken van winst. _____

1. Lareb in 2012

In 2012 zijn er door Lareb meer meldingen van bijwerkingen ontvangen dan ooit. Dit betekent dat 2012 een druk jaar was. Alle meldingen die rechtstreeks bij Lareb binnenkwamen zijn individueel beoordeeld en de meldingen die via farmaceutische bedrijven binnenkwamen zijn gescreend en worden meegenomen bij de analyses. In 2012 zijn in totaal 69 uitgebreide analyses gedaan naar een belangrijke associatie tussen een bijwerking en een geneesmiddel of een geneesmiddelgroep. Daar waar er voldoende onderbouwing voor een dergelijke relatie is gevonden, werd het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen door Lareb geïnformeerd, zoals u kunt lezen op bladzijde 14 (berichten aan het CBG). Ook zijn er in 2012 meer publicaties van de hand van Lareb medewerkers verschenen dan ooit tevoren. Dit kwam mede door de promotie van Linda Härmark die in 2012 plaats vond.

Veel aandacht en tijd werd in 2012 van Lareb gevraagd op het gebied van de implementatie van de nieuwe *guidelines* die uitkwamen als uitwerking van de nieuwe Europese regelgeving op het gebied van farmacovigilantie. Niet alleen heeft Lareb vooraf commentaar geleverd op de *guidelines* die direct met het werk van Lareb van doen hebben, ook is hard gewerkt hoe deze *guidelines* te vertalen naar de concrete situatie bij Lareb. Onze zorg daarbij

is, dat het wel mogelijk is om heel gedetailleerde richtlijnen te schrijven, maar dat het de vraag is of te veel administratieve lasten wel bijdragen aan een betere signaalgeneratie, dat wil zeggen het vinden van mogelijke nieuwe of ernstige bijwerkingen. De taak van Lareb is immers het laatste en niet het voldoen aan richtlijnen. We doen ons best hiervan geen tegenstelling te maken, maar blijven de doelstelling van Lareb wel prioriteit geven.

Kwaliteit

Kwaliteit is een centraal begrip bij Lareb. Het gaat hierbij in de eerste plaats om de kwaliteit van de meldingen. Een melding moet liefst veel informatie bevatten, zowel klinische informatie als informatie over het geneesmiddelengebruik.

Een tweede item, als het om meldingen gaat, is de kwaliteit van het beoordelingsproces. U kunt hierover lezen in hoofdstuk 3. Naast zorgvuldigheid, speelt de kennis en ervaring van de beoordelaar een belangrijke rol. Daarom werken bij Lareb artsen en apothekers nauw samen.

En natuurlijk is er de kwaliteit van de 'output' van Lareb. Gelukkig is er hier de Wetenschappelijke Adviesraad, die hier mee helpt om ook wetenschappelijk op hoog niveau te werken. Een deel van de kwaliteit van het interne proces is geborgd door het feit dat Lareb volgens de normen van ISO 9001 gecertificeerd is.

Meyler Course

Elk jaar verleent Lareb zijn medewerking aan de Meyler Course. Jonge artsen en apothekers die werkzaam zijn op het gebied van de farmacovigilantie delen in de ervaring die Lareb op dit terrein heeft. Elk jaar is de belangstelling groot. Op bijgaande foto ziet u de enthousiaste deelnemers, afkomstig uit 16 verschillende landen.



Lareb Prijs 2012

Ook in 2012 is de Lareb Prijs uitgereikt. Dit jaar werd deze toegekend aan dr. Ron Meijboom voor zijn belangrijke bijdrage aan de wetenschappelijke onderbouwing van de farmacovigilantie als wetenschap en zijn betekenis voor het verspreiden van die kennis, ook internationaal. Dat de keuze van Lareb terecht was, bleek wel toen Ron Meijboom op de jaarlijkse wetenschappelijke conferentie van de *International Society of Pharmacovigilance* benoemd werd tot erelid, een eer die slechts aan weinigen werd verleend.

Ontwikkeling Lareb

De komst in 2011 van de Teratologie Informatie Service (TIS) en de nieuwe taak bij het verzamelen en beoordelen van individuele meldingen van bijwerkingen na vaccinatie, heeft Lareb goed gedaan. Het heeft bijgedragen aan een verdere professionalisering van de organisatie. Beide taken zijn goed geïntegreerd in de langer bestaande taken en van beide nieuwe taken kan gezegd worden dat ze nu echt ook kerntaken van Lareb zijn.

Bijwerkingen in het nieuws

In 2012 zijn er verschillende bijwerkingen in het nieuws geweest. Hieronder volgt een voorbeeld van een groep nieuwe geneesmiddelen, die door Lareb ook met Lareb Intensive Monitoring wordt gevolgd.

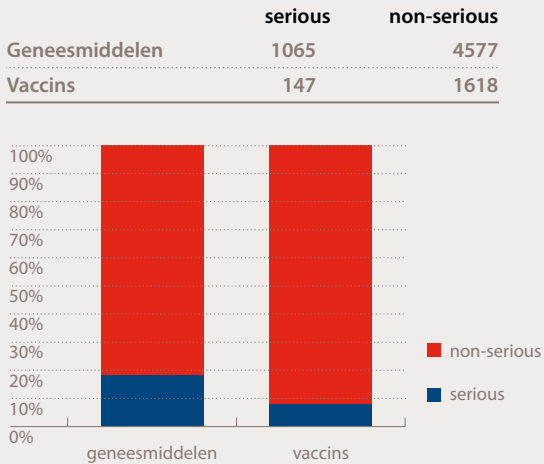
Nieuwe orale anticoagulantia

Recentelijk zijn er nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) op de markt gekomen welke direct ingrijpen in de bloedstollingscascade, namelijk een directe trombineremmer dabigatran (Pradaxa®) en factor-Xa remmers rivaroxaban (Xarelto®) en apixaban (Eliquis®). De indicaties betreffen preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een knie- of heupvervangende operatie, preventie van CVA en systemische embolie bij non-valvulair atriumfibrilleren met minimaal één risicofactor. Voordelen van deze NOAC's zijn dat ze in vaste doseringen kunnen worden voorgeschreven en er geen periodieke controles noodzakelijk zijn. Nadelen zijn echter dat er geen antidotum is om de werking te couperen, geen specifieke laboratoriumtest beschikbaar is en vanwege het vergrote gebruiksgemak de therapieontrouw een belangrijk aspect wordt. Ook de langetermijneffecten zijn nog onbekend. Lareb blijft alert.

Top 10 geneesmiddelen waarover rechtstreeks aan Lareb is gemeld / Top 10 most reported medicines

geneesmiddel	aantal
Simvastatine	156
Methotrexaat	115
Omeprazol	107
Nitrofurantoïne	101
Amoxicilline met enzymremmer	96
Methylfenidaat	86
Metoprolol	79
Amoxicilline	77
Diclofenac	71
Enalapril	68

Onderverdeling ernstige en niet-ernstige meldingen, rechtstreeks aan Lareb gemeld / Subdivision serious and non-serious reports, reported to Lareb



Top 10 associaties geneesmiddelen rechtstreeks aan Lareb gemeld / Top 10 reported associations, reported to Lareb

geneesmiddel	bijwerking	aantal
Simvastatine	Spierpijn / Myalgia	36
Methotrexaat	Malaise / Malaise	30
Enalapril/enalapriilaat	Hoest / Cough	16
Nitrofurantoïne	Prikkelingen / Paresthesia	16
Atorvastatine	Spierpijn / Myalgia	16
Ceftriaxon	Diarree / Diarrhea	14
Ethinylestradiol met levonorgestrel	Klachten bij productwisseling / Therapeutic response unexpected with drug substitution	14
Methotrexaat	Misselijkheid / Nausea	14
Terbinafine	Smaakstoornissen / Taste disorder	13
Simvastatine	Spierkrampen / Muscle cramps	13

Top 10 meldende ziekenhuizen* / Top 10 most reporting hospitals*

	naam ziekenhuis	plaats	aantal meldingen
1	Universitair Medisch Centrum St. Radboud	Nijmegen	44
2	Flevo Ziekenhuis	Almere	37
2	Medisch Centrum Leeuwarden	Leeuwarden	37
4	Academisch Ziekenhuis Maastricht	Maastricht	35
4	Universitair Medisch Centrum Groningen	Groningen	35
6	Universitair Medisch Centrum Utrecht	Utrecht	34
7	Deventer Ziekenhuis	Deventer	28
8	Erasmus Medisch Centrum	Rotterdam	27
8	Gelre Ziekenhuizen	Apeldoorn, Zutphen	27
10	Isala Klinieken	Zwolle	26
10	Wilhelmina Ziekenhuis	Assen	26
10	Ziekenhuis Groep Twente	Almelo, Hengelo	26

* Zonder studentmeldingen / *Without student reports*

Aan studenten geneeskunde en farmacie wordt in sommige faculteiten gevraagd om tijdens hun coassistentenschappen en stages in ziekenhuizen twee meldingen te doen. Als deze meldingen, die vaak van goede kwaliteit zijn, worden meegeteld, zou de volgende topvijf ontstaan:

Top 5 meldende ziekenhuizen inclusief studentmeldingen / Top 5 most reporting hospitals (including reports of students)

	naam ziekenhuis	plaats	aantal meldingen
1	Medisch Centrum Leeuwarden	Leeuwarden	73
2	Isala klinieken	Zwolle	57
3	Deventer Ziekenhuis	Deventer	54
4	Ziekenhuisgroep Twente	Almelo, Hengelo	51
5	Universitair Medisch Centrum Groningen	Groningen	48

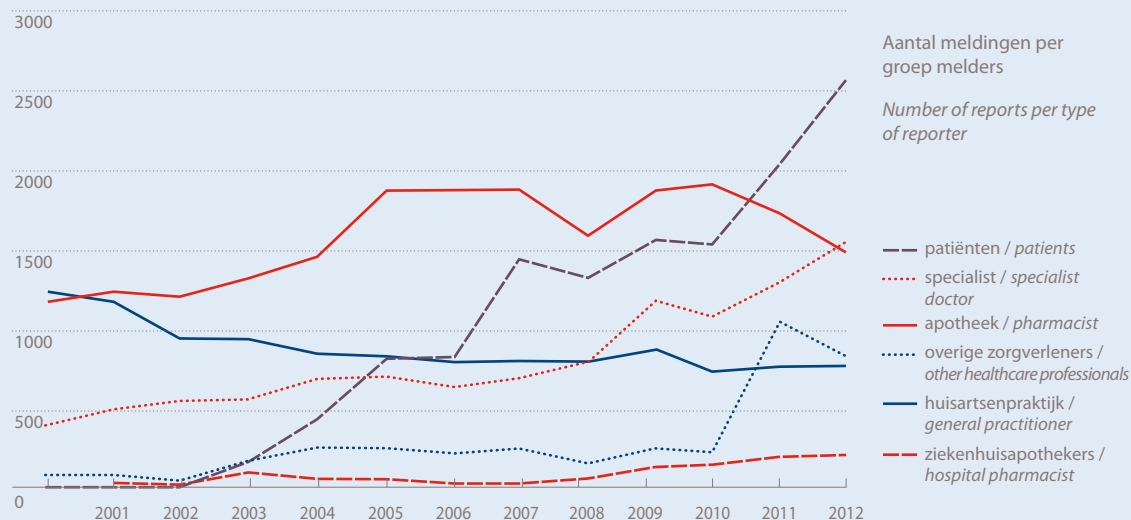
Wie melden er?

Lareb verricht veel inspanning om het melden te bevorderen. Het is de ervaring, niet alleen in Nederland, maar ook elders, dat het nodig is hier voortdurend aandacht voor te vragen. Voorlichting, onderwijs, publicaties, interviews, folders – geen middel blijft onbeproefd. In de grafiek die hieronder is afgebeeld, kunt u zien dat er voortdurend verschuivingen zijn tussen de verschillende groepen melders.

In 2012 is het aantal meldingen van patiënten opnieuw flink gestegen en Lareb verwacht dat die stijging zich de komende jaren zal voortzetten. De stijging is mede het gevolg van het feit dat ouders vaker meldingen van bijwerkingen na vaccinatie zelf doen. Ook zij willen hun ervaring graag delen! Helaas is het aantal meldingen

van apotheken wat gedaald. Dit is wellicht het gevolg van de problemen die zich bij apotheken voordoen. Veel apotheken werken met minder apothekers en er is daardoor mogelijk minder tijd voor het doen van een melding. De groei van het aantal meldingen door medisch specialisten is dit jaar opnieuw gestegen. Lareb denkt dat hier nog een enorm potentieel is en zal in 2013 opnieuw extra aandacht besteden aan het stimuleren van meldingen vanuit ziekenhuizen. Uit de grafiek op bladzijde vijf blijkt dat het aantal meldingen die primair bij farmaceutische bedrijven is gedaan ook flink is toegenomen. De grotere aandacht voor bijwerkingen en de strenge nieuwe regelgeving hebben hier wellicht aan bijgedragen.

Wie meldt er een bijwerking bij Lareb? / Who reports adverse drug reactions?



2. Zonder melders geen meldingen

Voor een goed toezicht op de veiligheid van geneesmiddelen bij gebruik in de praktijk blijkt dat het melden van bijwerkingen de beste methode is. Door artsen, apothekers en gebruikers van geneesmiddelen te vragen vermoedens van bijwerkingen door te geven en deze meldingen goed te onderzoeken, is het mogelijk om alle geneesmiddelen die in Nederland voorgeschreven kunnen worden gedurende hun hele levensloop te observeren.

Lareb spant zich dan ook voortdurend in om allen die bij het voorschrijven en gebruik van geneesmiddelen betrokken zijn, te stimuleren eventuele bijwerkingen te melden. Een voldoende aantal meldingen is nodig om betrouwbaar het gedrag van geneesmiddelen, zoals patiënten die ervaren, te kunnen bewaken.

Nederland hoort wereldwijd tot de top van landen als het gaat om het aantal meldingen per miljoen inwoners of het aantal meldingen per 1000 artsen. Toch blijft het nodig alle betrokkenen voortdurend te informeren over het belang van meldingen en dit zo makkelijk mogelijk te maken.

Vrijwel alle meldingen komen binnen via de website van Lareb; in 2012 waren er slechts 245 meldingen die nog op papier binnen kwamen. Lareb zal dan ook stoppen met het bijvoegen van het meldformulier in het Geneesmiddelenbulletin en dit vervangen door een flyer met informatie over waarom, hoe en wat te melden.

Voortdurend aandacht nodig

In 2012 waren 'patiënten', de gebruikers van geneesmiddelen, de grootste groep melders, als we de beroepsgroepen onderverdelen zoals gebruikelijk. Tellen we alle groepen artsen bij elkaar op, dan leveren zij nog altijd het grootste aandeel. Opmerkelijk is dat de verwachte stijging bij zorgverleners nadat in de wet het melden van ernstige bijwerkingen verplicht werd, minder is dan verwacht.

Uit de tabel van ziekenhuizen van waaruit het meest gemeld wordt, blijkt dat als co-assistenten en farmaciestudenten gestimuleerd worden te melden, zij opmerkelijk veel bijwerkingen zien en melden. Lareb streeft er naar dat alle co-assistenten in Nederland ten minste twee goed gedocumenteerde meldingen van bijwerkingen in hun portfolio moeten hebben.

In 2012 was er een duidelijke groei van het aantal meldingen dat Lareb van de farmaceutische bedrijven ontving. Deze bedrijven hebben tal van verplichtingen en één daarvan is om tenminste hun ernstige meldingen aan European Medicines Agency (EMA) en zo aan Lareb door te geven. De toenemende aandacht voor bijwerkingen en de internationale regelgeving terzake heeft kennelijk effect gehad op het aantal meldingen dat via farmaceutische bedrijven binnenkomt.

Berichten aan het CBG in 2012 / *Reports to the Medicines Evaluation Board in 2012*

Lareb stuurt elk kwartaal een zogenaamd *Kwartaalbericht* naar het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, met daarin een analyse van de belangrijke bijwerkingen die gevonden zijn. Deze berichten zijn ook op de website van Lareb te vinden. Het *Kwartaalnieuws* bevat een makkelijk leesbare samenvatting van deze berichten; u kunt zich opgeven voor gratis toezending per email van deze berichten.

Observations

1. Aripiprazole and hypothyroidism
2. Escitalopram and headache
3. Adalimumab and neuroendocrine carcinoma of the skin
4. Parenteral medroxyprogesterone and injection site necrosis and -atrophy
5. Lenalidomide and (aggravation of) psoriasis
6. Metronidazole and tongue discolouration
7. Mirtazapine and constipation
8. Angiotensin II receptor antagonists (ARBs) and conjunctivitis
9. Nitrofurantoin and cutaneous vasculitis – an update
10. Paroxetine and (aggravation of) migraine
11. Seasonal Influenza Vaccines and Extensive Limb Swelling (ELS)

12. Tocilizumab and necrotising fasciitis
13. SSRIs and persistent sexual dysfunction
14. Beta-Adrenergic Blockers and lichenoid drug eruption
15. Metronidazole and peripheral oedema
16. Natalizumab and cervical dysplasia
17. Clindamycin and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)
18. Quetiapine and sleep apnoea syndrome
19. Triamcinolone acetonide injection and postmenopausal haemorrhage
20. Tricyclic antidepressants and peripheral coldness
21. Methylphenidate, dexamphetamine and trismus
22. Methylphenidate and epistaxis

Overviews

1. An overview of the reports on rivaroxaban
2. Overview on generated pharmacovigilance signals and the actions of Lareb and the MEB
3. Overview of reported adverse drug reactions in association with drug-substitution between oral contraceptive pills

3. Wat gebeurt er met uw melding?

Als iemand een bijwerking bij Lareb meldt, dan ontvangt diegene desgewenst een bericht van Lareb met informatie over de gemelde bijwerking. Maar wat is er in de tussentijd met de melding gebeurd?

Een oorzakelijk verband

Lareb kijkt of het geneesmiddel inderdaad de oorzaak van de klachten kan zijn. Hierbij komt een aantal vragen steeds weer terug. Wanneer werd het geneesmiddel voor het eerst gebruikt? Wanneer begonnen de klachten? Verdwenen de klachten toen gestopt werd met het geneesmiddel? Bij de beoordeling kijkt Lareb bovendien naar de eigenschappen van het geneesmiddel en houdt rekening met andere mogelijke oorzaken, zoals ziekten en het gebruik van andere geneesmiddelen. Zo nodig wordt overlegd met degene die gemeld heeft of met een behandelend arts om zo meer achtergrondinformatie te krijgen.

Prioriteit

Bij iedere melding bekijkt Lareb de gezondheidsrisico's van een bijwerking. Ernstige bijwerkingen krijgen een hogere prioriteit dan milde bijwerkingen. Verder wordt extra aandacht besteed aan meldingen van bijwerkingen bij nieuwe geneesmiddelen en bij kleine kinderen. Vervolgens onderzoekt Lareb of de bijwerking bekend is in de literatuur. Dikwijls wordt de bijwerking weliswaar beschreven, maar is niet goed

duidelijk wie er last van de bijwerking krijgt, wanneer en waarom. Soms is er helemaal geen informatie over de bijwerking te vinden. Wordt een bijwerking nog niet (goed) vermeld in de literatuur, dan besteedt Lareb er meer aandacht aan en zal het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen informeren. Ook gaat men altijd na of een bijwerking vaker gemeld is bij Lareb of bij collega's elders in de wereld. Als er meerdere zorgverleners of patiënten, onafhankelijk van elkaar, gedacht hebben aan een bijwerking, is de kans groter dat de klacht inderdaad een bijwerking betreft.

Informatie delen

Lareb schrijft regelmatig over de meest interessante bijwerkingen. Als een bijwerking nog niet genoemd wordt in de bijsluiters, dan wordt het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen uitgebreid geïnformeerd over de bijwerking. Als een bijwerking vaak laat herkend wordt of de aanwezige kennis over een bijwerking nog beperkt is, wordt er eerder gepubliceerd in medische of farmaceutische vakbladen. Meldingen worden ook anoniem doorgegeven aan de Eudravigilance databank van het Europese Geneesmiddelenagentschap EMA en het Uppsala Monitoring Centre van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO). Veel informatie over bijzondere bijwerkingen is terug te vinden op de website: www.lareb.nl.

Bijwerken melden in 1809

Al aan het begin van de 19e eeuw was er sprake van een systematische verzameling van bijwerken. Om de vaccinatie tegen pokken te bevorderen werd er door de Landdrost van Groningen een prijs uitgereikt voor die arts die de meeste entingen had verricht. De artsen moeten elke drie maanden de resultaten melden aan de Plaatselijke Commissie van Geneeskundig Toezicht, waarbij tevens melding moet worden gemaakt 'of de ingeente koepokken hebben gevat en regelmatig zijn verlopen, met melding tevens of daarbij ook eenige bijzonderheden zijn voorgevallen'.



4. Wetenschappelijk verantwoord

Om een betrouwbaar resultaat te kunnen presenteren is het nodig dat Lareb op een wetenschappelijke verantwoorde manier werkt. Daarom werken er bij Lareb vooral apothekers, artsen en gezondheidswetenschappers voor wie dat vanzelfsprekend is. Het gaat hierbij niet alleen om een zorgvuldige beoordeling van de gemelde bijwerkingen van geneesmiddelen en vaccins, maar ook om de wetenschappelijke kwaliteit van de gevolgde methoden van beoordeling en analyse.

Een belangrijke rol hierbij heeft de Wetenschappelijke Adviesraad van Lareb. Deze houdt toezicht op het wetenschappelijke niveau van het werk van Lareb en adviseert daarover aan directie en bestuur. De door Lareb gebruikte methoden, maar ook de concept Kwartaalberichten aan het CBG worden door deze WAR kritisch besproken. De WAR bestaat uit deskundigen vanuit diverse medische, farmacologische en farmaceutische disciplines. De samenstelling van de WAR is te vinden in bijlage B. Binnen de WAR functioneert een deskundige vaccincommissie waarin bijzondere meldingen van bijwerkingen van vaccins zorgvuldig worden besproken. Ook de rapportage van de Vaccinunit van Lareb wordt hier geëvalueerd.

Output

De resultaten van het werk van Lareb zijn voor ieder toegankelijk op de website van Lareb. Dit geldt niet alleen voor de Kwartaalberichten, maar ook voor alle beoordeelde meldingen en andere resultaten. Op de

website is veel informatie over bijwerkingen te vinden. Door de belangrijkste bevindingen ook in wetenschappelijke tijdschriften te publiceren, stelt Lareb zich open voor het wetenschappelijk debat. Medewerkers van Lareb houden ook regelmatig presentaties op internationale wetenschappelijke congressen. Het proefschrift van Linda Härmark (zie pagina 18) is een voorbeeld van wetenschappelijk werk, waarin nieuwe door Lareb ontwikkelde methoden wetenschappelijk worden verantwoord.

Universitaire samenwerking

Lareb werkt met diverse universiteiten samen, onder meer door masterstudenten de gelegenheid te geven bij Lareb hun masterstage te lopen. Ook hier geldt als eis dat het onderwerp van hun studie direct aan de kerntaken van Lareb gerelateerd dient te zijn.

Met de Rijksuniversiteit Groningen bestaat een bijzondere band, daar ook het afgelopen jaar de directeur van Lareb bijzonder hoogleraar 'Geneesmiddelenbewaking en geneesmiddelenveiligheid' aan deze universiteit was. Ook het aandachtspunt geneesmiddelen en zwangerschap is onderdeel van deze leerstoel.

In Groningen wordt ook jaarlijks de internationale *Meyler Course in basic pharmacovigilance* georganiseerd, waar zo'n 20 studenten uit diverse landen, voornamelijk uit landen in ontwikkeling, aan deelnemen.

Op 4 juni 2012 promoveerde Linda Härmark op een onderzoek naar de meerwaarde van web-based intensive monitoring. Haar promotie werd mede mogelijk gemaakt door het Nederlands Bijwerkingen Fonds. U kunt een exemplaar van haar proefschrift aanvragen via info@lareb.nl



Wat is het Nederlands Bijwerkingen Fonds?

Op initiatief van het bestuur van Lareb is in 2003 het Nederlands Bijwerkingen Fonds opgericht. Het fonds steunt onderzoek en onderwijs op het gebied van bijwerkingen en veiligheid van geneesmiddelen. Zo heeft het fonds de bijzondere leerstoel Geneesmiddelenbewaking en Geneesmiddelenveiligheid aan de Rijksuniversiteit Groningen ingesteld en maakt het bijvoorbeeld de Lareb Bijwerkingendag mogelijk. Ook werd in 2012 financiële steun verleend aan promovendi voor de drukkosten van een proefschrift over geneesmiddelenveiligheid.

Giften voor het Nederlands Bijwerkingenfonds zijn welkom op:
NL71 DEUT 059 47 00 000
t.n.v. het Nederlands Bijwerkingen Fonds te 's-Hertogenbosch.

5. Lareb Intensive Monitoring

In het reguliere meldsysteem wordt gewacht tot een arts, apotheker of patiënt een melding over een bijwerking stuurt. Bij nieuwe geneesmiddelen kan het met dit systeem even duren voor er voldoende informatie is om tot conclusies over de veiligheid te komen. Daarom heeft Lareb een aanvullende methode ontwikkeld, om zo geneesmiddelen vanaf het moment dat ze voor het eerst gebruikt worden actief te kunnen volgen. Dit systeem is *Lareb Intensive Monitoring* (LIM). Bijzonder aan dit systeem is dat gebruikers actief worden benaderd bijwerkingen van geneesmiddelen bij Lareb te melden via internet. Ook apothekers spelen een belangrijke rol: Lareb Intensive Monitoring volgt nieuwe geneesmiddelen aan de hand van het eerste uitgiftesignaal in de apotheek.

Lareb onderzoekt mogelijkheden om het LIM systeem breder in te zetten voor het bewaken van de veiligheid van geneesmiddelen. Zo wordt gekeken naar het monitoren van effecten van off-label gebruik van geneesmiddelen en naar het langdurig volgen van vrouwen die in de zwangerschap geneesmiddelen hebben gebruikt.

Eind 2012 werden de volgende geneesmiddelen gevolgd met LIM / Monitored drugs in 2012 by LIM:

agomelatine (Valdoxan®)

vildagliptine (Galvus®)

vildagliptine/metformine (Eucreas®)

exenatide (Byetta®)

exenatide (Bydureon®)

sitagliptine (Januvia®)

sitagliptine/metformine (Janumet®)

saxagliptine (Onglyza®)

liraglutide (Victoza®)

linagliptine (Trajenta®)

apixaban (Eliquis®)

dabigatran (Pradaxa®)

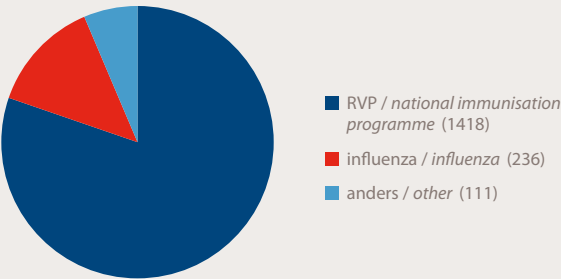
rivaroxaban (Xarelto®)

‘Met Lareb Intensive Monitoring is het mogelijk zo realistisch mogelijk in beeld te brengen hoe een geneesmiddel in de praktijk functioneert, vooral wat betreft bijwerkingen’

Dr. Eugène van Puijenbroek, PW 25 januari 2013

Melders bijwerkingen vaccins / Reporters of adverse effects following immunisation

Door Lareb ontvangen meldingen van bijwerkingen van vaccins, onderverdeeld naar meldingen uit het Rijksvaccinatieprogramma, griep en overige vaccinaties.



Top 15 van gemelde bijwerkingen op vaccins / Most reported adverse drug reactions following immunization

gemelde bijwerking	aantal
1 Koorts / Pyrexia	493
2 Injectieplaatsontsteking / Injection site inflammation	356
3 Uitgebreide zwelling van gevaccineerde arm/been / Extensive swelling of vaccinated limb	186
4 Huilen / Crying	152
5 Hoofdpijn / Headache	112
6 Malaise / Malaise	89
7 Braken / Vomiting	65
8 Vermoeidheid / Fatigue	60
9 Spierpijn / Myalgia	53
10 Pijn op de injectieplaats / Injection site pain	52
11 Flauwvallen / Syncope	51
12 Huiduitslag / Rash	50
13 Urticaria / Urticaria	48
14 Hypotone-hyporesponsieve episode / Hypotonic hyporesponsive episode	44
Huidverkleuring / Skin discolouration	44

6. Vertrouwen in veilige vaccins

Vaccins vormen een bijzondere groep geneesmiddelen, die ook als het om het bewaken van de veiligheid gaat, een bijzondere plaats innemen. Daar waar geneesmiddelen door een arts individueel worden voorgeschreven, omdat daar een indicatie voor is, worden vaccins in grote aantallen aan gezonde mensen voorgeschreven. Het gaat immers bij vaccins niet om genezing, maar om preventie van een ziekte. Vaccins worden daarvoor al sinds de 18e eeuw, toen de koepokinenting van start ging, met veel succes gebruikt. Zo zijn vele ziekten vooral nog uit verhalen bekend, zoals pokken (dat al jaren wereldwijd niet meer voorkomt!) en difterie. Dankzij een intensieve campagne van de WHO is nu ook polio (kinderverlamming) wereldwijd op een paar haarden na verdwenen.

Dit alles is geen reden om niet waakzaam te blijven. De laatste jaren is er een toenemend aantal gevallen van kinkhoest bij het RIVM gemeld en ook mazelen is weer in opkomst.

De taak van Lareb is om onafhankelijk van elke externe invloed, te kijken naar de veiligheid van vaccins, gebaseerd op individuele ervaringen. Lareb heeft dus geen rol bij het bevorderen van vaccinatie, al is het natuurlijk wel zo dat vertrouwen in de veiligheid van vaccins belangrijk bijdraagt aan de bereidheid van ouders en volwassenen om zich zo nodig te laten vaccineren.

In 2012 publiceerde Lareb voor het eerst twee rapporten met de resultaten van haar werkzaamheden, te weten:

- *Meldingen van bijwerkingen Rijksvaccinatieprogramma – Rapportage 2011*
- *Meldingen van bijwerkingen griepvaccins – seizoen 2011-2012*

Zorgelijke bijwerkingen werden niet gevonden.

Wel was opvallend dat er een aantal meldingen was van flinke zwelling van arm of been na vaccinatie. Hiernaar wordt verder onderzoek gedaan.

Lareb ontvangt behalve meldingen op vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma, ook meldingen op vaccinaties met het griepvaccin en het HPV vaccin. Ook worden er meldingen ontvangen op vaccins die gebruikt worden bij de zogenaamde reizigersvaccinaties.

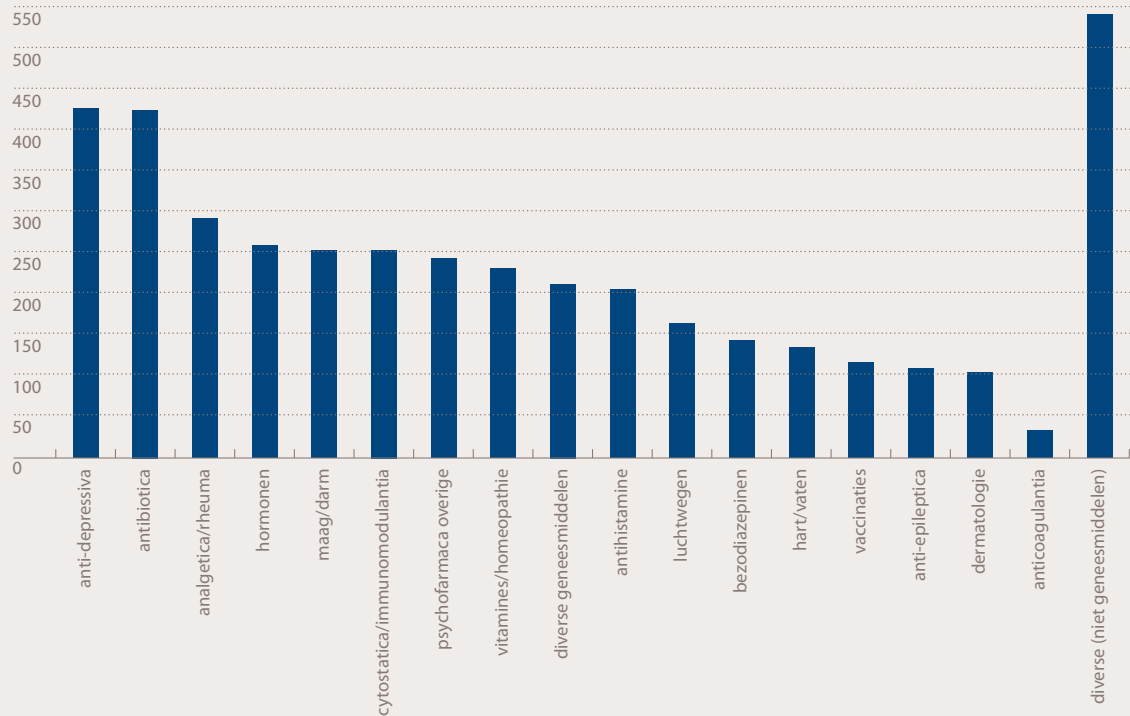
Lareb besteedt veel aandacht aan het informeren van ouders van te vaccineren kinderen en ouderen die gevaccineerd worden, zodat bijwerkingen vaker gemeld worden. Het was opvallend dat in 2012 veel ouders meldden in plaats van jeugdartsen en verpleegkundigen.

Dr. Hans Rümke gaf voorlichting op diverse bijeenkomsten van jeugdartsen en nam deel aan meerdere wetenschappelijke congressen op het gebied van vaccinveiligheid.

Wie belde TIS in 2012? / Who consulted TIS in 2012?



Waarover werd TIS gebeld? / Which questions did TIS receive?



7. Geneesmiddelen en zwangerschap

De taak die Lareb heeft bij het zorgvuldig opletten op de veiligheid van geneesmiddelen in de praktijk lijkt soms wat abstract voor buitenstaanders. Het belang ervan is wel direct duidelijk als het gaat om het gebruik van geneesmiddelen in de zwangerschap. Hoewel het streven is om bij zwangerschap zo min mogelijk geneesmiddelen te gebruiken, is het voor sommige vrouwen absoluut noodzakelijk om dat wel te doen. Dit geldt voor zwangere vrouwen die een chronische ziekte hebben waarvan de behandeling niet onderbroken kan worden, bijvoorbeeld vrouwen die diabetes hebben en voor vrouwen met epilepsie. Daarnaast kan het gebruik van geneesmiddelen nodig zijn voor een ziekte die optreedt tijdens de zwangerschap, al dan niet in relatie met die zwangerschap. Te denken valt aan een ernstige infectie, waarvoor behandeling met antibiotica noodzakelijk is.

De aandacht voor de veiligheid van geneesmiddelen is begonnen in de jaren zestig, nadat duizenden kinderen met ernstige bijwerkingen werden geboren na thalidomide gebruik door de moeder tijdens de zwangerschap. Juist de ongeborn vrucht is zeer gevoelig voor mogelijke schadelijke effecten van geneesmiddelen. Sindsdien wordt er dan ook opgelet op de veiligheid van geneesmiddelen en dat geldt in het bijzonder voor het gebruik tijdens de zwangerschap.

Onderzoek is lastig

Het is ethisch niet mogelijk om in de zwangerschap op de gebruikelijke wijze onderzoek te doen. De meeste informatie komt uit onderzoek bij proefdieren, uit analyse van mogelijke theoretische risico's en van ervaring die in de praktijk is opgedaan. Zo worden alle vragen die de Teratologie Informatie Service van Lareb ontvangt, gescreend op bruikbare nieuwe informatie. De vragen worden opgeslagen in een database en als een zwangere geneesmiddelen gebruikt heeft, wordt ook na haar zwangerschap gevraagd hoe het verder is gegaan met haar zwangerschap en met het kind. Een andere methode is retrospectief nagaan of geneesmiddelen een rol gespeeld hebben bij het optreden van een aangeboren afwijking. Dit gebeurt onder meer door Eurocat in Groningen.

Om geen informatie verloren te laten gaan, heeft Lareb het initiatief genomen om te komen tot een landelijk register van zwangeren die geneesmiddelen gebruiken. Zo kan meer informatie over een langere periode verzameld worden. Dit draagt bij aan meer kennis, zodat we behandelaar en aanstaande ouders beter onderbouwd kunnen informeren over mogelijke risico's.

Inmiddels is besloten dat de leerstoel 'Geneesmiddelenbewaking en geneesmiddelenveiligheid' in Groningen ook het aandachtsgebied 'geneesmiddelen en zwangerschap' zal omvatten. Zo kan kennis, onderzoek en onderwijs beter gebundeld en gestimuleerd worden.

Pregnant

Lareb heeft eind 2012, samen met een aantal andere organisaties, een subsidie gekregen in het kader van het ZonMw programma 'Goed Gebruik Geneesmiddelen'. Het doel van dit project is het ontwikkelen, evalueren en implementeren van een landelijk register van zwangerschappen waarbij geneesmiddelen worden gebruikt. Verloskundigen en gynaecologen worden gevraagd zwangere vrouwen aan te melden die geneesmiddelen gebruiken. Deze zwangerschappen worden actief gevolgd. Op verschillende momenten worden via web-based vragenlijsten gegevens verzameld over het geneesmiddelengebruik, mogelijke andere risicofactoren, het verloop van de zwangerschap en de gezondheid van het (on) geboren kind. Het project heeft een duur van 32 maanden.

Doel register

Over veiligheid van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap is nog veel onbekend. Door het monitoren van geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap wil Lareb de kennis hierover verbeteren. Kennis komt tot nu toe voornamelijk voort uit onderzoek bij proefdieren. Bij mensen is onderzoek alleen mogelijk door alle ervaringen uit de praktijk te bundelen. Met het register kunnen signalen worden ontdekt van mogelijke risico's van

geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap, maar kan ook kennis verkregen worden over middelen die tijdens de zwangerschap juist veilig gebruikt kunnen worden. Ook kan epidemiologisch onderzoek worden gedaan naar de relatie van geneesmiddelen en aangeboren afwijkingen.

Ontwikkeling

De registratie wordt eerst op kleine schaal opgezet. De bedoeling is om te komen tot een landelijk systeem. Belangrijk uitgangspunt van het project is dat bestaande monitoringsystemen, onderzoeken en databases zo veel mogelijk worden geïntegreerd met betrekking tot het includeren van zwangere vrouwen en het analyseren van data.

Betrokken partijen zijn: de Teratologie Informatie Service (TIS) van Lareb, de PRIDE study van het UMC Radboud, EURAP en de nationale Perinatale Registratie.



8. Samenwerking

Lareb is een kenniscentrum. Dat betekent dat er bij Lareb veel kennis aanwezig is als het gaat om mogelijke nadelige effecten van geneesmiddelen, inclusief vaccins. Die kennis is het resultaat van het werk van velen, zowel uit het verleden als van elders. Samenwerking, in het bijzonder het delen van kennis, is derhalve een voorwaarde voor een goede farmacovigilantie. Lareb werkt dan ook samen met velen.

Melders zijn natuurlijk de bron waaruit Lareb drinkt. Als patiënten en hun behandelaars en apothekers niet bereid zijn hun ervaring met Lareb te delen, kan er geen goede monitoring van het gedrag van geneesmiddelen in de praktijk plaatsvinden. Daarom werkt Lareb nauw samen met organisaties van artsen, apothekers en patiënten; ze vormen zelfs het bestuur van Lareb!

De minister van VWS is de opdrachtgever van Lareb en Lareb werkt dan ook nauw samen met verschillende onderdelen van het ministerie van VWS. Dit geldt in het bijzonder voor het *College ter Beoordeling van Geneesmiddelen*, aan wie Lareb rapporteert. Het CBG beslist, als regel in Europees verband, over eventuele maatregelen als de informatie van Lareb – en natuurlijk ook informatie van elders – daar aanleiding toe geeft. De Kwartaalberichten van Lareb worden in aanwezigheid van Lareb besproken en er is regelmatig overleg tussen medewerkers van het CBG en Lareb. Een andere partner bij de overheid waar Lareb direct mee van doen heeft, is de directie *Geneesmiddelen en Medische Technologie*, waarvan de directeur

penvoerder is voor de verschillende subsidies die Lareb van VWS ontvangt. Met *Publieke Gezondheidszorg* is goede samenwerking en overleg als het gaat om zaken betreffende de veiligheid van vaccins.

De samenwerking met diverse overheidsinstanties heeft de afgelopen jaren in het bijzonder gestalte gekregen in het zogenaamde *ketenoverleg*. In dit overleg ontmoeten alle partijen die een rol spelen in de geneesmiddelenketen – van onderzoek en toelating, tot bewaking en toezicht – elkaar regelmatig. Voor Lareb zijn CCMO, RIVM en IGG drie partners in dit overleg met wie we regelmatig van doen hebben.

Internationale samenwerking

Zoals in het voorwoord aangegeven is, is farmacovigilantie een internationale wereld. Lareb werkt nauw samen met collega's wereldwijd, als regel in het verband van het *International Drug Monitoring Programme* van de WHO. Daarbij neemt het *WHO Uppsala Monitoring Centre* een belangrijke plaats in. De internationale samenwerking blijkt ook uit de internationale gasten die Lareb regelmatig ontvangt.

Wat is samenwerking?

'Maximale toenadering, met behoud van distantie'

Prof. dr. H.C. Rümke (1893 – 1967)

9. Lareb intern

Het jaar 2012 zou je als een ‘tussenjaar’ voor Lareb kunnen typeren. Veel van wat in 2011 begon, is in 2012 verder uitgewerkt. Zo werd begin 2012 de laatste hand gelegd aan de interne verhuizing, waarbij er drie verdiepingen in het kantoorgebouw in gebruik konden worden genomen, inclusief een ‘refter’ en een ruimere vergaderzaal. Ook de integratie van de nieuwe taken rond teratologie en vaccins is voortgezet en kunnen we ons nauwelijks meer voorstellen dat die taken niet bij Lareb hoorden.

Bestuur

Er waren verschillende zaken die in 2012 de aandacht van het bestuur vroegen. Zo is er natuurlijk de nodige tijd en energie gaan zitten in de sollicitatieprocedure voor een nieuwe directeur, waarbij de hulp is ingeroepen van GITP. Dit heeft geleid tot de benoeming van dr. Agnes Kant tot directeur in de vacature die ontstaat door het bereiken van de pensioengerechtigde leeftijd van prof. dr. Kees van Grootheest. Een tweede aandachtspunt was de actualisering van de statuten, die deels achterhaald bleken, onder meer omdat Lareb niet meer de oude regionale structuur kent waar de statuten van spraken.

Automatisering

De processen bij Lareb maken in hoge mate gebruik van automatisering. Zo komen inmiddels vrijwel alle meldingen op geneesmiddelen via de website binnen. Ze kunnen dan ingelezen worden, maar

worden wel stuk voor stuk gecontroleerd en zo nodig aangevuld, dan wel aanvullende informatie gevraagd. Ook het hele beoordelingsproces wordt belangrijk ondersteund door het makkelijk toegankelijk zijn van informatiebronnen per computer.

Ook het onderhoud van de databank, het toegankelijk zijn via het internet en de verzending naar Eudravigilance, de Europese databank van bijwerkingen, en de WHO databank verloopt zo soepel op voorwaarde dat alle coderingen etc. kloppen.

In 2012 is veel energie gestopt in een aantal IT-projecten die deels nog samenhangen met de overkomst van teratologie en vaccins naar Lareb. Zo is hard gewerkt aan Fetis, een systeem om vrouwen (en hun kinderen) die geneesmiddelen gebruikten in de zwangerschap en dat aan TIS hebben laten weten, langdurig te volgen. Hierbij is gebruik gemaakt van de ervaringen met LIM en dit alles wordt ook weer ingezet bij de opbouw van een register (zie pagina 24). Tenslotte is gewerkt aan een update van de website en zijn de eerste stappen gezet om te komen tot een efficiënter intranet.

Financiën

Lareb ontving in 2012 van VWS in totaal een subsidie van € 3.373.369 voor haar werkzaamheden. De jaarrekening is goedgekeurd door Crop Registeraccountants te Nieuwegein. Voor 2013 is ook een voorlopige subsidie toegekend van € 3.373.369.

Bijlagen

a. Publicaties in 2012

Publications in 2012

b. De mensen van Lareb

The people of Lareb

c. English Summary

Adresgegevens Lareb

Lareb addresses

a. Publicaties in 2012 - *Publications in 2012*

Publicaties in 2011

1. Bar-Oz B, Weber-Schoendorfer C, Berlin M, Clementi M, Gianantonio E Di, Vries L de, Santis M De, Merlob P, Stahl B, Eleftheriou G, et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester: a prospective, multicentre, observational study. *Drug Saf* 2012;35(7):589-98.
2. Bladel L van, Ekhardt C. Angiotensine II-receptorantagonisten en smaakstoornissen. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46(7):81-2.
3. Bladel L van, Ekhardt C. Tamsulosine en visusstoornissen. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46(11):131-132.
4. Cuppers B. Zwangere kan gerust antihistaminicum slikken; Voorkeur voor loratadine en cetirizine. *Pharm Weekbl* 2012;147(14):34-3.
5. Eekeren R van. Dutasteride en testiculaire pijn. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46(11):131.
6. Eekeren R van. Regelmatig meldingen van systemische bijwerkingen ICS. *Pharm Weekbl* 2012;147(18):35.
7. Ekhardt C. Es(omeprazol) en vitamine B12 deficiëntie. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46(10):119.
8. Härmark L, Grootheest K van. Web-based intensive monitoring: from passive to active drug surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(1):45-51.
9. Harrison-Woolrych M, Härmark L, Tan M, Maggo S, Grootheest K van. Epistaxis and other haemorrhagic events associated with the smoking cessation medicine varenicline: a case series from two national pharmacovigilance centres. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(7):1065-72.
10. Hunsel F van. Altruïsme drijft patiënt bij meldingen Lareb. *Pharm Weekbl* 2012;147(10):20-3.
11. Hunsel F van, Dijkers FW. Benauwdheid als bijwerking van geneesmiddelengebruik. *Bijblijven* 2012;28(5):47-52.
12. Hunsel F van, Härmark L, Pal S, Olsson S, Grootheest K van. Experiences with adverse drug reaction reporting by patients: an 11-country survey. *Drug Saf* 2012;35(1):45-60.
13. Hunsel FPAM van, Kampschoër PHNM. Postmenopauzaal bloedverlies en voedingssupplementen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A5095.
14. Hunsel F van, Koppel S van de. Populaire afslankmiddelen soms best link. *Pharm Weekbl* 2012;149(7):24-2.
15. Hunsel F van, Welle C van der, Passier A, Puijenbroek E van, Grootheest AC van. Motieven voor het melden van bijwerkingen door patiënten in Nederland. *Pharm Weekbl - Wetenschappelijk Platform* 2012;6(10):162-7.
16. Grootheest AC van. Farmacovigilantie - Is het melden van bijwerkingen zinvol? *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2012;22(3):156-8.

17. Jong HJ de, Saldi SR, Klungel OH, Vandebriel RJ, Souverein PC, Meyboom RH, Passier JL, Loveren H van, Tervaert JW. Statin-Associated Polymyalgia Rheumatica. An Analysis Using WHO Global Individual Case Safety Database: A Case/Non-Case Approach. *PLoS One* 2012;7(7):e41289.
18. Kant A. Medroxyprogesteroninjecties en atrofie en necrose op de injectieplaats. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46(8):94.
19. Linden S van der, Grootheest AC van. Norfloxacin en hypoglykemie. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46(2):22-3.
20. Linn-Rasker SP, Albada-Kuipers GA van, Dubois SV, Janssen K, Zweers PGMA. Merkelcel-carcinoom bij gebruik van TNF-a-blokkers. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012;156(A4812).
21. Oosterhuis I. Zwangerschapsmasker bij gebruik spiraaltje; Ook bijwerkingen op lange termijn. *Pharm Weekbl* 2012;147(33):18-9.
22. Oosterhuis I, Heijting L, Puijenbroek E van. Spontaneous ejaculation with the use of noradrenergic reuptake inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(10):1461-2.
23. Oosterhuis I, Hunsel FP van, Puijenbroek EP van. Expectations for feedback in adverse drug reporting by healthcare professionals in the Netherlands. *Drug Saf* 2012;35(3):221-32.
24. Passier A. Geneesmiddelgebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding: informatie online. *NTOG* 2012;125(11):447.
25. Passier JLM, Puijenbroek EP van. Nitrofurantoïne en cutane vasculitis. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie- Huisartsen editie* 2012;5:9-11.
26. Posthumus A, Alingh C, Zwaan C, Grootheest K van, Hanff L, Witjes B, Jong GW 't, Hoog M de. Adverse drug reaction-related admissions in paediatrics, a prospective single-centre study. *BMJ Open* 2012;2(4):e000934.
27. Pouwels KB, Grootheest AC van. The rosiglitazone decision process at FDA and EMA. What should we learn? *International Journal of risk & Safety in Medicine* 2012;24(2):73-80.
28. Puijenbroek EP van. Jeuk als bijwerking van geneesmiddelen. *Bijblijven* 2012;28(1):55-9.
29. Rolfes L. Tamsulosine en depressieve klachten. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46(7):82.
30. Rolfes L, Horst P van der, Hunsel F van. Veel klachten van patiënten na substitutie. *Pharm Weekbl* 2012;147(41):10-1.
31. Rolfes L, Puijenbroek E van. Bijwerkingen van biologicals toegepast in de reumatologie. *Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie* 2012;15(4):32-35.
32. Rümke HC. Vaccinaties. *AccreDidact* 2012;(5):1-46.
33. Scholl J. Latanoprost en reukstoornissen. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46(3):32-3.
34. Scholl J. Sitagliptine en dyspneu. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46(6):69-70.

35. Scholl JH, Puijenbroek EP van. Hearing Impairment Associated with Oral Terbinafine Use: A Case Series and Case/Non-Case Analysis in the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb Database and Vigibase. *Drug Saf* 2012;35(8):685-91.
36. Sie SD, Wennink JM, Driel JJ van, Winkel AG te, Boer K, Casteelen G, Weissenbruch MM van. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(6):F472-F476.
37. Tweel AMA van den, Hunsel FPAM van, Derijks HJ, Hermens WAJJ, Puijenbroek EP van, Grootheest AC van. Onderzoek naar het effect van een digitale meldmodule op het aantal gemelde bijwerkingen in een algemeen ziekenhuis. *Pharm Weekbl - Wetenschappelijk Platform* 2012;6(5):79-84.
38. Wielema ML, Graaf H de, Groot J de, Passier JLM, Roon EN van. Twijfel over meerwaarde van ranitidine als onderdeel van premedicatie ter preventie van overgevoeligheidsreacties op paclitaxel. *Pharm Weekbl - Wetenschappelijk Platform* 2012;(6):12-a1304.
39. Winkel B te. Veiligheid astmamedicatie tijdens zwangerschap. *Pharm Weekbl* 2012;147(18):32-5.
40. Zweers PG, Gilmour N, Hepburn PA, Gerritsen RF, Puijenbroek EP van. Causality methods in Cosmetovigilance: Comparison of Colipa and PLM versus global introspection. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;63(3):409-17.

Thesis

1. Härmark, L. Web-based Intensive Monitoring, a patient based pharmacovigilance tool; Rijksuniversiteit Groningen, 2012.

Bookchapter(s), reports and guidelines

1. Doedens R, Rümke HC. Vaccinaties. Werkboek Kinderlongziekten. Gent R van, Merkus P, Peijnenburg M, Rottier B, editors. 2 ed. Amsterdam: VU University Press; 2012; Chapter 52: p356-360.
2. Cuppers-Maarschalkerweerd BNBSG, Vries LC de, Wentges-van Holthe JML, Winkel AGW te, Houben MJG, Passier JLM. CI Zwangerschap en CI lactatie. Commentaren Medicatie bewaking 2012/2013. 27 ed. Houten: Stichting Healthbase; 2012;p872-1008.
3. Härmark L, Kiuru A. Safety Monitoring of Medicinal Products; Reporting system for the general public. World Health Organization, editor. Geneva: WHO Press; 2012.
4. Grootheest AC van, Richesson RL. Pharmacovigilance. Clinical Research Informatics. Richesson RL, Andrews JE, editors. 2012 ed. Springer; 2012; Chapter 19: p367-88.
5. Rümke HC. Immunisatie. Diagnose en therapie 2013-2014. Everdingen JJE van, Glerum JH, Schobben AFAM, Wiersma Tj, editors.1 ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2012; Chapter 31:p828-855.

6. Thi Thuy Van P, Grootheest K van. Adverse Drug Reactions and Pharmacovigilance. Basic principles in clinical pharmacology. Thi Kim Huyen H, Brouwers JRB, editors. 1 ed. Hanoi (Vietnam); 2012; Chapter 5:p111-137.

Abstracts

1. Härmark L, Alberts S, Puijenbroek E van, Denig P, Grootheest AC van. Representativeness of Diabetes Patients Participating in a Web-Based Adverse Drug Reaction Monitoring System. *Drug Saf* 2012;35(10):910.
2. Härmark L, Huls H, Gier H de, Grootheest AC van. Non-Response in a Pharmacy and Patient Based Intensive Monitoring System. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(8(Supp)):212.
3. Härmark L, Lie-Kwie M, Berm L, Gier H de, Grootheest AC van. Patients' Motives for Participating in Active Post Marketing Surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(8 (Supp)):212.
4. Härmark LVD, Puijenbroek EP van, Grootheest AC van. Intensive Monitoring of Duloxetine, Results from a Web-Based Intensive Monitoring Study. [Abstract] *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(8 (Supp)):448.
5. Puijenbroek EP van, Abbink NH, Grootheest AC van. Perception of Causality Terms, a Personal View. *Drug Saf* 2012;35(10):888.
6. Puijenbroek EP van, Grootheest AC van. A 5-Step Approach for Disproportionality Analysis. *Drug Saf* 2012;35(10):891.
7. Reuvers N, Vial T, Schaefer C, Elefant E, De Santis M, Malm H, Wentgens-van Holthe N. Pregnancy outcome after first trimester exposure to Malarone (atovaquone-proguanil): a prospective case-series. *Birth Defects Research (Part A)* 2012;94:329.
8. Rümke HC. Bijwerkingen en acceptatie van vaccins. *Virology Education* 2012; 2de Vaccinatie MasterClass (Module IV).
9. Rümke HC. Safety monitoring in The Netherlands Immunisation Programme. *Groningen Vaccination Days abstractbook* 2012.
10. Rümke HC. Vaccinaties en bijwerkingen. *Abstractboek Congres Kindergeneeskunde* 2012;34: 27-28.
11. Scholl J, Puijenbroek EP van, Grootheest AC van. Hearing Impairment Associated with Oral Terbinafine Use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(8 (Supp)):90.
12. Winkel BA te, Beghin D, Pistelli A et al. Preliminary results of venlafaxine exposure in pregnancy, a multicenter prospective cohort ENTIS study. *Reproductive Toxicology* 2012;34(2):171-172.
13. Zweers PGMA, Gilmour NJ, Hepburn PA, Gerritsen RF, Puijenbroek EP van. Causality Methods in Cosmetovigilance: Comparison of Colipa and PLM versus Global Introspection. *Drug Saf* 2012;35(10):889-90.

b. De mensen bij Lareb - *The people of Lareb* per 15 maart 2013

Samenstelling Bestuur Lareb

- De heer dr. F.W. Dijkers, huisarts - voorzitter
- De heer J.W. Pesser, apotheker - secretaris/
penningmeester, KNMP
- Mevrouw P.C. Dekker, longarts, OMS
- De heer J.W. Harting, ziekenhuisapotheker, NVZA
- De heer prof. dr. J.G.W. Kosterink, ziekenhuisapotheker
- De heer G.J. van Loenen, huisarts, LHV
- De heer dr. R. Seldenrijk, NPV
- De heer E. Visser, NPCF
- De heer A. van der Zeijden, CG-Raad

Samenstelling Wetenschappelijke Adviesraad

- De heer prof. dr. J. Meulenbelt, voorzitter, internist en
toxicoloog NVIC, UMC Utrecht
- Mevrouw F.S. Boukes, huisarts
- De heer prof. dr. M.L. Bouvy, apotheker, SIR, Universiteit
Utrecht
- De heer prof. dr. T. van Gelder, internist – klinisch
farmacoloog, Erasmus MC Rotterdam
- Mevrouw W. Huisman MSc, apotheker
- Mevrouw dr. S.H. Kardaun, dermatoloog, UMC Groningen
- De heer prof. dr. D. Lindhout, klinisch geneticus, UMC
Utrecht
- De heer dr. R.J. van Marum, klinisch geriater-klinisch
farmacoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch
- De heer dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker – klinisch
farmacoloog Medisch Centrum Leeuwarden
- De heer dr. R.J. Verkes, psychiater, UMC Sint Radboud
Nijmegen
- Mevrouw dr. E. de Vries, kinderarts, immunoloog, Jeroen
Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch

Vaccincommissie:

- De heer dr. C.R. Lincke, kinderarts, Maasstadziekenhuis
Rotterdam - voorzitter
- Mevrouw dr. A.C.T.M. Vossen, viroloog, LUMC
- Mevrouw dr. E. de Vries, kinderarts-immunoloog, Jeroen
Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch

Medewerkers Lareb

Directie

- De heer prof. dr. A.C. (Kees) van Grootheest, arts, directeur
- Mevrouw dr. A.C. (Agnes) Kant, epidemioloog,
adjunct-directeur
- Mevrouw C. (Clara) van Wijnen, directiesecretaresse

Afdeling Support

- Mevrouw H.M.B. (Helga) van Boxtel MA, hoofd Support
- De heer ing. C.M.J. (Marcel) van den Broek, IT-beheerder/
analist
- Mevrouw J. (Judith) Hendriks, farmakundige,
projectcoördinator
- Mevrouw M.C.F.P. (Sandra) Hendriksen-Roelofs,
secretaresse
- Mevrouw A.M. (Astrid) Vallenga, receptioniste-secretaresse

Afdeling Analyse

Analyse

- De heer dr. E.P. (Eugène) van Puijenbroek, arts-klinisch
farmacoloog, hoofd afdeling Analyse
- Mevrouw dr. F.P.A.M. (Florence) van Hunsel, apotheker-
epidemioloog, coördinator Analyse
- Mevrouw dr. G.C. (Corine) Ekhart, apotheker,
wetenschappelijk medewerker

- Mevrouw drs. L. (Leàn) Rolfes, apotheker, beoordelaar
- De heer drs. J.H.G. (Joep) Scholl, medisch bioloog, wetenschappelijk medewerker
- Mevrouw drs. P.G.M.A. (Petra) Zweers, arts, wetenschappelijk medewerker

TIS

- Mevrouw drs. J.M.L. (Netteke) Wentges-van Holthe, arts, coördinator TIS
- Mevrouw drs. B.B.S.G.M. (Benedikte) Cuppers-Maarschalkerweerd, apotheker, wetenschappelijk medewerker
- Mevrouw dr. J.L.M. (Anneke) Passier, farmaceut, wetenschappelijk medewerker
- Mevrouw drs. I.W. (Irene) de Swart-Ruijter, arts, wetenschappelijk medewerker
- Mevrouw drs. L.C. (Loes) de Vries, arts, wetenschappelijk medewerker
- Mevrouw drs. A.G.W. (Bernke) te Winkel, apotheker, wetenschappelijk medewerker
- Mevrouw MSc S. (Saskia) Vorstenbosch-Lagerwerf, gezondheidswetenschapper, projectcoördinator

Afdeling Meldingen

Meldingen

- Mevrouw dr. L.V.D. (Linda) Härmark, apotheker-epidemioloog, hoofd afdeling Meldingen
- Mevrouw drs. I. (Ingrid) Oosterhuis, apotheker, coördinator Meldingen
- Mevrouw E. (Ella) Bambacht, administratief medewerker
- Mevrouw P.C.M. (Paulien) de Beer, administratief medewerker
- Mevrouw drs. R. (Rike) van Eekeren - Buiten, apotheker, regiocoördinator (kantoor Groningen)

- Mevrouw drs. A.H.G. (Annemarie) Muller-Hansma, internist, wetenschappelijk medewerker
- Mevrouw P.T.M. (Petra) van der Horst, farmaceutisch consulent, junior beoordelaar
- Mevrouw drs. N.T. (Naomi) Jessurun, ziekenhuisapotheker, beoordelaar
- De heer L.A.W. (Loek) de Jong MSc, apotheker, beoordelaar
- Mevrouw S. (Sonja) van de Koppel, farmaceutisch consulent, junior beoordelaar
- Mevrouw drs. B. (Bianca) Lokhorst, arts, beoordelaar
- Mevrouw W. (Wilma) aan den Toorn, administratief medewerker

Vaccins

- De heer dr. H.C. (Hans) Rümke, kinderarts np, coördinator Vaccins
- Mevrouw drs. H.W. (Leontine) van Balveren, gezondheidswetenschapper, beoordelaar
- Mevrouw drs. M.H.L. (Marilène) van den Oever-Goltstein, arts, beoordelaar
- Mevrouw drs. T. (Tieke) Phaff, arts, beoordelaar
- Mevrouw drs. G.M. (Gisela) Steenvoorden, gezondheidswetenschapper, beoordelaar

c. English summary

The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb received a total number of 14.203 reports in 2012. Of these, 4.820 were reported by healthcare professionals. The number of reports directly from patients has risen to 2.602. They were in fact the largest group of reporters in 2012. Lareb sent 21 signals about ADRs to the Dutch Medicines Evaluation Board (MEB). Lareb published 40 articles and abstracts in both national and international journals.

There were 1.765 reports of ADRs associated with the use of a vaccine. Of the vaccine reports, 1.418 were reported in the context of the National Vaccination Program, 236 after seasonal Influenza vaccination and 111 after other vaccinations. Lareb has dedicated much attention in informing parents about vaccinating their children and elderly who need to be vaccinated. Notably, in 2012, parents were frequent reporters.

TIS is the knowledge centre in the field of the possible effects of drug use and other exposures (such as radiation, infectious diseases, food) in pregnancy, the unborn child, lactation and fertility. TIS addressed 3.510 questions about (drug) exposure in 2012.

Towards the end 2012 Lareb was granted a ZonMw subsidy to develop, evaluate and implement a national register of pregnancies in which medications were being used. This project is part of the TIS department and carries the name Pregnant.

Lareb is researching new possibilities to expand the Lareb Intensive Monitoring System (LIM) for drug safety. For instance, monitoring of the effects of off-label use and the long-term effects of women who have used medication during pregnancy. In 2012 LIM followed 13 drugs; that LIM is important for pharmacovigilance, can be seen in the dissertation written by Linda Härmark in 2012, Web-based Intensive Monitoring of medications.

The website is one of Lareb's most important tools to increase the awareness about the possibility and importance of reporting ADRs. Knowledge is also shared with the digital Quarterly News Letter ('Kwartaalnieuws') that informs interested parties about all new signals and other relevant pharmacovigilance news, also in an English edition. In the international world of adverse drug reactions, Lareb is a full participant. In 2012 it organized in cooperation with the WHO Drug Monitoring Programme a seminar on patient reporting.

Kees van Grootheest will be retiring as director of Lareb. As of April 1st 2013, Agnes Kant will be the new director of Lareb.



Nederlands Bijwerken Centrum Lareb

Goudsbloemvallei 7
5237 MH's-Hertogenbosch
Tel. 073 - 6469700
Fax 073 - 6426136
info@lareb.nl
www.lareb.nl

Vaccinunit

Tel. 073 - 6469703
vaccin@lareb.nl

Teratologie Informatie Service

Tel. 073 - 6469702
tis@lareb.nl

Lareb kantoor Groningen

Antonius Deusinglaan 1
Gebouw 3214, kamer 425
9713 AV Groningen

www.lareb.nl

Lareb