

21 Zoudt u een gehoorapparaat willen gebruiken als u daardoor beter zoudt kunnen horen?	ja nee	35	derzocht, wilt u dan het cijfer voor de betreffende specialist(en) omcirkelen?		
22 Kunt u goed slapen?	ja nee	36	44 Internist, 45 hartspecialist, 46 longarts en tbc arts, 47 allergoloog (voor overgevoeligheidsziekten zoals astma - hooikoorts), 48 chirurg, 49 orthopaedisch chirurg, 50 vrouwenarts, 51 zenuwarts, 52 keel-, neus- en oorarts, 53 oogarts, 54 huidarts, 55 andere specialist.	44-55	
23 Bent u gauw vermoeid?	ja nee	37	31 Tot welk kerkgenootschap rekent u zichzelf?		
24 Heeft u vaak en al langere tijd last van diarree?	ja nee	38	Wilt u het cijfer voor het betreffende kerkgenootschap omcirkelen?		
25 Heeft u moeilijkheden met het plassen?	ja nee	39	1 Nederlands Hervormd (vrijzinnig); 2 Ned. Hervormd (midden orthodoxie); 3 Ned. Hervormd (gereformeerde bondsgroepering); 4 Gereformeerd; 5 Gereformeerde Gemeente; 6 Rooms Katholiek; 7 ander kerkgenootschap; 8 geen kerkgenootschap.		56
26 Vindt u dat uw gezondheidstoestand de laatste tijd te wensen overlaat?	ja nee	40			
27 Bent u vanaf 1 januari 1969 tot heden wel eens door uw huisarts behandeld?	ja nee	41			
28 Bent u vanaf 1 januari 1969 tot heden wel eens door een specialist behandeld?	ja nee	42			
29 Gebruikt u thans op medisch advies medicijnen?	ja nee	43			
30 Indien u vanaf 1 januari 1969 wel eens door een specialist bent behandeld of on-					

Geneesmiddelen, bijwerkingen en het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen

DOOR W. BRUINSMA, ARTS*

Wanneer bij een patiënt steeds meer pillendoosjes en medicijnflesjes op zijn nachtkastje verschijnen, krijgt men niet de indruk dat het hem goed gaat. Zou men als maatstaf voor de gezondheidstoestand van een bevolking het geneesmiddelenverbruik nemen, dan wordt de gezondheidstoestand blijkbaar voortdurend slechter. Hoewel in het spraakgebied nog steeds „de bittere pil” voorkomt nemen wij steeds meer medicamenten tot ons. Deze stijgende lijn gaat op voor alle landen waarvan te dezer zake cijfers bekend zijn. Veelal wijst men erop dat het gebruik van geneesmiddelen in Nederland (ongeveer gelijk aan dat in Engeland) nog bescheiden is vergeleken met dat in de Verenigde Staten van Amerika, Frankrijk en Italië. Het lijkt erop alsof de commentatoren niet gelukkig zijn met deze stijgende consumptie van medicamenten en hiermede te kennen willen geven dat Nederland relatief gezien nog niet het slechtste eraan toe is. In Nederland zijn ruim 3 500 geregistreerde geneesmiddelen op de markt. Elk jaar worden ongeveer 150 nieuwe geneesmiddelen ingeschreven; ongeveer hetzelfde aantal wordt uit de handel genomen.

Behalve de beoogde geneeskrachtige werking heeft bijna elk medicament een bijwerking, welke men „op de koop toe” moet nemen. Er is zelfs gesteld dat wanneer van een medicament wordt beweerd dat het geen bijwerkingen zou hebben, men ernstig eraan moet twijfelen of genoemd medica-

ment inderdaad een genezende werking heeft (*Müller-Plettenberg*). Het probleem van bijwerkingen wordt steeds belangrijker. In de Verenigde Staten van Amerika wordt een op de twintig tot vijfentwintig patiënten in een ziekenhuis opgenomen ter behandeling van een bijwerking van een geneesmiddel (*Cluff en medewerkers*). Dit staat op de zevende plaats bij de opname-diagnosen. In Nederland werden volgens een schatting van de Stichting Medische Registratie in 1967, 3 300 patiënten behandeld in een ziekenhuis onder de diagnose „ongewenste gevolgen van medicamenten”, 80 patiënten overleden hieraan (*Hoogendoorn*). Aan de ene kant moet men bij de Nederlandse cijfers rekening houden met een „onder-rapportage”, aan de andere kant zijn in deze cijfers begrepen intoxicaties bij kinderen en patiënten met een tentamen suïcidii.

Naast de bijwerkingen van elk medicament afzonderlijk, bestaan nog de interacties van medicamenten onderling, een hoofdstuk apart van de „ziekten van de medische vooruitgang” zoals deze wel ironisch zijn genoemd (*Moser en medewerkers*). Gemiddeld krijgt de patiënt in het ziekenhuis tussen de zes en tien medicamenten tegelijkertijd. Het is reeds moeilijk en vaak onmogelijk een volledig inzicht te verkrijgen in de farmacologische effecten van enkele geneesmiddelen. Bij toediening van zes tot tien medicamenten is zelfs van enig inzicht in het gezamenlijke effect nauwelijks meer sprake. Ongeveer een eeuw geleden sprak Osler over een soort „proppen schieten-farmacotherapie”, nu eens de

* Inspecteur in algemene dienst, Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam.

ziekte rakend dan weer de patiënt, waarbij men eigenlijk niet weet wanneer het ene en wanneer het andere geschiedt (*Osler Club of London*). Ondanks grote vooruitgang door waardevolle medicamenten en toeneming van onze kennis, dienen wij ons toch af te vragen of wij genoemd stadium volledig en voorgoed achter ons hebben gelaten.

Bij het gebruik van elk geneesmiddel en zeker bij het toepassen van een nieuw medicament, bestaan risico's die niet zijn te vermijden. De M.A.O.-remmers waren al vele jaren op de markt alvorens men ontdekte dat deze middelen hypertensie-aanvallen geven na het eten van kaas. Wie kan een reeks dierproeven en „clinical trials” bedenken, waarbij dit soort risico's worden vermeden? Ook al zou dit kunnen, het is duidelijk dat wanneer men dat van de industrie zou eisen, deze geen nieuwe geneesmiddelen meer op de markt zou durven brengen. Sinds de thalidomidetragedie zijn gedurende de afgelopen tien jaren de volgende belangrijke bijwerkingen, die onbekend waren toen het middel werd geïntroduceerd, aan het licht gekomen: pulmonaire hypertensie bij gebruik van aminorex, stenoserende ulcera van het ileum bij gebruik van „entero-coated” KCL-tabletten, trombose en embolie bij orale contraceptiva (vooral die met de verhoudingsgewijs hogere doseringen oestrogenen) en een toenemen van de mortaliteit bij astmatische kinderen vermoedelijk door het gebruik van aerosols. Zelfs geneesmiddelen, die al tientallen jaren op de markt zijn, kunnen onvermoede bijwerkingen uitoefenen. Een voorbeeld is het verband tussen neurologische afwijkingen en jarenlang gebruik van oxychinelines.

Vele bijwerkingen worden niet herkend omdat zij dezelfde symptomatologie vertonen als bij bekende ziekten wordt geconstateerd. De arts is eerder geneigd om een nieuw symptoom toe te schrijven aan de ziekte waarvoor hij het middel gaf, dan aan het middel zelf. Vaak ook zijn het de patiënten zelf die het eerst het verband leggen tussen nieuwe klachten en een medicament.

Een jaar voordat het verband tussen hypertensie-aanvallen bij patiënten met M.A.O.-remmers na het eten van kaas bekend was, had een patiënt het volgende aan zijn arts geschreven: „Al jaren gebruik ik kaas, maar sinds ik parstelin (een M.A.O.-remmer) krijg kan ik het niet meer verdragen. Ik krijg last van barstende hoofdpijn, hartkloppingen en word helemaal beroerd.” Andere patiënten, die hetzelfde middel krijgen, hebben dezelfde klachten na het eten van kaas, maar de artsen, die ik het vertelde, lachten erom. Ook de arts, aan wie de brief was gericht, schreef dat hij toen tot de lachers behoorde (*Read en Arora*).

Sinds kort is het mogelijke verband tussen neurologische klachten en langdurig gebruik van oxychi-

nelines bekend. Ook hier zijn, naar ons is gebleken, patiënten geweest die zelf eerder aan deze mogelijkheid hadden gedacht, maar een geruststellend advies kregen. Het blijkt dat men zich dus toch niet vaak genoeg de mogelijkheid van een onbekende bijwerking realiseert.

In 1964 werd in Nederland het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen opgericht. Er zijn nu twaalf landen waar een organisatie bestaat voor het registreren van bijwerkingen van geneesmiddelen; zij werken samen met de Wereld Gezondheidsorganisatie. Het is de taak van de nationale bureaus zo spoedig mogelijk onbekende bijwerkingen op het spoor te komen en een indruk te krijgen van de frequentie waarmede bekende bijwerkingen optreden. Zoals duidelijk is, wordt een nog niet bekende bijwerking bijna nooit als zodanig dadelijk herkend; in het begin bestaat slechts het vermoeden van een bijwerking. Wordt aan het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen enkele malen over eenzelfde vermoedelijke bijwerking bericht, dan spreekt het vanzelf dat de kans groot is dat men met een nieuwe nog onbekende bijwerking te doen heeft. In een dergelijk geval wordt contact opgenomen met de buitenlandse bureaus en met de Wereld Gezondheidsorganisatie, waarna verdere analyses kunnen volgen.

Het is dus van groot belang dat ons zoveel mogelijk vermoedens van bijwerkingen worden gemeld. Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen beschikt over een uitgebreide literatuur. Bovendien zijn door de contacten met de buitenlandse bureaus en de Wereld Gezondheidsorganisatie in bepaalde gevallen gegevens beschikbaar, die niet of nog niet zijn gepubliceerd. Hierdoor is genoemd bureau in staat informatie te verschaffen over bijwerkingen die moeilijk of niet elders beschikbaar zijn. De bekende formulieren waarin bijwerkingen of vermoedens van bijwerkingen worden gemeld, kunnen ook, wanneer men daarom vraagt, worden gebruikt voor het opvragen van deze beschikbare informatie.

Naast het melden van de vermoedens van bijwerkingen blijft het van belang ook de bekende bijwerkingen aan het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen door te sturen. Het is duidelijk dat het niet te doen is alle bekende bijwerkingen welke men ziet te melden. Wel zal het bureau graag op de hoogte worden gebracht van alle ernstige bijwerkingen, evenals van alle bijwerkingen bij het gebruik van nieuwe medicamenten. Bij de groep geneesmiddelenexanthemen en alle andere minder belangrijke bijwerkingen zal het zinvol zijn deze gevallen — gezien op één dag — eens per week of eens in de veertien dagen door te sturen.

Sinds enige tijd heeft het Bureau Bijwerkingen

Geneesmiddelen een indruk over het globale gebruik van geneesmiddelen in Nederland. Door nu deze cijfers te vergelijken met het aantal bijwerkingen, dat gemeld wordt, is het wellicht mogelijk een beter inzicht te verkrijgen in de mate, waarin bekende bijwerkingen voorkomen bij verschillende medicamenten.

Een fraai voorbeeld van een van de mogelijkheden van onderzoek door de nationale bureaus bijwerkingen is de studie van het Engelse bureau over de frequentie van trombo-embolie na toepassing van de verschillende orale anticonceptiva (*Inman en medewerkers*). Zij vergeleken het aantal binnengekomen meldingen van trombo-embolie na gebruik van de verschillende orale anticonceptiva met hun omzetcijfers. Het bleek dat voor de orale anticonceptiva met de hogere doseringen oestrogeen, in verhouding veel vaker meldingen van trombo-embolie waren binnengekomen. De cijfers van het Zweedse en Deense bureau gaven hetzelfde resultaat. Het is moeilijk in te zien hoe men deze gegevens via een andere methode had kunnen verkrijgen.

De bijwerkingen, gemeld aan de twaalf aangesloten landen, worden doorgestuurd naar de Wereld Gezondheidsorganisatie in Genève, waar de gegevens op computerbanden worden verwerkt. Regelmatig vinden geautomatiseerde analyses plaats. Zowel bij een toeneming in frequentie van een bijwerking als bij een toeneming in frequentie van een bepaalde bijwerking in combinatie met een bepaald geneesmiddel, wordt dit automatisch gesignaleerd. Geneesmiddelen komen in het ene land eerder op de markt dan in het andere.

Ook door een toeneming in frequentie van een bepaalde bijwerking in de verschillende landen te vergelijken met het op de markt komen van een nieuw medicament beschikt de Wereld Gezondheidsorganisatie over de mogelijkheid een nieuwe

bijwerking op het spoor te komen. Een en ander brengt inderdaad een uitgebreide organisatie met zich, maar het belang is groot. Er zijn vele spoken bij het gebruik van medicamenten, waarvan wij nog moeten bewijzen dat zij niet bestaan. Wat is de betekenis, wanneer wordt gevonden dat in vitro chromosombreuken optreden bij sommige medicamenten? Hetzelfde verschijnsel wordt overigens ook gezien bij virussen en verschillende chemicaliën. Bestaat bij deze medicamenten, behalve een eventuele grotere kans op congenitale afwijkingen, ook een risico bij langdurig gebruik op carcinoom of leukemie?

Het is misschien verstandig deze theoretische vragen in gedachten te houden bij het voorschrijven van elk medicament en dus de indicatie zo scherp mogelijk te blijven stellen. Uitvoerige onderzoekingen zullen nog moeten gebeuren.

Mochten er artsen zijn die speciale interesse hebben in het probleem van de bijwerkingen van geneesmiddelen en die eventueel bereid zijn aan een epidemiologisch onderzoek mee te werken, dan kan te allen tijde contact worden opgenomen met het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen.

- Cluff, L. E., G. F. Thorton, L. G. Seidl en J. Smith, (1965) Transactions of the Association of American Physicians, LXXVIII, 255-268
- Hoogendoorn, D. (1970). Ned. T. Geneesk. 114, 1387-1388.
- Inman, W. H. W., M. P. Vessey, Barbo Westerholm en A. Englund. (1970) Brit. med. J., II, 203-209.
- Moser en medewerkers. Diseases of Medical Progress: A Study of Iatrogenic Disease, Third Edition, C. C. Thomas, Illinois, U.S.A., 1969.
- Müller-Plettenberg, D. (1967) Der Januskopf der Arzneibehandlung. Deutsche Apotheker-Zeitung, 105, 159.
- Osler Club of London. Selected Writings of Sir William Osler: 12 July, 1849 to 29 December, 1919, p. 197. Oxford University Press, London, 1951.
- Read, A. E. A. en B. Arora. (1963). Lancet, II, 587.
- Seidl, L. G., G. F. Thorton, J. W. Smith en L. E. Cluff, (1966). Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, 199, 299-315.