

# Bijwerkingen, handvatten voor de praktijk

Dr. E.P. van Puijenbroek<sup>1</sup> en prof. dr. A.C. van Grootheest<sup>2</sup>

<sup>1</sup>huisarts, hoofd afdeling Analyse, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

<sup>2</sup>algemeen directeur, Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, 's-Hertogenbosch; basiseenheid Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Universitair Centrum voor Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

---

## Samenvatting

Hoe kan de huisarts bepalen of er inderdaad sprake is van een bijwerking, en wat betekent dit voor het toekomstige farmacologische beleid? In dit artikel worden de achtergronden van het ontstaan van bijwerkingen beschreven en gaan we in op de wijze waarop de huisarts een indruk kan krijgen van het oorzakelijk verband tussen het gebruikte geneesmiddel en de mogelijke bijwerking. Tot slot gaan wij in op de manier waarop bijwerkingen in het dossier vastgelegd dienen te worden.

---

## Inleiding

Werking en bijwerking van een geneesmiddel zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden. Bij het voorschrijven van geneesmiddelen moeten we ons realiseren dat er ook een potentieel risico is op het optreden van ongewenste effecten. Een groot Nederlands observationeel onderzoek naar geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames laat zien dat 2,4% van de ziekenhuisopnames samenhangt met het gebruik van geneesmiddelen. Het zijn vooral geneesmiddelen die veelvuldig in de huisartsenpraktijk voorgeschreven worden, zoals antistollingsmiddelen, orale anticoagu-

lantia, NSAID's, antidiabetica en psychofarmaca die verantwoordelijk waren voor ziekenhuisopnames.<sup>1</sup>

Bijwerkingen dienen in de differentiaaldiagnose van de huisarts een belangrijke plaats in te nemen. Het is immers belangrijk een bijwerking tijdig te herkennen en de behandeling hierop aan te passen. Daarnaast kan het optreden van een bijwerking soms verregaande consequenties hebben voor een eventuele toekomstige behandeling met hetzelfde middel. Sommige bijwerkingen, zoals ernstige allergische reacties of bloedbeeldafwijkingen, kunnen immers een absolute contra-indicatie zijn voor toekomstig gebruik. In

gevallen als deze is het gevolg van de bijwerking voor het farmacotherapeutisch beleid duidelijk. Maar wie herkent niet de situatie waarin een patiënt tegen de waarnemend arts zegt ‘allergisch’ te zijn voor een bepaald antibioticum, zonder nadere informatie te kunnen geven over de aard van de reactie die in het verleden zou zijn opgetreden? Het is niet altijd uit te sluiten dat door het al te strikt toepassen van criteria de patiënt voor de rest van diens leven ten onrechte een effectief middel onthouden wordt.

### **Welke typen bijwerkingen onderscheiden we?**

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

De patiëntgebonden bijwerkingen worden ook wel type-B-bijwerkingen genoemd, waarbij de B staat voor ‘bizar’, wat het grillige en onvoorspelbare karakter weergeeft. Het zijn de individuele eigenschappen van de patiënt die bepalen of de bijwerking al dan niet optreedt. Vroeger werd dit type bijwerking ook wel ‘idiosyncratische bijwerking’ genoemd. Ze ontstaan plotseling en soms al bij lage doseringen. Deze bijwerkingen hebben vaak een ernstig beloop. Daardoor worden ze vaak wel herkend maar kunnen ze soms toch fataal zijn. Door hun zeldzame karakter worden ze vaak niet opgemerkt in de klinische trials, maar komen ze pas aan het licht wanneer grote groepen mensen het geneesmiddel

gaan gebruiken. Vaak hebben type-B-bijwerkingen een allergische of immunologische oorzaak. Voorbeelden zijn anafylactische reacties en andere IgE-gemedieerde beelden, zoals urticaria. Indien een geneesmiddel zich bindt aan bloedcellen en het immuunsysteem dit complex herkent als lichaamsvreemd, kan er een cytotoxische reactie optreden die ernstige bloedbeeldafwijkingen tot gevolg heeft, zoals agranulocytose, trombocytopenie, hemolytische anemie of aplastische anemie. Bij dermale toedieningsvormen en oogdruppels kunnen contactallergieën voorkomen. Ook immuuncomplexziekten, waarbij neerslagen van antigeen-antistofcomplexen op uitgebreide schaal orgaanschade veroorzaken, behoren tot de patiëntgebonden bijwerkingen.

Een bijwerking hoeft niet veroorzaakt te worden door de werkzame stof in een geneesmiddel, maar kan ook veroorzaakt worden door een van de hulp- en kleurstoffen. Zo kunnen patiënten met coeliakie ernstige klachten krijgen indien zij een geneesmiddel gebruiken waarin gluten verwerkt zit. Een overzicht van middelen waarvoor dit het geval is, kunt u vinden op de website van het CBG (<http://www.cbg-meb.nl>).

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

### **Hoe beoordeel ik het verband tussen geneesmiddel en mogelijke bijwerking?**

Het menselijk lichaam reageert op een beperkt aantal manieren op verschillende fysische, chemische, biologische en psychologische prikkels. Een en hetzelfde klinische beeld kan daarom worden veroorzaakt door verschillende geneesmiddelen of ziekten. Maagklachten bijvoorbeeld kunnen worden veroorzaakt door NSAID’s maar ook door een gastro-enteritis; eczeem kan zowel door fysische prikkels veroorzaakt worden als een allergische reactie zijn op een geneesmiddel.

Hoe weet de huisarts of bepaalde symptomen het gevolg zijn van een bijwerking of een andere oorzaak hebben? Slechts een beperkt aantal beelden is kenmerkend voor het optreden van een bijwerking. Een voorbeeld is de ‘fixed drug eruption’. Dit is een lokaal erytheem of blaar die tijdens het gebruik van een bepaald geneesmiddel optreedt en steeds op dezelfde vaste plaats verschijnt als het geneesmiddel opnieuw gebruikt wordt. Vaak treden deze reacties op op slijmvlies. Een andere kenmerkende reactie is een specifieke retina-afwijking (‘bull’s eye’) tijdens het gebruik van chloroquine, of de leisteenachtige verkleuring van de acra en aangezicht bij het gebruik van amiodaron. Klinische verschijnselen zijn dus zelden specifiek voor het optreden van bijwerkingen.

Verschillende factoren spelen een rol bij de beoordeling van een mogelijke bijwerking. Objectieve criteria zijn moeilijk te geven. De kans dat een klinisch verschijnsel het gevolg is van een bijwerking zal moeten worden afgewogen tegen het spontaan voorkomen van het verschijnsel in de populatie. Een voorbeeld is het optreden van een longembolie tijdens het gebruik van een oraal anticonceptivum bij jonge vrouwen. Afhankelijk van het gebruikte progestativum kan het relatieve risico op een longembolie ten opzichte van vrouwen die geen oraal anticonceptivum gebruiken ongeveer viermaal zo hoog worden. Op basis van alleen het klinisch beeld kan dit onderscheid echter niet gemaakt worden. Een ander voorbeeld is het optreden van tonsillitis tijdens het gebruik van thiamazol. Dit zal gelukkig vaak het gevolg zijn van een virale infectie, maar een fulminante tonsillitis kan ook veroorzaakt worden door een agranulocytose ten gevolge van het gebruik van dit middel. Aanvullend laboratoriumonderzoek is hier nodig om de juiste diagnose te stellen.

Let bij de beoordeling van een mogelijk verband tussen geneesmiddel en bijwerking op de volgende punten.

- *Is de bijwerking ooit eerder beschreven in samenhang met het gebruik van dit geneesmiddel?* Voor een overzicht van bijwerkingen die ooit in verband gebracht zijn met een welbepaald geneesmiddel kunt u het *Farmacotherapeutisch Kompas* raadplegen. Ook kunt u terecht op de website van het CBG, waar de officiële productinformatieteksten te vinden zijn (<http://www.cbg-meb.nl>). Op de website van het Nederlands Bijwerkingencentrum

Lareb zijn alle in Nederland ontvangen meldingen van bijwerkingen in te zien (<http://www.lareb.nl>). Mocht de bijwerking nog niet eerder in verband gebracht zijn met het verdachte geneesmiddel, dan is het aan te bevelen te kijken of de mogelijke bijwerking wel beschreven is bij verwante stoffen. Is een bijwerking niet beschreven bij paroxetine, kijk dan bijvoorbeeld ook bij de andere selectieve serotonineheropnameremmers of de reactie daar wél beschreven is.

- *De tijd tussen de start van het geneesmiddel en het optreden van de klachten.* Dosisafhankelijke type-A-bijwerkingen treden kort na de start van het gebruik of dosisverhoging op. Voor IgE-gemedieerde allergieën zal eerst een sensibilisatie nodig zijn, daarna zal bij hernieuwde blootstelling aan het middel binnen enkele minuten tot uren een type-I-overgevoeligheidsreactie manifest worden. Een ander voorbeeld is de kans op het optreden van een agranulocytose tijdens het gebruik van thiamizol, die het grootst is de eerste twee maanden na de start van het middel.
- *Is er een farmacologisch mechanisme bekend voor deze bijwerking?* Voorbeelden hiervan zijn het optreden van een droge mond of accommodatiestoornissen die kunnen optreden bij het gebruik van sommige tricyclische antidepressiva.
- *Verdwijnt de bijwerking indien het gebruik van het middel gestaakt wordt of de dosis wordt verlaagd?* Dit wordt ook wel ‘dechallenge’ genoemd. We spreken van ‘rechallenge’ als de bijwerking opnieuw optreedt indien het gebruik van het geneesmiddel hervat wordt. Dit is een sterke aanwijzing voor een oorzakelijk verband. In twijfelgevallen kan een vooropgezette rechallenge ook gebruikt worden om de diagnose te bevestigen. Het spreekt vanzelf dat bij het vermoeden op een allergische reactie de nodige voorzichtigheid in acht genomen moet worden. In twijfelgevallen is overleg met een allergoloog zinvol.
- *Zijn er andere factoren die een rol gespeeld kunnen hebben bij het ontstaan van de klinische verschijnselen?* Stel uw patiënt heeft last van hoesten bij het gebruik van een ACE-remmer, maar is ook bekend met astma. In dit geval kan het moeilijk zijn de oorzaak van de klachten te bepalen. Een ander voorbeeld is het optreden van paresthesiën bij

een patiënt met diabetes die simvastatine gebruikt. Dit kan een bijwerking zijn van het gebruikte geneesmiddel, maar ook een uiting van neuropathie ten gevolge van de diabetes.

Voor het beoordelen van het oorzakelijke verband tussen het gebruik van het geneesmiddel en bijwerking kan het handig zijn gebruik te maken van het algoritme van Naranjo (tabel 1).<sup>2</sup> Aan de hand van een tiental vragen wordt een somscore berekend, die correspondeert met de kans dat men inderdaad met een bijwerking van doen heeft.

### Herhalingsrisico

Een belangrijke vraag die zowel arts als patiënt bezig zal houden is of bij het opnieuw gebruiken van het middel er een risico op herhaling bestaat. Bij de beoordeling van dit

herhalingsrisico speelt een aantal factoren een rol:

#### Mechanisme van de bijwerking

Bij allergische reacties is er vanzelfsprekend een duidelijke kans op herhaling bij hernieuwde blootstelling aan het middel. Het kan echter lastig zijn de diagnose allergische reactie te stellen. Een lichte morbilliforme rash vijf dagen na de start van amoxicilline in verband met een otitis media door een 5-jarige jongen is waarschijnlijk toxisch van aard. Dit hoeft in de toekomst geen reden te zijn het antibioticum te onthouden. Dit is ook het geval indien de rash ontstaat bij een 16-jarige jongen die amoxicilline gebruikt in verband met een tonsillitis en waar bij nader onderzoek blijkt dat er sprake is van een infectie met het epstein-barrvirus. Weinig artsen zullen er moeite mee hebben amoxicilline in de toekomst nogmaals voor te schrijven, omdat het optreden van een rash tijdens het gebruik van amoxicilline bijna bewijzend

**Tabel 1** Algoritme van Naranjo voor het bepalen van een oorzakelijk verband tussen het gebruik van een geneesmiddel en een mogelijke bijwerking.

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

Score:  $\geq 9$  = zeker;  $5 - 8$  = waarschijnlijk;  $1 - 4$  = mogelijk;  $\leq 0$  = onwaarschijnlijk.

Door de scores van de verschillende vragen bij elkaar op te tellen berekent u een somscore. Deze score correspondeert met een uitspraak over de waarschijnlijkheid van het oorzakelijk verband.

is voor het bestaan van een dergelijke infectie. Anders wordt het verhaal als een 23-jarige man tijdens het gebruik van amoxicilline klachten krijgt van dyspneu en gegeneraliseerde urticaria. Zeer waarschijnlijk is hier sprake van een IgE-gemedieerde reactie en mag deze patiënt het middel ook in de toekomst niet meer gebruiken.

### Kruisreactiviteit

Indien middelen uit eenzelfde farmacologische groep gebruikt worden als de stof waarop de bijwerking ontstaan is, dan is niet uit te sluiten dat de bijwerking ook bij gebruik van deze gerelateerde stoffen zal optreden. Een voorbeeld is het optreden van myopathie bij verschillende statines. Ook het optreden van allergische reacties bij verschillende bètalactamantibiotica is hiervan een voorbeeld.

### Individuele risicofactoren

Individuele risicofactoren kunnen de kans verhogen dat een bijwerking nogmaals optreedt. Een voorbeeld is het ontstaan van orthostatische hypotensie tijdens het gebruik van alfablokkers. Dit is weliswaar een farmacologisch effect van de stof, maar de gevoeligheid voor dit effect kan per individu verschillen.

Genetische factoren spelen evenzeer een rol bij het ontstaan van bijwerkingen. Verschillende geneesmiddelen worden gemetaboliseerd door het cytochroom-P<sub>450</sub>-enzymstroom in de lever. De laatste jaren is de rol van dit systeem in de pathogenese van bijwerkingen steeds duidelijker geworden.<sup>3</sup> Een aantal patiënten heeft een aangeboren verminderde of juist verhoogde werkzaamheid van dit enzymstroom waardoor geneesmiddelen vertraagd, dan wel versneld omgezet worden. Afhankelijk van het feit of de stof zelf of één van zijn metaboliëten farmacologisch actief is, kan dit aanleiding geven tot een verhoogde kans op bijwerkingen. Zo worden verschillende psychofarmaca omgezet door cytochroom 2D6. Bij een verminderde werkzaamheid van dit enzym zal de afbraak van bijvoorbeeld het antidepressivum venlafaxine verminderd zijn. De relatief hoge plasmaspiegels zullen dan vaker aanleiding geven tot de eerdergenoemde type-A-bijwerkingen. Is bekend dat uw patiënt een polymorfisme heeft voor een van de cytochroom-P<sub>450</sub>-iso-enzymen, dan kan er dus een verhoogd risico zijn op het optreden van bijwerkingen bij genees-

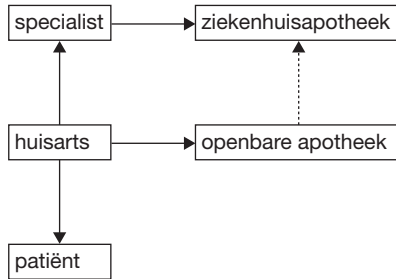
middelen die via ditzelfde iso-enzym gemetaboliseerd worden. Naast dit enzymstroom zijn er nog andere enzymstroom waarin genetische variaties voorkomen. Het is bij een aantal huisartsenlaboratoria in Nederland en België mogelijk om genetisch onderzoek te doen om een indruk te krijgen van de werkzaamheid van deze iso-enzymen.

### Verslaglegging

Het is belangrijk eerst goed in kaart te brengen wat er precies gebeurd is en dit vast te leggen in het dossier. Probeer alle informatie compleet te krijgen. Zo voorkomt u dat in de toekomst onduidelijkheden ontstaan over de aard van de opgetreden reactie. Noteer in ieder geval in uw dossier:

- de aard van de opgetreden bijwerking en eventuele aanvullende factoren die ook een rol gespeeld kunnen hebben;
- de tijd tussen inname van het geneesmiddel en het optreden van de klachten;
- resultaten van eventueel aanvullend onderzoek;
- het feit of uw patiënt deze reactie eerder gehad bij dit of andere geneesmiddelen;
- de behandeling van de klacht;
- het beloop van de bijwerking: wat gebeurt er als het geneesmiddel gestaakt of de dosis verlaagd wordt?

Van Noort beschreef een aantal valkuilen bij de registratie van geneesmiddelenallergieën.<sup>4</sup> De eerste valkuil is dat men de diagnose ‘allergie’ onvoldoende onderbouwt, waardoor het risico bestaat dat type-A-bijwerkingen ten onrechte als ‘allergie’ bestempeld worden en de patiënt het middel mogelijk levenslang niet meer mag gebruiken. Een tweede valkuil is dat bijwerkingen niet op de juiste plek geregistreerd worden, waardoor de informatie niet meer beschikbaar is en dus verloren gaat. Informatie over een bijwerking die alleen als ‘vrije tekst’ in het elektronisch dossier wordt opgeslagen is niet bruikbaar voor bewakingsdoeleinden. Alleen die informatie die op de juiste plaats is opgeslagen, zal altijd tot een signaal leiden als het nodig is.



*Figuur 1*

Informatiestroom bij de bewaking op ongewenste bijwerkingen indien deze opgemerkt worden door de huisarts.

### Welke informatie geeft u aan de patiënt?

Geef uw patiënt hanteerbare informatie mee en voorkom onnodige ongerustheid. Scheid de feitelijke informatie van uw overwegingen. In ieder geval moet duidelijk zijn of een middel absoluut dan wel relatief gecontraïndiceerd is. Als er een vermoeden op kruisovergevoeligheid bestaat, licht de patiënt daar dan over in. Overleg hierover met de apotheker van de patiënt, zodat deze ook actief kan bewaken dat gecontraïndiceerde middelen per abuis toch niet worden meegegeven. Zeker bij complexe problematiek kan het aan te raden zijn de informatie schriftelijk mee te geven.

### Wie stelt u verder op de hoogte?

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen zijn verschillende partijen betrokken. Het is de taak en verantwoordelijkheid van de huisarts erop toe te zien dat alle partijen geïnformeerd worden. Indien de huisarts het geneesmiddel heeft voorgeschreven, dient deze er vanzelfsprekend voor te zorgen dat het huisartsinformatiesysteem het voorschrift adequaat bewaakt en een waarschuwing geeft indien het middel nogmaals voorgeschreven wordt. Omdat ook andere voorschrijvers, collega-huisartsen of specialisten de gecontraïndiceerde middelen zouden kunnen voorschrijven, is het noodzakelijk dat ook het automatiseringssysteem van de apotheker adequaat hiertegen waarschuwt. Ook als de patiënt verwezen wordt naar het ziekenhuis dient deze informatie vanzelfsprekend meegestuurd te worden, met het uitdrukkelijke verzoek aan de specialist ervoor te zorgen dat

bij opname van de patiënt ook de ziekenhuisapotheek geïnformeerd wordt. In dit kader is het belangrijk dat er transmurale systemen ontwikkeld worden waarbij de openbare apotheker ook actief de ziekenhuisapotheek informeert in geval van het bestaan van contra-indicaties tot voorschrijven van geneesmiddelen.

### Tot slot

Het optreden van bijwerkingen kan patiënt, arts en apotheker soms voor onverwachte problemen plaatsen. Aan de hand van een beperkt aantal vragen kunt u echter eenvoudig een inschatting maken over het verband tussen het voorgeschreven geneesmiddel en de opgetreden bijwerking. Een goede verslaglegging voorkomt enerzijds dat uw patiënt een middel ten onrechte nogmaals voorgeschreven krijgt, anderzijds dat hem in de toekomst een middel ten onrechte onthouden wordt.

Het spreekt vanzelf dat nieuwe en ernstige bijwerkingen gemeld dienen te worden bij het nationale bijwerkingencentrum, in België het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (<http://www.fagg.be>), in Nederland Lareb (<http://www.lareb.nl>). Het delen van deze praktijkervaringen vergroot onze kennis over bijwerkingen!

### Literatuur

- 1 Bemt PMLA van den, Leendertse AJ, Egberts ACG. Het HARM-onderzoek: Een observationeel multicenteronderzoek naar geneesmiddel-gerelateerde ziekenhuisopnames. *Bijblijven* 2007;23:47-56.

- 2 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
- 3 Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reactions. *N Engl J Med* 2008;358:637-9.
- 4 Noort ML van, et al. Registratie van geneesmiddelenallergieën. *Pharm Weekbl* 2001;136:74-7.