

Bijwerkingen van geneesmiddelen: herkennen en melden

December 2013

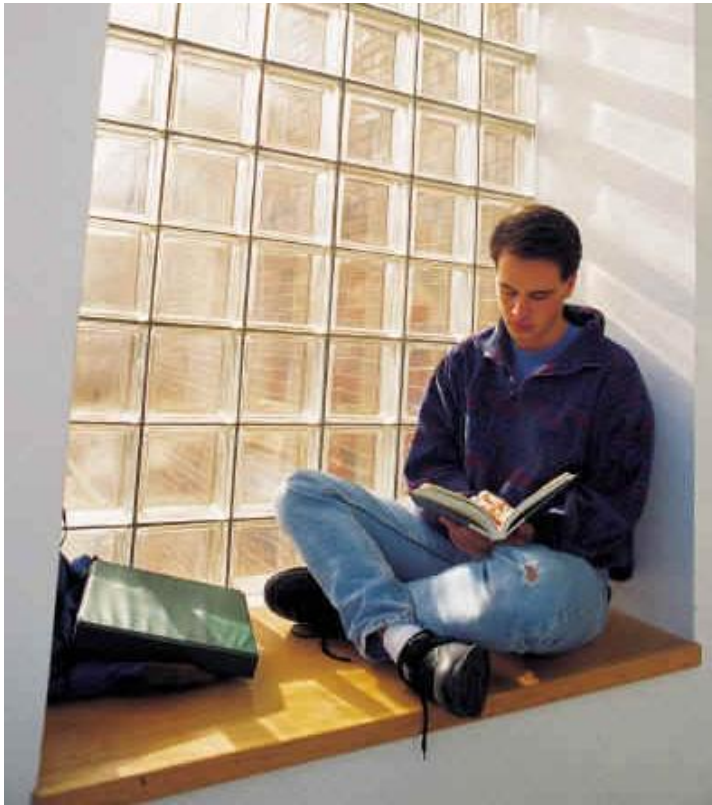
COIG, Bunnik

Dr. F. van Hunsel, apotheker-epidemioloog

Nieuwe geneesmiddelen

- Veiligheid geneesmiddel is altijd onzeker
- Hoe groter het belang voor de patiënt, hoe meer risico wordt genomen
- Zeldzame bijwerkingen zijn moeilijk op te sporen tijdens pre-klinische studies

Samenstelling populatie



Beperkte omvang populatie

Geneesmiddel voor chronisch gebruik, niet levensbedreigende aandoening

Totaal 1500 patiënten

600 patiënten minimaal 6 maanden

300 patiënten minimaal 1 jaar

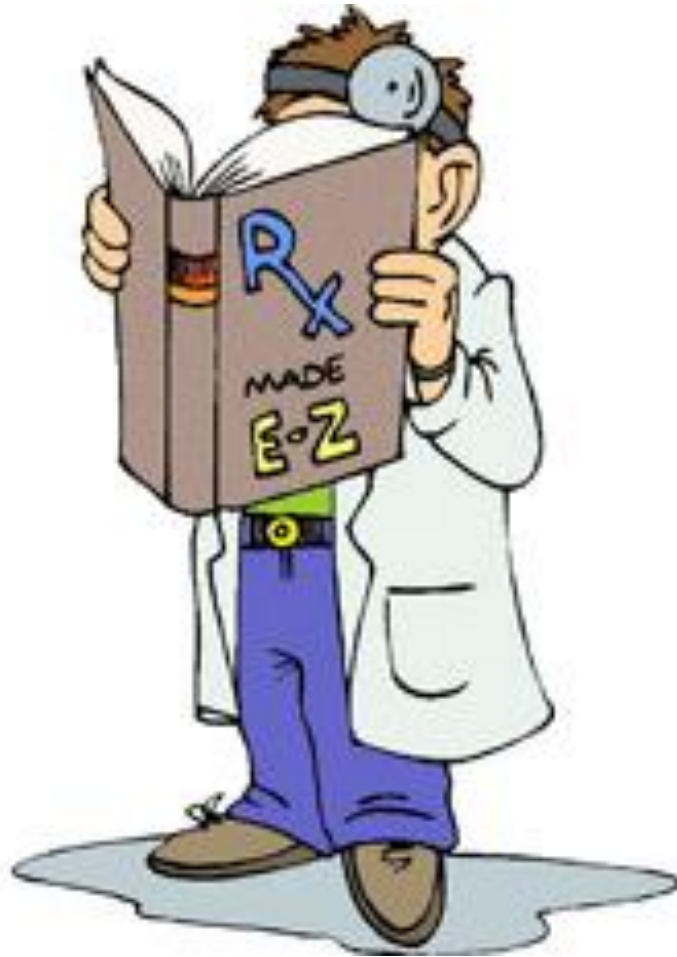
fase 1-3

> 100.000 patiënten

post-marketing
surveillance

Lareb

Casus 1



Vrouw, 50 jaar

- VG: DM type 2 (met PNP), status na myocard, infarct, hypertensie, hyperprolactinemie
- R/ Metformine 3 x 850 mg, simvastatine 1 x 40 mg, ASA 1 x 80 mg, hydrochloorthiazide 1 x 12,5 mg, lisinopril 1 x 20 mg, gabapentine 3 x 1200 mg, pergolide 3 x 0,5 mg

Echtgenoot klaagt

- Steeds meer gokken!
- Hypersexualiteit!

Wat is hier aan de hand

- A) Bijwerking gabapentine
- B) Bijwerking pergolide
- C) Prolactine effect
- D) Uiting vasculaire hersenbeschadiging

Gokken, bijwerkingen?

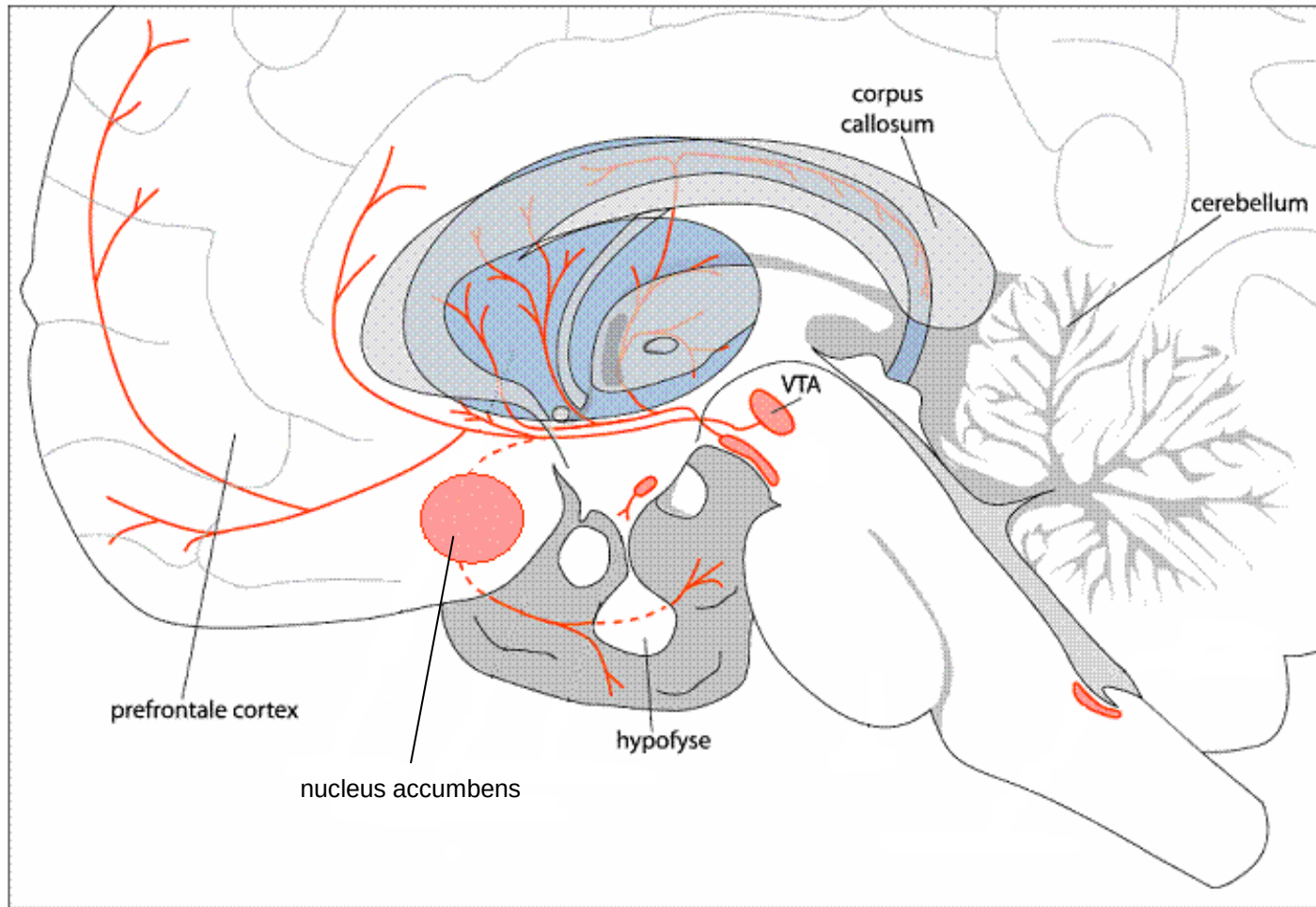


Gokverslaving

- A
 - Vrouw, 50 jaar
 - Pergolide dosisverhoging
 - Hypersexualiteit en gokverslaving

- B
 - Man, 58 jaar
 - Levodopa/carbidopa, pergolide en entacapon
 - Gokverslaving
 - Dechallenge +

Reward system – dopamine



Hoe weet ik of het een bijwerking is?

1. Is de bijwerking bekend?

- Is er informatie te vinden in de bijsluiter of literatuur?
- Eerder gemeld (www.lareb.nl)
- iets bekend bij een verwante stof?

2. Is er een logische tijdsrelatie?

- Klopt de periode tussen het gebruik van het geneesmiddel en de bijwerking?

3. Is er een mechanisme bekend?

- Sommige bijwerkingen zijn farmacologisch verklaarbaar

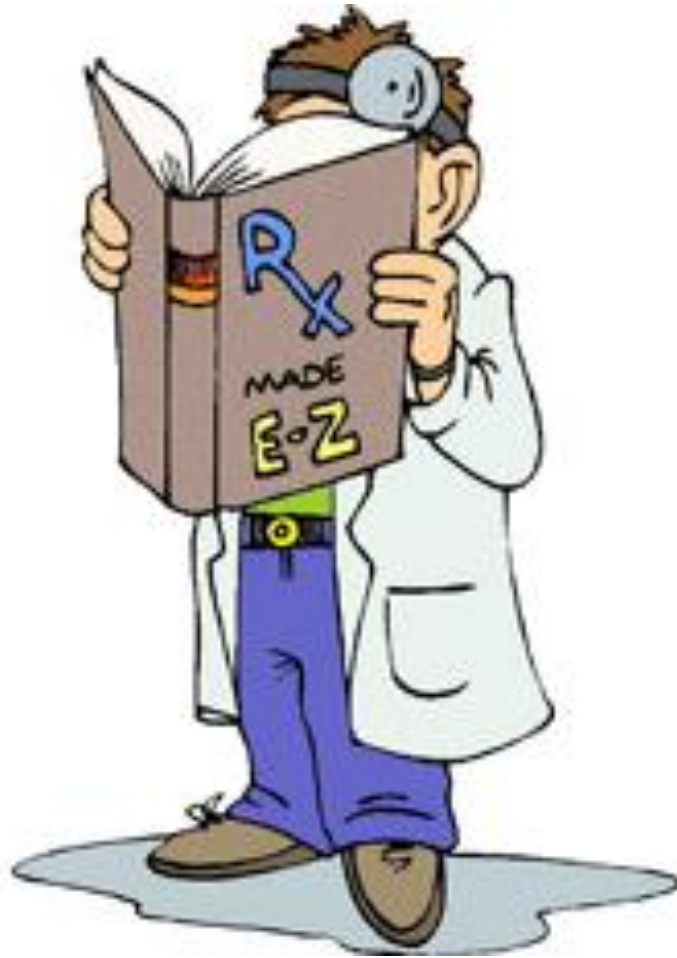
4. Verdwijnt de bijwerking na staken?

- ‘dechallenge’ is sterke aanwijzing voor bijwerking
- ‘rechallenge’

5. Zijn er andere factoren van belang?

- Onderliggende ziektebeeld.
- Interacties tussen geneesmiddelen
- Polyfarmacie verhoogt de kans op het optreden van bijwerkingen

Casus 2



Convulsies

- Vrouw, 71 jaar, COPD en cardiovasculair lijden, MDRD 59 ml/min/1,73 m²
- Medicatie:
 - acetylcysteïne
 - theofylline
 - fluticason
 - salbutamol
 - ipratropiumbromide
 - diltiazem
 - carbasalaatcalcium
 - isosorbidedinitraat retard

Convulsies

- I.v.m. luchtweginfectie:
 - levofloxacin 2 dd 500 mg
- Na 4 dagen gegeneraliseerde convulsies
- Convulsies gecoupeerd met diazepam rectiole

Hoe weet ik of het een bijwerking is?

1. Is de bijwerking bekend?
2. Is er een logische tijdsrelatie?
3. Is er een mechanisme bekend?
4. Verdwijnt de bijwerking na staken?
5. Zijn er andere factoren van belang?

Bijwerking levofloxacin?

- Chinolonen → convulsies, incidentie 0.01% -1%
- Gebruikte dosering hier maximaal
- Nierfunctiestoornis → cumulatie → overdosering

P R I K B O R D

let op!

LET OP!

Van de Stichting Lareb kregen wij deze maand de volgende informatie over bijwerkingen.

Convulsies bij gebruik van ciprofloxacin en andere fluorochinolonen

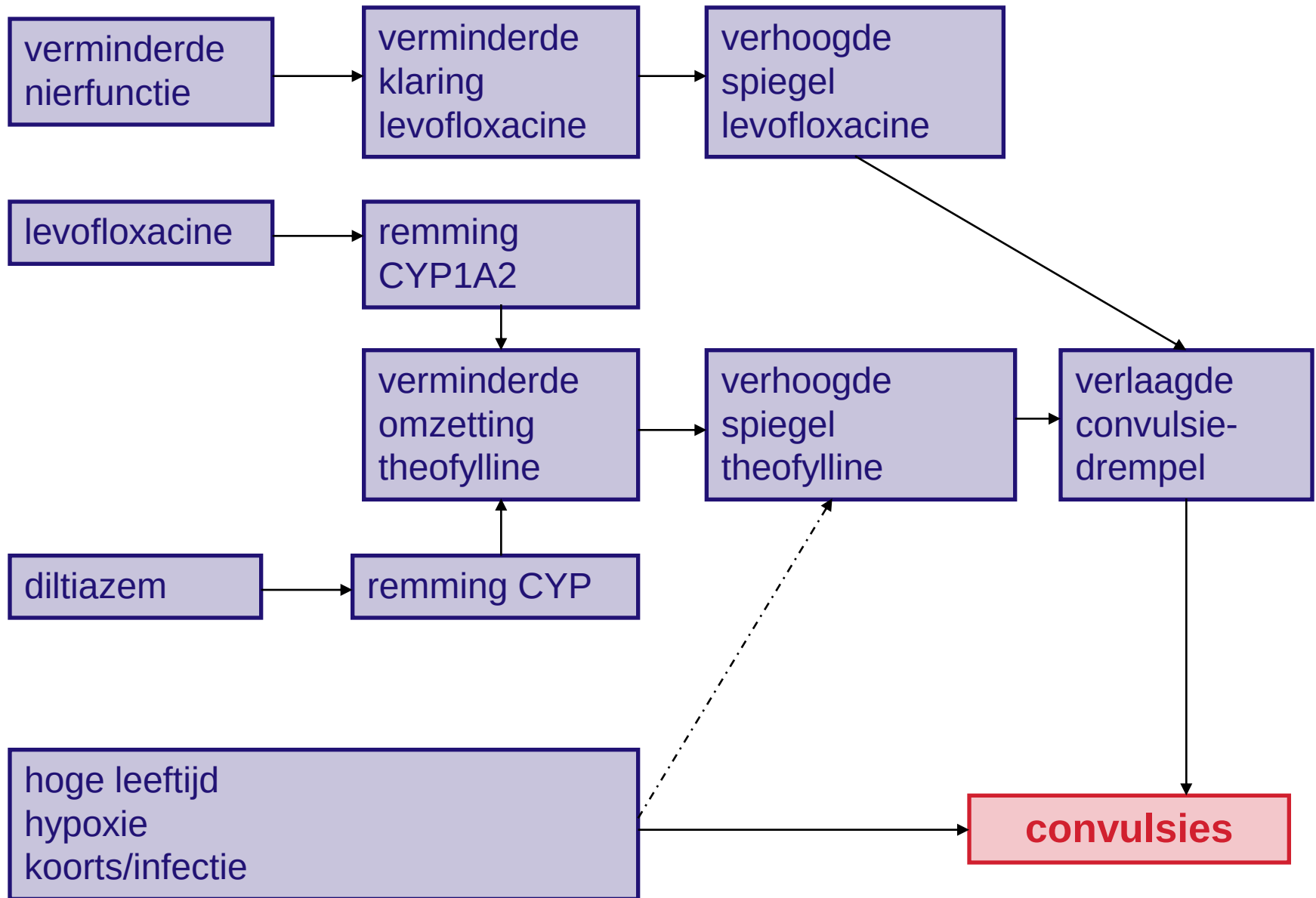
Ciprofloxacin (Ciproxin®) is een breed spectrum antibioticum behorend tot de fluorochinolonen die helaas nogal eens worden voorgeschreven in de eerste lijn. Het middel is in 1988 geregistreerd voor de behandeling van met name urine- en luchtweginfecties, die worden veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor ciprofloxacin, zoals vele Gram-negatieve aërobe bacteriën, stafylokokken en sommige streptokokken. Veel voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmstoornissen, huidreacties en lichte centrale bijwerkingen, waaronder duizeligheid en hoofdpijn. Convulsies komen voor bij 0,01 tot 0,1% van de patiënten. Bij gebruik van ciprofloxacin hebben patiënten met epilepsie en patiënten met andere beschadigingen aan het centrale zenuwstelsel

Invloed Theofylline?

- Theofylline kan convulsies uitlokken
- Geringe therapeutische breedte
- Afbraak via CYP1A2 (CYP2E1, CYP3E3)
- CYP1A2 remmers → chinolonen
- Ook diltiazem → metabolisme theofylline remmen

Andere factoren?

- Hoge leeftijd
- Koorts

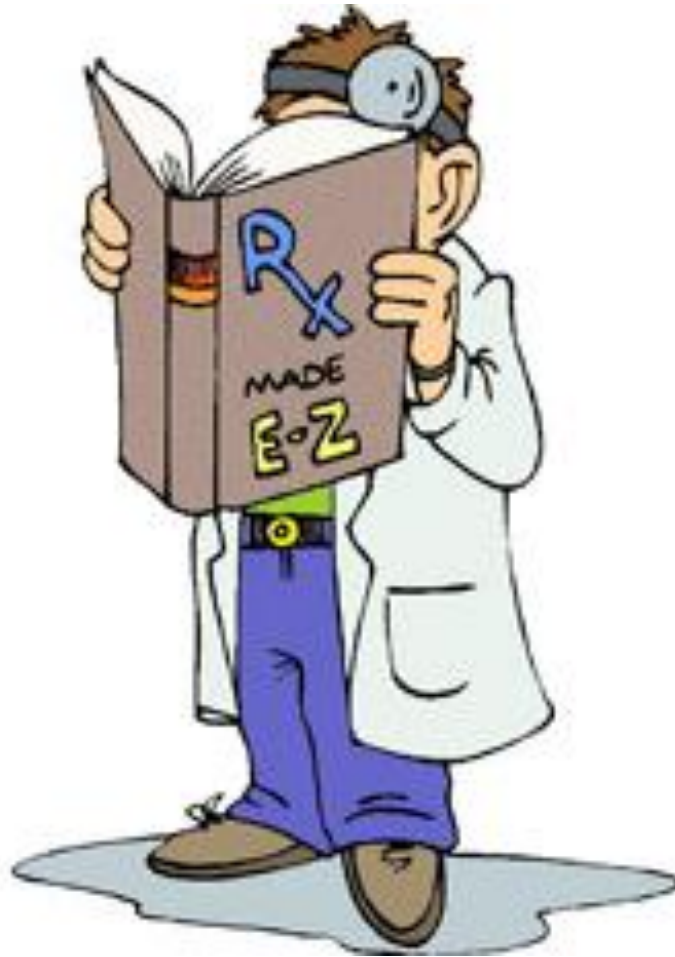


Boodschap

- Een causale relatie is niet altijd eenduidig:
 - Polymorbiditeit + polyfarmacie → polycausaliteit
- Vooral bij ouderen en co-morbiditeit
 - Risicofactoren: nierfunctiedaling + interacties



Casus 3



Patient

- Man van 55 jaar
- Medicatie
 - doxazosine 8 mg 1dd1
 - losartan 50 mg 1dd1
 - Ibuprofen 400 mg zn

Klachten

- Meningitis
- Ziekenhuisopname
- R/ ceftriaxon, amoxicilline en dexamethason
- 1.5 dag later klachtenvrij, verwekker niet aan te tonen

Beloop

- Patient wordt in totaal zeven maal opgenomen in het ziekenhuis met aseptische meningitis
- Uitgebreid aanvullende onderzoeken: MRI, bloedtesten e.d leverde niets op

- Medicatie
 - doxazosine 8 mg 1dd1
 - losartan 50 mg 1dd1
 - ibuprofen 400 mg zn

- A) Doxasozine
- B) Ibuprofen
- C) Losartan
- D) Neen

Hoe weet ik of het een bijwerking is?

1. Is de bijwerking bekend?
2. Is er een logische tijdsrelatie?
3. Is er een mechanisme bekend?
4. Verdwijnt de bijwerking na staken?
5. Zijn er andere factoren van belang?

[Display Settings:](#) ☒ Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added[Send to:](#) ☒**Results: 1 to 20 of 55**<< First < Prev Page **1** of 3 Next > Last >>☐ [Ibuprofen-induced aseptic meningoencephalitis confirmed by drug challenge.](#)

1. Moreno-Ancillo A, Gil-Adrados AC, Jurado-Palomo J.

J Invest Allergol Clin Immunol. 2011;21(6):484-7.

PMID: 21995183 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

☐ [Drug-induced aseptic meningitis, sensorineural hearing loss and vestibulopathy.](#)

2. Sepčić J, Bucuk M, Perković O, Sepčić-Grahovac D, Troselj-Vukić B, Poljak I, Crnić-Martinović M, Turel I, Ristić S, Sepčić K.

Coll Antropol. 2010 Sep;34(3):1101-4.

PMID: 20977110 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

☐ [\[Recurrent aseptic meningitis secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a patient with lupus\].](#)

3. Faurie P, Pérard L, Hot A, Desmurs-Clavel H, Fassier T, Boibieux A, Ninet J.

Rev Med Interne. 2010 Oct;31(10):e1-3. Epub 2010 Jun 11. French.

PMID: 20541295 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

☐ [\[Drug-induced aseptic meningitis\].](#)

4. Farr KP, Mogensen CB.

Ugeskr Laeger. 2010 Jan 25;172(4):298-9. Danish.

PMID: 20105400 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

☐ [\[Recurrent ibuprofen-induced aseptic meningitis\].](#)

5. Pons Garcia MA, Ramirez Moreno JM.

Neurologia. 2009 May;24(4):277. Spanish. No abstract available.

PMID: 19950423 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

☐ [Recurrent benign lymphocytic \(mollaret\) meningitis in systemic lupus erythematosus.](#)

6. Mikdashi J, Kennedy S, Krumholz A.

Ibuprofen en aseptische meningitis

- Mechanisme onbekend
- Meestal na tweede of volgende blootstelling
- Na een periode zonder ibuprofen
- Meestal geen tekenen van overgevoeligheid

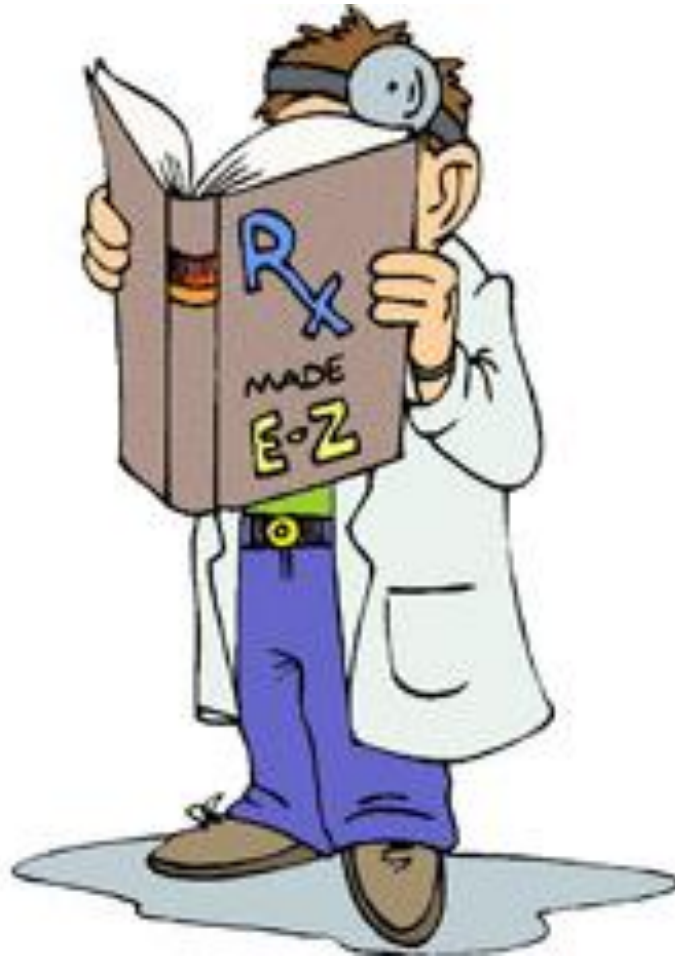
Afloop

- Rechallenge met ibuprofen, opnieuw alle symptomen
- Cave: Geen NSAIDs meer
- Patient had blijvend gehoorverlies

Boodschap

- Ook OTC middelen kunnen ernstige bijwerkingen hebben
- Bijwerkingen horen in de DD
- Het tijdig herkennen van een bijwerking kan schade voorkomen

Casus 4

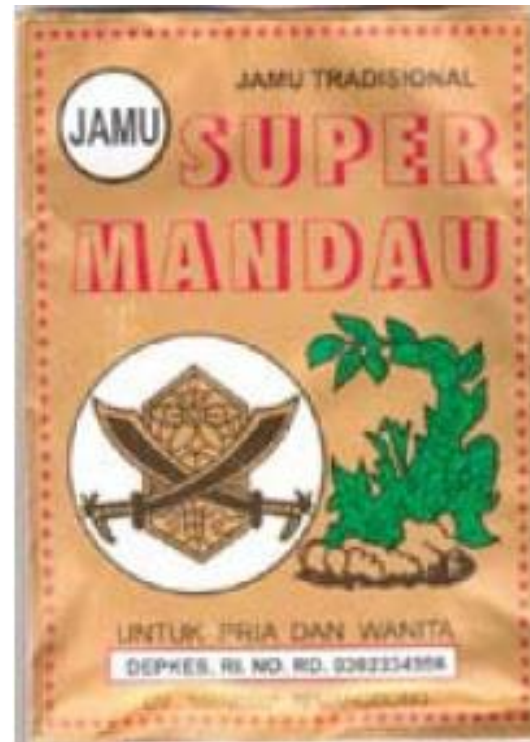


Kruidenthee.....



Jamu Tradisional Super Mandau

- 62-jarige vrouw met pijnklachten (rug)
- Op aanraden kennissen 2dd Indonesische thee
- Preparaat gekocht in NL toko



Bijwerking

- Na circa drie weken → hevige buikpijn, maagpijn, misselijkheid en diarree
- Behandeling met scopolaminebutyl en metoclopramide
- Kruidenthee gestopt → positieve dechallenge
- De pijnklachten aan de gewrichten komen weer terug.

Hoe weet ik of het een bijwerking is?

1. Is de bijwerking bekend?
2. Is er een logische tijdsrelatie?
3. Is er een mechanisme bekend?
4. Verdwijnt de bijwerking na staken?
5. Zijn er andere factoren van belang?

Analyse

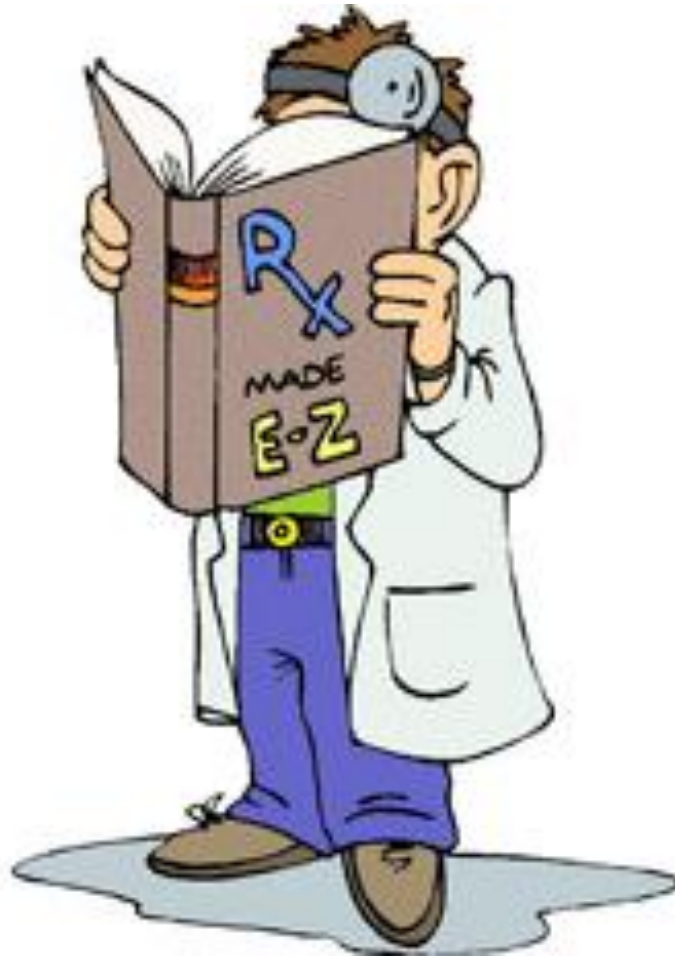
- Lareb stuurt het monster van de kruidenthee naar het LNA
- Thee bevat:
 - dexamethason (corticosteroid)
 - chloorfeniramine (antihistaminicum)
 - fenylbutazon (NSAID voor beperkt aantal indicaties)

Boodschap

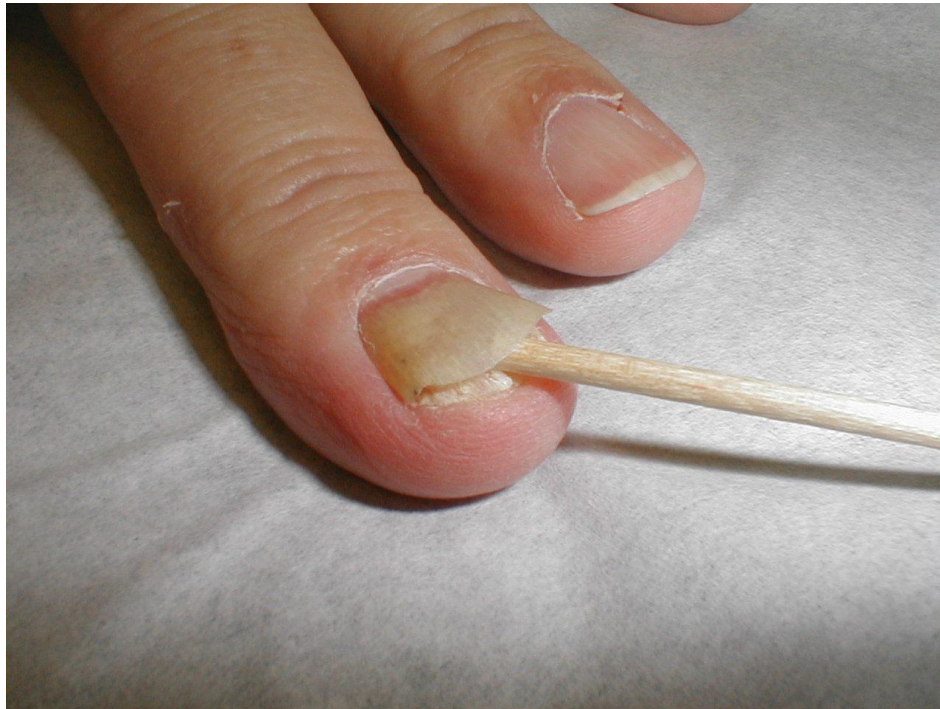
- Ongeregistreerde kruidenpreparaten kunnen niet gedeclareerde Westerse geneesmiddelen bevatten.



Casus 5



Doxycycline en onycholyse



Casus

- Vrouw, 38 jaar
- Doxycycline 100 mg 2dd na tekenbeet
- Comedicatie: citalopram 20 mg 1dd sinds 4 jaar
- 3 dagen na start doxycycline loslaten van een nagel, na twee weken nog twee nagels
- Bijkomende factor: blootstelling aan zon (Frankrijk)

Meldingen Lareb

- 12 meldingen van onycholyse tijdens gebruik doxycycline
- Dosering 200 mg dd ivm profylaxe na tekenbeet
- Latentietijd 3-25 dagen

Mechanisme

- Exact mechanisme niet bekend
- Lijkt dosisafhankelijk effect (geen meldingen bij 100mg dd)
- Nagelbed relatief weinig melanine
- Radicaalvorming na blootstelling aan UV-a?

Conclusie

- Onycholyse onbekende bijwerking doxycycline....
- Bij hoge doseringen doxycycline zonlicht vermijden!

Boodschap

- Ook van producten die al langer op de markt zijn kunnen nieuwe bijwerkingen ontdekt worden.



Waarom melden?

- Bijdragen veilig geneesmiddelgebruik
- Delen van kennis

Welke bijwerkingen?

- ***Alles wat u de moeite waard vindt***
- Helpdesk: 073 6469700

Hoe melden?

- www.lareb.nl
Meldformulier
zorgverlener
- Meldformulier
Kompas, Gebu
- Kopie ontslagbrief
- Arts en apotheker
samen

The screenshot shows a web browser window with the Lareb Reporting Form for Drug Side Effects. The form is titled 'Meldformulier bijwerkingen geneesmiddelen' and is marked 'VERTROUWELIJK' (Confidential). It contains sections for patient information, drug details, side effects, and reporting information. The browser window shows the URL 'http://www.lareb.nl/meldformulier/zorgverleners/index.asp'.