

Geneesmiddelenbewaking in Nederland

Prof. dr. A.C. van Grootheest¹ en dr. E.P. van Puijenbroek²

¹algemeen directeur, Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, 's-Hertogenbosch; basiseenheid Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Universitair Centrum voor Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

²huisarts, hoofd afdeling Analyse, Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; 's-Hertogenbosch.

Samenvatting

De kern van goede farmacotherapie is het voortdurend afwegen van te behalen voordeel ten opzichte van de mogelijke risico's. De systematische aandacht voor bijwerkingen van geneesmiddelen valt in Nederland onder de regie van het in de jaren zestig opgerichte College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Een belangrijke rol in de praktische monitoring van bijwerkingen speelt het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, een organisatie die in de jaren tachtig is opgericht door artsen en apothekers. Dit model, waarin naast registratiehouders en wetenschappelijk onderzoekers ook artsen, apothekers en (sinds 2003) patiënten een inbreng hebben in de geneesmiddelenbewaking, heeft zijn nut in de praktijk volop bewezen. Deze bijdrage gaat in op de structuur en de resultaten van dit vrijwillige meldsysteem.

Geschiedenis en organisatie

Onder geneesmiddelenbewaking of farmacovigilantie verstaan we de wetenschap en de activiteiten in relatie met het opsporen, beoordelen, verklaren en voorkomen van bijwerkingen en andere geneesmiddel-gerelateerde problemen.¹ Het gaat vooral om het tijdig signaleren van bijwerkingen ('adverse drug reactions') die vóór registratie van het geneesmiddel niet gevonden zijn. Doel is de

veiligheid van farmacotherapie te vergroten en zo een goed vertrouwen in geneesmiddelen mogelijk te maken.

De Groningse hoogleraar Leo Meijler legde in 1951 de grondslag voor de systematische aandacht voor bijwerkingen van geneesmiddelen.² In dat jaar publiceerde hij het boek *Schadelijke nevenwerkingen van geneesmiddelen*, al snel gevolgd door een Engelse editie. Deze verschijnt nog steeds onder de titel *Meyler's side effects of drugs* en is een internationaal

standaardwerk.³ In het voorwoord van de eerste druk schreef Meijler:

‘Aan het voorschrijven van geneesmiddelen is steeds een groter of kleiner risico verbonden en de medicus zal zich in elk voorkomend geval moeten afvragen of de ziekte waarvoor hij geconsulteerd wordt het nemen van zo een risico rechtvaardigt’.

Dit besef dat het bij het gebruik van geneesmiddelen voortdurend gaat om het afwegen van te behalen voordeel (*benefit*) en de mogelijke risico's (*harm*) is nog steeds de kern van goede farmacotherapie.

Na de softnonaffaire in het begin van de jaren zestig werd ook in Nederland besloten meer aandacht te schenken aan de veiligheid van geneesmiddelen. In 1963 werd het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) opgericht, dat in navolging van de Amerikaanse FDA nieuwe geneesmiddelen vóór registratie ging toetsen op werkzaamheid en veiligheid. In hetzelfde jaar nam de artsenorganisatie KNMG in samenwerking met de overheid het initiatief tot het instellen van een meldingssysteem van bijwerkingen. In 1965 nam het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen deze taak op zich. In 1986 werd in Tilburg een omgeving vanuit een nieuwe invalshoek aandacht gevraagd voor bijwerkingen. Apothekers bekeken systematisch de verzamelde bijwerkingen die door huisartsen werden geconstateerd. Bewustwording rond het optreden van bijwerkingen, zo was het idee, zou de kwaliteit van de farmacotherapie verbeteren. Nieuw was dat apothekers vanaf dit moment bijwerkingen als onderdeel van hun takenpakket zagen en daar ook aandacht voor vroegen. Het initiatief leidde in 1991 tot de oprichting van de Stichting Lareb.

Door aanscherping van Europese regelgeving besloot de Nederlandse overheid in 1995 de geneesmiddelenbewaking in Nederland te reorganiseren. De Stichting Lareb werd aangewezen als het nationale centrum voor het melden van vermoede bijwerkingen van geneesmiddelen, onder de naam Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb en in opdracht van het CBG. Het CBG beslist over de toelating van geneesmiddelen tot de Nederlandse markt. Indien de veiligheid van een geneesmiddel verandert, kan het zo nodig de officiële productinformatie (SmPC) aanpassen

en in ernstige gevallen de registratie van een geneesmiddel doorhalen. Binnen het CBG houdt de afdeling Geneesmiddelenbewaking zich vooral bezig met bijwerkingen. Zij beoordeelt de ‘risk management plans’ die farmaceutische bedrijven bij de aanvraag tot registratie van een nieuw product moeten indienen, waarin zij de mogelijke risico's in kaart brengen en tevens aangeven wat er gedaan moet worden om eventuele risico's te beheersen ('risk minimisation plan'). De afdeling beoordeelt tevens de periodieke veiligheidsrapportages (PSUR) die bedrijven over hun producten op de markt moeten maken.

De geneesmiddelenbewaking wordt in toenemende mate op Europees niveau gecoördineerd door de Pharmacovigilance Working Party van het European Medicines Agency (EMA), de Europese registratieautoriteit in Londen. In Nederland houdt de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) toezicht op de kwaliteit van de geneesmiddelenbewaking. De inspectie kan zo nodig per direct de uitgifte van een geneesmiddel stoppen bij een acuut veiligheidsprobleem.

Vrijwillig meldsysteem: Lareb

Lareb is een stichting die is opgericht en wordt bestuurd door artsen en apothekers. In het bestuur zijn de grote artsen- en apothekersorganisaties vertegenwoordigd – en sinds de jaren negentig ook vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties.

Het Nederlandse model, waarin artsen, apothekers en patiënten verantwoordelijkheid dragen voor het meldsysteem, heeft veel voordelen en blijkt in de praktijk goed te werken. Het zijn de artsen, apothekers en patiënten die in de dagelijkse praktijk geconfronteerd worden met bijwerkingen. Door hen medeverantwoordelijk te maken voor de bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen, zullen zij daar gemakkelijker aan willen bijdragen.

De drempel om vermoedelijke bijwerkingen te melden zal lager zijn als zij bij een eigen organisatie moeten melden. Het optreden van een bijwerking kan bij de betrokken arts of apotheker immers gemakkelijk de vraag doen opkomen of zij zelf medeverantwoordelijkheid dragen voor die bijwerking. Pas sinds enkele jaren is het inzicht doorgebroken dat patiënten als gebruikers van het

geneesmiddel ook een belangrijke rol kunnen spelen en daarom ook zelf ervaren bijwerkingen moeten kunnen melden.

Regionale organisatie

Lareb wil voor haar werk voeling houden met de dagelijkse praktijk. Mede daarom is gekozen voor een regionale werkwijze, waarbij Nederland is verdeeld in vijf regio's. Vier regiokantoren bevinden zich in academische ziekenhuizen; het vijfde op het hoofdkantoor in 's-Hertogenbosch. Op elk regiokantoor is een regiocoördinator werkzaam, die als taak heeft het onderhouden van de contacten met artsen en apothekers in de regio. Dit gebeurt door individuele contacten en door presentaties in ziekenhuizen en voor groepen van huisartsen en apothekers. Waar mogelijk wordt bijgedragen aan opleiding en nascholing. Daarnaast beoordeelt de regiocoördinator een deel van de binnengekomen meldingen om zo betrokken te blijven bij de 'core business' van Lareb en draagt waar mogelijk bij aan publicaties.

Meer informatie over het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb is te vinden op de website <http://www.lareb.nl>. Hier is ook de bijwerkingendatabank van Lareb te raadplegen en kunnen publicaties van Lareb opgevraagd worden.

Sterke betrokkenheid van apothekers

Apothekers zijn in Nederland sterk betrokken bij een veilig en verantwoord geneesmiddelengebruik.⁴ Zij speelden een belangrijke rol bij de oprichting van Lareb en zijn ook nu nog verantwoordelijk voor 40% van de meldingen die Lareb rechtstreeks ontvangt (zie figuur 1).

De goede samenwerking tussen artsen en apothekers maakt dat de informatie die Lareb ontvangt vaak al meteen voldoende is, zeker als het om meldingen uit ziekenhuizen gaat. Zo nodig kan men de voorschrijvende arts benaderen voor aanvullende informatie, maar het feit dat apothekers meestal een volledig overzicht kunnen leveren van de medicatiehistorie van de patiënt is een groot voordeel.

Lareb spant zich in om meer meldingen uit ziekenhuizen te ontvangen. De ziekenhuis-apotheker zou een faciliterende rol kunnen spelen bij het verzamelen en doorgeven van meldingen van vermoede bijwerkingen van geneesmiddelen. Dit maakt vanuit zieken-

huizen meldingen mogelijk waarbij niet alleen de specialist het klinisch beeld gedocumenteerd heeft, maar ook de ziekenhuisapotheker een volledig actueel medicatieoverzicht van de patiënt meestuurt.

Signaalgeneratie

Het primaire doel van een meldsysteem is het opsporen van signalen: als een brandwacht kijken of er rook is en zo nauwkeurig mogelijk beoordelen of er ook sprake is van vuur en waar dit zich precies bevindt. Het CBG beoordeelt of er voldoende argumenten zijn om van een brand te spreken en zo nodig maatregelen te nemen.

Binnengekomen meldingen worden in eerste instantie beoordeeld door één van de artsen of apothekers van Lareb. Zij kijken naar de waarschijnlijkheid van de relatie tussen geneesmiddel en bijwerking (causaliteitsbeoordeling), waarbij literatuurgegevens, eerdere meldingen bij Lareb en werkingsmechanisme zwaar meewegen.

In een wekelijks overleg tussen beoordelaars en wetenschappelijke staf worden alle meldingen doorgenomen en er wordt besloten of verdere aandacht nodig is. Uit onderzoek blijkt dat in de praktijk de volgende factoren een belangrijke rol spelen bij deze beslissing: de ernst van de melding, het aantal overeenkomstige meldingen dat eerder is ontvangen, de (on)bekendheid in de literatuur en het gegeven dat een geneesmiddel korter dan vijf jaar op de markt is.

Automatisering speelt een belangrijke rol bij het interne proces van het beoordelen van meldingen: alle meldingen doorlopen hierbij een vaste procedure.

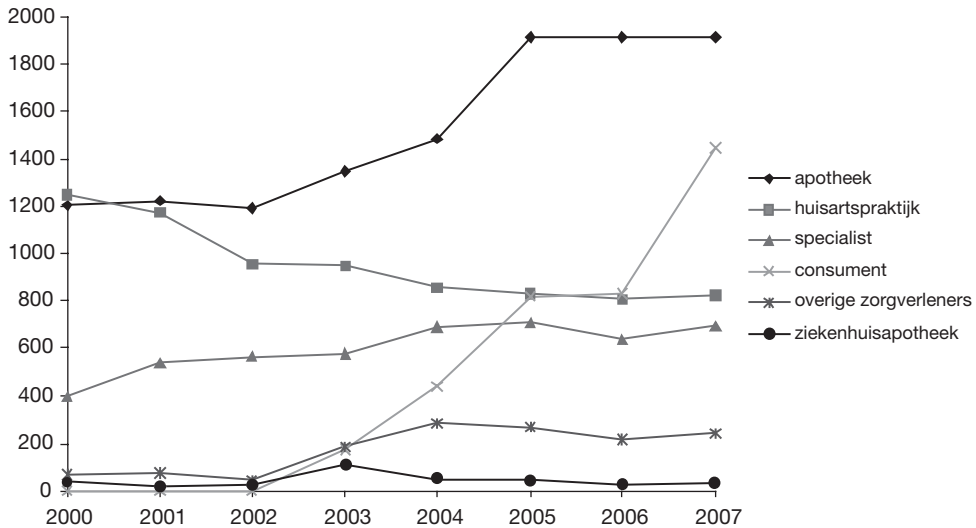
De databank van Lareb bevat anno 2008 ruim 75.000 meldingen. Behalve door beoordeling van de individuele meldingen kan ook door systematische analyse van de databank soms informatie over een mogelijke bijwerking gevonden worden.⁵

Samenwerking

Goede farmacovigilantie is alleen mogelijk in samenwerking met vele betrokkenen.

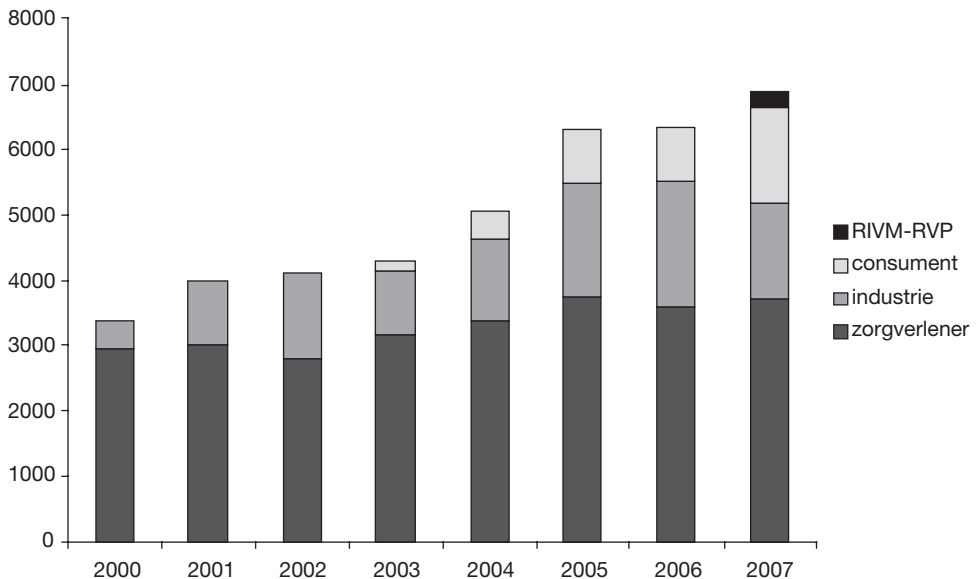
Artsen en apothekers

Meldingen zijn de bron waar een meldsysteem van leeft. Omdat Lareb van oorsprong een organisatie van artsen en apothekers is,



Figuur 1

Verdeling van meldingen naar melder.



Figuur 2

Groei van het aantal meldingen sinds 2000.

heeft zij goed toegang tot in de praktijk werkzame artsen en apothekers. Het is belangrijk om artsen en apothekers goed te informeren over het belang van melden. Behalve door terugrapportage over de meldingen en door

publicaties informeert Lareb potentiële melder ook door middel van een website, nieuwsbrief, mailings en presentaties. Het meldingsformulier, dat een zorgvuldige layout heeft, wordt onder andere verspreid via

het *Geneesmiddelenbulletin* en het jaarlijks uitgegeven *Farmacotherapeutisch Kompas*, het standaard referentieboek voor farmacotherapie dat door vrijwel alle artsen in Nederland gebruikt wordt. Inmiddels komt het overgrote deel van de meldingen binnen via het elektronische formulier op <http://www.lareb.nl>.

Lareb is van oordeel dat het belangrijk is het bewustzijn van artsen en apothekers met betrekking tot bijwerkingen te vergroten. Niet alleen omdat dat leidt tot meer en betere meldingen, maar ook omdat het belangrijk bijdraagt aan het voorkomen van schade door geneesmiddelen. Artsen zullen kritischer voorschrijven en bijwerkingen eerder als mogelijke oorzaak van de klachten opnemen in hun differentiaaldiagnose. De verdachte medicatie zal dan eerder gestopt of de dosering aangepast worden, zodat verdere schade, zowel in termen van gezondheid als van kosten, achterwege blijft.

De voorschrijvend arts is een belangrijke bron van informatie over bijwerkingen. Meldingen afkomstig van huisartsen en specialisten maakten in 2007 respectievelijk 16% en 13% van het totaal uit. De arts heeft een goed overzicht over de klachten, beschikt vaak over aanvullend onderzoek en is bij uitstek in staat een differentiaaldiagnostische afweging van de klachten te maken. Indien dit voor een goede beoordeling noodzakelijk geacht wordt, kan Lareb aanvullende informatie bij de arts opvragen.

Overheid

Als zelfstandige organisatie, werkend in opdracht van de overheid, is goede communicatie met overheid voor Lareb van groot belang. Het CBG, afdeling Geneesmiddelenbewaking, heeft online inzage in alle geanonimiseerde meldingen bij Lareb. Elke kwartaal ontvangt het CBG van Lareb de conclusies die Lareb trekt uit de binnengekomen informatie. Dit *Kwartaalbericht* wordt besproken in de vergadering van het CBG. Daarnaast zijn er afspraken van andere aan de overheid gelieerde instanties over het uitwisselen van informatie. Dit betreft het Teratologie Informatie Centrum en het Rijks Vaccinatie Programma, die beide zijn ondergebracht bij het RIVM.

Naast de nationale overheid speelt de Europese overheid een steeds grotere rol. Dit gebeurt in Londen, waar het EMEA is gevestigd en zijn Europese databank van bijwerkingen,

Eudravigilance. Daarnaast stuurt Lareb alle meldingen wekelijks door naar het Uppsala Monitoring Centre van de WHO, waarmee Lareb nauw samenwerkt.

Registratiehouders

Het spreekt vanzelf dat Lareb contacten onderhoudt met de farmaceutische industrie. Ook deze heeft belang bij een goede geneesmiddelenbewaking. Uiteraard worden alle vijftiendaagse meldingen doorgegeven aan de desbetreffende registratiehouder oftewel 'marketing authorisation holder' (MAH), overeenkomstig de internationale regelgeving. Dit zijn meldingen die aanleiding geven tot ziekenhuisopname, levensbedrijgend zijn, blijvende arbeidsongeschiktheid of invaliditeit of tot het overlijden van de patiënt. Ook aangeboren afwijkingen worden tot de groep van ernstige bijwerkingen gerekend. Omgekeerd worden ernstige meldingen die door de farmaceutische industrie aan de overheid worden doorgegeven, opgenomen in de databank van Lareb. Lareb streeft er naar ook de niet-ernstige meldingen uit te wisselen met de registratiehouders.

Resultaten

De belangrijkste output van Lareb vormen natuurlijk de signalen, waarover eerder is gesproken. Daarnaast gaat het natuurlijk om het aantal en de kwaliteit van de binnengekomen meldingen. Andere ijkpunten zijn het aantal publicaties en het aantal berichten over mogelijke signalen dat is uitgegaan.

Aantal en kwaliteit van meldingen

Het aantal meldingen neemt jaarlijks toe. Het verloop van het aantal meldingen dat in de databank is opgenomen in de afgelopen jaren is weergegeven in figuur 2. Nederland hoort hiermee tot de topdrie van landen als het gaat om het aantal meldingen per miljoen inwoners.

Het is natuurlijk van belang dat een melding alle informatie bevat die nodig is om tot een goede beoordeling van de melding te komen, in het bijzonder de relatie tussen de bijwerking en het geneesmiddel (causaliteit). We zien dat een melding steeds vaker is voorzien van voldoende klinische informatie, waaronder ontslagbrieven van medisch specialisten.

Publicaties en presentaties

Door te kiezen voor het wetenschappelijke niveau als uitgangspunt voor de werkwijze van Lareb wordt Lareb door de omgeving, waaronder de beroepsgroepen, gezien als een serieuze partner. Een wetenschappelijke adviesraad, met deskundigen uit verschillende vakgebieden, houdt toezicht op de wetenschappelijke kwaliteit van het werk van Lareb.

Jaarlijks publiceert Lareb ruim dertig artikelen in nationale of internationale tijdschriften, waaronder het *Geneesmiddelenbulletin*. Daarnaast worden elk jaar veel presentaties gehouden voor groepen artsen en/of apothekers. Ook presenteert Lareb zich regelmatig op internationale wetenschappelijke congressen.

Overige activiteiten met betrekking tot geneesmiddelenbewaking in Nederland

Behalve de activiteiten van het spontane meldingssysteem en de taken die de overheid uitoefent, zijn er nog andere spelers op het gebied van de geneesmiddelenbewaking. In Nederland zijn dat vooral registratiehouders en universitaire vakgroepen.

Registratiehouders

Uiteraard dienen registratiehouders van farmaceutische producten in Nederland te voldoen aan de internationale regelgeving op het gebied van de geneesmiddelenbewaking. Meldingen die aan de criteria voor een ernstige melding voldoen, moeten binnen vijftien dagen aan het CBG gemeld worden. Deze meldingen worden opgenomen in de databank van Lareb.

Daarnaast dienen deze bedrijven op de veraste momenten 'periodic safety update reports' (PSUR's) in te dienen met alle hen bekende informatie met betrekking tot de veiligheid van geregistreerde geneesmiddelen, waarvan zij MAH zijn. Er is in Nederland geen traditie van melden door artsen en apothekers bij de industrie; deze beroepsgroepen doen het merendeel van hun meldingen bij Lareb.

Universiteiten

Aan drie Nederlandse universiteiten is een vakgroep Farmaco-epidemiologie verbonden. Deze vakgroepen richten zich vooral op het

toetsen van bijwerkingen op groepsniveau. Zij hebben een aantal systemen ontwikkeld om inzicht te krijgen in de dagelijkse praktijk van artsen en apothekers met betrekking tot bijwerkingen. Deze systemen zijn meer geschikt voor signaaltoetsing dan voor signaalgeneratie.

De vakgroep Farmaco-epidemiologie van de Universiteit Utrecht ontwikkelde het PHARMO-systeem, dat inmiddels verzelfstandigd is. Dit is een 'record linkage'-systeem, dat gebruik maakt van de gegevens uit een aantal apotheken en van ontslaggegevens van ziekenhuizen.

De vakgroep Epidemiologie en biostatistiek van de Erasmus Universiteit te Rotterdam heeft het IPCI-systeem opgezet, dat gebruik maakt van de elektronisch vastgelegde gegevens uit huisartsenpraktijken.

In Groningen is vanuit de basiseenheid Farmaco-epidemiologie en Farmaco-economie van het Centrum voor Farmacie de IADB-database ontstaan, die de mogelijkheid biedt de aflevergegevens van apothekers te volgen. De IADB-gegevens zijn met name van toepassing op Noord-Nederland.

Recente ontwikkelingen

De veiligheid van geneesmiddelen heeft altijd de aandacht van de media. Dit is versterkt door de vele publiciteit rond het van de markt halen van Vioxx[®] in 2004. Rond geneesmiddelen lijkt de verwachting te hebben postgevat dat geen enkel risico acceptabel is. Elke bijwerking die in de media aan de orde wordt gesteld, staat gelijk aan een verwijt – soms aan de fabrikant, maar bijna altijd aan de registratieautoriteiten. Hoewel dit fenomeen het sterkst is in de Verenigde Staten heeft het ook in Europa bijgedragen aan een aantal veranderingen.

Ook patiënten kunnen bijwerkingen melden

Sinds 2003 kunnen in Nederland ook patiënten bijwerkingen bij Lareb melden.⁶ Nederland was een van de eerste landen ter wereld waar dit mogelijk was. Ook in Europees verband krijgen patiënten een duidelijker plaats. Het aantal meldingen dat direct van patiënten komt, neemt snel toe; het lag in 2007 ruim 70% hoger dan in 2006. Weliswaar is er nog geen systematisch onderzoek naar ge-

daan, maar in de praktijk blijken meldingen van patiënten een duidelijke bijdrage te leveren aan de analyses van afzonderlijke bijwerkingen.

Transparantie

Lang heerste er geheimzinnigheid rond de veiligheid van geneesmiddelen. Naast de vermeende belangen van fabrikanten speelde de zorg een rol dat openbaarheid tot onrust zou leiden, zoals de ‘pill scare’ in Engeland rond de anticonceptiepil. Inmiddels zijn er, mede onder druk van het Europees Parlement, duidelijke regels opgesteld die openbaarheid van veiligheidsgegevens afdwingen. Dit is belangrijk om het vertrouwen in geneesmiddelen te vergroten en waar nodig te herstellen. Doordat alle meldingen, rapporten, verslagen van vergaderingen en andere informatie openbaar zijn, kan eenieder meekijken en waar nodig is kunnen ook externe betrokkenen deze informatie afwegen. De Nederlandse meldingen zijn in te zien op <http://www.lareb.nl>.

Intensieve monitoring

In augustus 2006 is Lareb, in samenwerking met het CBG en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), gestart met een nieuwe vorm van geneesmiddelenbewaking: *Lareb Intensive Monitoring (LIM)*.⁷ Dit systeem heeft tot doel om, in aanvulling op het systeem van vrijwillige meldingen, sneller informatie te verzamelen over nieuwe geneesmiddelen. Daarbij staan de ervaringen van gebruikers centraal. Apothekers vragen patiënten die een te onderzoeken middel voor het eerst in de apotheek ophalen of zij willen meedoen. Deze gebruikers kunnen vervolgens per e-mail enkele korte vragenlijsten invullen. LIM maakt het mogelijk om bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen in een vroeg stadium op te sporen.

Hoewel het LIM-systeem nog in ontwikkeling is, lijkt het een belangrijke plaats te gaan innemen bij het monitoren van de veiligheid, bijvoorbeeld als nieuwe geneesmiddelen voorwaardelijk zijn toegelaten voor gebruik in de praktijk.

Geneesmiddelenwet

In 2007 is de nieuwe Geneesmiddelenwet van kracht geworden. Hierin zijn een aantal in de

loop der jaren gegroeide ontwikkelingen wettelijk vastgelegd.

Het CBG heeft de taak de geneesmiddelenbewaking in Nederland te coördineren, maar het aanwijzen van samenwerkingsverbanden van beroepsbeoefenaren en patiënten die belast zijn met het verzamelen, registreren en analyseren van meldingen van bijwerkingen, i.c. Lareb, is bij de Minister gebleven. Hierdoor blijft de gewenste bestuurlijke afstand tussen het CBG en Lareb gehandhaafd.

Ook de eisen met betrekking tot transparantie zijn vastgelegd. Deze gelden voor de vergaderingen van het CBG en voor de databank van bijwerkingen. In combinatie met de openbaarheid van beoordelingsrapporten en ‘risk management plans’ garandeert dit de toegankelijkheid van alle relevante gegevens over de veiligheid van geneesmiddelen.

Artsen en apothekers zijn wettelijk verplicht gesteld ernstige bijwerkingen aan Lareb te melden en er zijn voorwaarden gesteld aan het buiten de geregistreerde indicaties (‘off-label’) voorschrijven van geneesmiddelen. Zo mogen geneesmiddelen in Nederland alleen off-label gebruikt worden indien daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen of standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en de apotheker noodzakelijk.

Conclusie

Sinds het softendrama in de jaren zestig heeft zich rond de veiligheid van geneesmiddelen geen probleem van vergelijkbare omvang meer voorgedaan. Dit is grotendeels te danken aan het tijdig opsporen van mogelijke bijwerkingen door meldingen te analyseren en gegevens uit te wisselen, zowel in Europees verband als in het kader van het WHO Drug Monitoring Programme. Het is dan ook opmerkelijk dat het risicoaspect in de beleving van gebruikers zo veel nadruk heeft gekregen. Toch draagt deze beleving nadrukkelijk bij tot een voortdurende inspanning om alles te doen om dit risico zo veel mogelijk te beperken. Nederland levert internationaal daaraan een belangrijke bijdrage.

Literatuur

- 1 WHO. The importance of pharmacovigilance. Geneva: WHO, 2002.
- 2 Grootheest AC van, Dukes MNG. Leopold Meyler (1903-1973): een pionier op het gebied van bijwerkingen van geneesmiddelen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003;147:2526-9.
- 3 Aronson JK, editor. *Meyler's side effects of drugs*. 15th ed. Amsterdam: Elsevier, 2007.
- 4 Grootheest AC, Puijenbroek EP van, Jong-van den Berg LTW de. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidem Drug Saf* 2002;11:205-10.
- 5 Puijenbroek EP van, Diemont WL, Grootheest AC van. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf* 2003;26:293-301.
- 6 Grootheest AC van, Passier JLM, Puijenbroek EP van. Meldingen van bijwerkingen rechtstreeks door patiënten: Gunstige ervaringen van het eerste jaar. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005;149:529-33.
- 7 Kabel J, Puijenbroek EP van, Grootheest AC van. Lareb Intensive Monitoring, onbekende bijwerkingen vroeg opsporen. *Pharm Weekbl* 2006;141:750-2.