

# Melden van bijwerkingen

Bijtijds herkennen en managen van bijwerkingen van geneesmiddelen, zoals bij tbc-medicatie, is van groot belang. Systemen van geneesmiddelenbewaking, waarvan in Nederland het Bijwerkingencentrum Lareb deel uitmaakt, dragen bij aan opsporing, kennis en preventie van bijwerkingen.

**A**lle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen vertonen. Dat geldt ook voor tbc-medicatie: studies laten zien dat van de patiënten die een eerstelijns tbc-middel gebruiken 8 tot 85 procent last heeft van bijwerkingen (1). Het is belangrijk om bijwerkingen tijdig te herkennen. Met name bij irreversibele bijwerkingen, bijvoorbeeld ototoxiciteit bij sommige antibiotica, kan een vroege herkenning blijvende schade beperken. Bovendien is het tijdig herkennen en managen van bijwerkingen belangrijk voor de therapietrouw. Voor een goede behandeling, zeker bij tuberculose, is therapietrouw essentieel.

## Farmacovigilantie

Geneesmiddelenbewaking, of farmacovigilantie, wordt gedefinieerd als de wetenschap en de activiteiten met betrekking tot opsporing, beoordeling, kennis en preventie van bijwerkingen of andere mogelijke geneesmiddel-gerelateerde problemen (2). De proactieve geneesmiddelenbewaking is begonnen na de thalidomide (Softenon®) affaire. In de jaren '60 werd dit als 'veilig' geneesmiddel gebruikt door vrouwen tijdens de zwangerschap als slaapmiddel en tegen misselijkheid. Begin jaren 60 werd er een verband gelegd tussen het gebruik van thalidomide door de moeder tijdens de zwangerschap en aangeboren afwijkingen, met name aan de ledematen (focomelie), van het kind. Om dit soort ernstige bijwerkingen op te sporen en zo veel mogelijk te voorkomen, werden wereldwijd meldsystemen opgezet, waar zorgverleners en patiënten vermoedens van nieuwe bijwerkingen kunnen melden.

## Testen biedt beperkte informatie

Zulke meldsystemen zijn nodig omdat ten tijde van de toelating (registratie) van een geneesmiddel op de markt niet alle bijwerkingen bekend zijn. Het geneesmiddel is voor toelating slechts getest bij een beperkt aantal patiënten gedurende een bepaalde tijdsperiode onder gecontroleerde omstandigheden. Dit maakt het moeilijk om zeldzame bijwerkingen te identificeren. Ook is vaak nog weinig bekend over bijwerkingen die na langdurig gebruik optreden en bijwerkingen die optreden door interacties met andere geneesmiddelen. Als het geneesmiddel na toelating op de markt door een grotere, meer diverse groep patiënten gebruikt gaat worden, komen vaak andere bijwerkingen aan het licht (3). Verzamelen van meldingen over bijwerkingen vergroot

de kennis erover en helpt patiënten beter te behandelen.

## Het werk van Lareb

Bijwerkingencentrum Lareb is verantwoordelijk voor de landelijke registratie en analyse van meldingen van bijwerkingen. Lareb is een onafhankelijke stichting die gefinancierd wordt door het ministerie van VWS en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). CBG is ook verantwoordelijk voor de toelating van geneesmiddelen op de Nederlandse markt. Lareb verzamelt meldingen van bijwerkingen van artsen, apothekers, verpleegkundigen en ook van de patiënt zelf. Analyse van meldingen levert kennis over nieuwe bijwerkingen en over al bestaande bijwerkingen op. Deze nieuwe kennis deelt Lareb

## Wat gebeurt er met een melding?

Lareb kijkt bij een melding eerst het oorzakelijk verband tussen gebruikte geneesmiddel(en) en de ontstane klacht (causaliteitsbeoordeling). Daarbij nemen we meerdere factoren mee, zoals de farmacodynamiek en de farmacokinetiek van het geneesmiddel in relatie tot de klacht. Daarnaast ook patiënteigenschappen zoals de indicatie voor het gebruik, co-morbiditeit en andere factoren die een rol kunnen spelen in het ontstaan van de klacht. Het tijdsbeloop van de klacht is ook belangrijk. Treedt deze op na start van het geneesmiddel? Verdwijnt de klacht na het staken ervan?

Ten slotte wordt bekeken of over de bijwerking iets in de literatuur bekend is. Als daarin weinig of niets te vinden is en de causaliteit in de melding als hoog beschouwd wordt, zal Lareb de geneesmiddel-bijwerkingcombinatie verder uitzoeken. Dat doen we door middel van literatuuronderzoek maar we kijken ook naar vergelijkbare meldingen in de Lareb-database, in de Europese database EudraVigilance en in de wereldwijde database van de WHO. Indien er voldoende cases van goede kwaliteit met hoge causaliteit aanwezig zijn, en er ondersteuning is in de literatuur over bijvoorbeeld een farmacologisch mechanisme of dezelfde klachten bij vergelijkbare middelen of case reports die precies dezelfde klachten beschrijven, kan Lareb besluiten om een bericht aan het CBG te sturen.

met het CBG, dat vervolgens beoordeelt of er acties ondernomen moeten worden, bijvoorbeeld het toevoegen van een nieuwe bijwerking in de bijsluiter. Ook verspreidt Lareb de nieuwe kennis via de site [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl) en door middel van publicaties zodat zorgverleners en patiënten hiervan op de hoogte gebracht worden en de kennis kunnen toepassen.

## Meldingen bij Lareb

Sinds 1989 heeft Lareb 109 meldingen ontvangen met betrekking tot tbc-medicatie. De meerderheid van deze meldingen is afkomstig van artsen (61%), gevolgd door apothekers (23%) en patiënten (12%). De meeste meldingen betroffen isoniazide (n=48), ethambutol (n=27), rifampicine/isoniazide (n=23), rifampicine (n=20) en pyrazinamide (n=19). De meest gemelde bijwerkingen waren huiduitslag (n=10), optische neuritis (n=10), geneesmiddeleninteractie (n=9), verstoorde leverfunctiewaarden (n=8) en buikpijn (n=8). Het aantal meldingen zegt niets over de kans op het optreden of krijgen van een bijwerking of de frequentie van optreden. Het is niet mogelijk om incidentiecijfers te berekenen uit de databankgegevens. In het Nederlands Tuberculose Register (NTR) worden bijwerkingen per patient bijgehouden en kan wel een schatting gemaakt worden van het voorkomen van bijwerkingen.

## Bijwerkingen herkennen

Hoe kan men een bijwerking herkennen? Bekende bijwerkingen worden op basis van kennis uit literatuur en de klinische ervaringen van zorgverleners veelal herkend en op de juiste manier gemanaged. Maar hoe herken je een 'onbekende' bijwerking? Het volgende voorbeeld komt uit een melding van een GGD-arts. 'Een vrouw van 56 jaar, bekend met hypertensie, wordt behandeld met hydrochloorthiazide, metoprolol en nifedipine. Zij start behandeling met rifampicine/isoniazide voor een latente tbc-infectie. Zij presenteert zich bij de arts met een verlaagde bloeddruk, jeukende huiduitslag, gewrichtspijn en een dikke buik (door vocht?) 16 dagen na start van rifampicine/isoniazide.'

Bij gebruik van rifampicine/isoniazide zijn jeukende rash en bloeddrukdaling bekende bijwerkingen, die ook worden beschreven in de officiële productinformatie van het geneesmiddel. Gewrichtspijn en een dikke

buik worden niet beschreven als mogelijke bijwerkingen, botpijn wel.

De arts stopt de behandeling met rifampicine/isoniazide en de patiënt herstelt. Nu kunnen de klachten natuurlijk andere oorzaken hebben, maar het feit dat ze overgaan na staken van het geneesmiddel (positieve de-challenge) is een aanwijzing dat hier mogelijk sprake is van een nieuwe, tot nu toe onbekende bijwerking.

## Welke bijwerkingen melden?

Een spontaan meldsysteem werkt alleen als zorgverleners en patiënten vermoedens van bijwerkingen melden. Alleen samen maken we medicijngebruik veiliger.

Vaak krijgen wij de vraag: 'welke bijwerkingen moet ik dan melden?' Meld die bijwerkingen waarvan u vindt dat zorgverleners en patiënten het ook moeten weten. Dit kan gaan om nieuwe en onbekende bijwerkingen, maar ook informatie over bekende bijwerkingen is welkom. U kunt hierbij denken aan ernst, beloop of het risico van het niet (h)erkennen van de bijwerking in de praktijk. Lareb ontvangt relatief weinig meldingen over tbc-medicatie. We benadrukken hier graag nog

eens dat uw melding van harte welkom is. Ook als u niet zeker weet of de klacht een bijwerking van het geneesmiddel is, kunt u een melding doen. ■

## Hoe melden?

Meld bijwerkingen eenvoudig via [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl) of via de Bijwerkingen App.

## Literatuur

1. Singh A, Prasad R, et al. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary fibrosis. *Clin Epi and Global Health*. 2015; 3 (Supplement 1):S80-S90.
2. WHO. The importance of Pharmacovigilance. 2002.
3. Stricker BH, Psaty, B. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*; 329 (7456): 44-7.
4. EMA. Summary of Product Characteristics Sirturo. 2018.
5. EMA. Summary of Product Characteristics Delyba. 2018.
6. WHO. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation.

## Geneesmiddelenbewaking belangrijk bij nieuwe tbc-medicatie

In de meer dan veertig jaar dat de meeste tbc-medicatie op de markt is, hebben we ruime ervaring en veel kennis opgedaan over hun bijwerkingen en het management ervan. De kans op nieuwe informatie is niet nihil maar wel kleiner dan voor nieuwere geneesmiddelen.

In 2014 zijn twee nieuwe tbc-geneesmiddelen toegelaten op de Europese markt, bedaquiline en delamanid. Vanwege een goede effectiviteit in klinische studies zijn ze goedgekeurd in een zogenoemde 'conditional approval' procedure: ze worden dan toegelaten op de markt op basis van minder evidence dan normaal, vanwege de grote behoefte aan effectieve(re) medicijnen.

In registratiestudies zijn 312 patiënten behandeld met bedaquiline en 407 patienten met delamanid (4, 5). Bij dergelijke kleine aantallen is de informatie over veiligheid beperkt. Daarom zijn goede farmacovigilantie-systemen van belang om nieuwe informatie over bijwerkingen op te pikken.

Bij de introductie van dergelijke nieuwe geneesmiddelen, maar ook bij de toepassing van nieuwe behandelingsschema's zoals de verkorte behandeling van MDR-tuberculose, beveelt de WHO 'active TB drug-safety monitoring and management' (aDSM) aan. Hierbij verzamelt men actief en systematisch informatie over patiënten die behandeld worden om zo bijwerkingen te herkennen, te managen en te melden (6). Een voorbeeld van internationale samenwerking in geneesmiddelenbewaking is het project PAVIA (Pharmaco Vigilance Africa). Daarin werkt Lareb samen met KNCV Tuberculosefonds, AIGHD (Amsterdam Institute for Global Health) en Afrikaanse partners. PAVIA wordt gefinancierd door de European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP). Het project beoogt de geneesmiddelenbewaking van nieuwe tbc-middelen te versterken in Tanzania, Ethiopië, Eswatini (voorheen Swaziland) en Nigeria.

Meer informatie: [www.pavia-project.net](http://www.pavia-project.net)