



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Bijwerkingen zijn geen bijzaak

Kant, A.C.

Citation

Kant, A. C. (2025). *Bijwerkingen zijn geen bijzaak*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4212254>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4212254>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. Agnes C. Kant

Bijwerkingen zijn geen bijzaak



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Bijwerkingen zijn geen bijzaak

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Agnes C. Kant

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar

Innovatie van farmacovigilantie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 25 april 2025



Universiteit
Leiden

Mevrouw de Rector Magnificus, geachte leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum en Universiteit Leiden, geachte Raad van Toezicht van Bijwerkingencentrum Lareb, geacht curatorium van deze bijzondere leerstoel, beste collega's, familie en vrienden,

Jaren geleden ontvingen wij bij Bijwerkingencentrum Lareb een melding van een tragisch incident. Peter van 55 jaar, die het geneesmiddel enalapril gebruikte voor zijn hoge bloeddruk, kreeg ongeveer een jaar na de start van de medicatie plotseling ernstige benauwdheid door een zwelling in zijn keel en verloor het bewustzijn. Zorgverleners probeerden hem te reanimeren en te intuberen, oftewel een buisje in de luchtpijp in te brengen, maar slaagden daar niet in. In plaats daarvan werd een spoedingreep uitgevoerd: een tracheotomie, waarbij een snee in de luchtpijp werd gemaakt om de ademhaling te herstellen. Maar eenmaal in het ziekenhuis functioneerden zijn organen niet meer goed en uiteindelijk overleed hij door zuurstoftekort als gevolg van de zwelling.

Angio-oedeem – een zwelling van het gezicht en de keel – en larynxoedeem – een zwelling van het strottenhoofd – zijn bekende bijwerkingen van ACE-remmers, geneesmiddelen die worden voorgeschreven bij hoge bloeddruk. Beide vormen van zwelling kunnen ernstige ademhalingsproblemen veroorzaken en soms zelfs leiden tot overlijden.

Deze tragische melding stond toen niet op zichzelf. Eerder ontvingen we vier vergelijkbare meldingen met fatale afloop. Daarnaast waren er meer dan 150 meldingen van deze bijwerking die leidde tot een ziekenhuisopname. Naar aanleiding van deze meldingen besloten we via een bericht op onze website extra aandacht te vragen voor het belang van alertheid met betrekking tot deze bijwerking.

Enkele tijd later ontvingen we een bijzondere e-mail van Johan. Hij kreeg tijdens zijn vakantie op de Autobahn in Duitsland

een dikke, gezwollen tong. Ook hij gebruikte een ACE-remmer voor hoge bloeddruk. Op zijn mobiel zocht hij naar informatie en kwam hij terecht op onze website, waar hij ons bericht las. Hij realiseerde zich direct de ernst van de situatie en reed naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis, waar hij gelukkig op tijd geholpen werd.

Dit verhaal laat zien dat het ontdekken van een bijwerking én de juiste informatie over een bijwerking op het juiste moment levens kan redden. Bijwerkingen zijn dus zeker geen bijzaak.

Leerstoel

De bijzondere leerstoel die ik vandaag aanvaard, draagt de naam: innovatie van farmacovigilantie. Maar wat is dat eigenlijk farmacovigilantie?

Het woord 'farmaco' komt van het Griekse woord *pharmakon* (φάρμακον), dat zowel 'geneesmiddel' als 'vergif' betekent. Dit benadrukt het dubbele gezicht van geneesmiddelen: ze kunnen zowel genezen als schadelijk zijn.

'Vigilantie' is afgeleid van het Latijnse woord *vigilantia*, dat 'waakzaamheid' of 'alertheid' betekent. Samengevoegd betekent farmacovigilantie letterlijk dus 'waakzaamheid over geneesmiddelen'.

De officiële definitie van farmacovigilantie is: het onderzoeken, ontdekken, bewaken en voorkomen van bijwerkingen en andere medicatie-gerelateerde problemen om de veiligheid van patiënten te waarborgen.¹

Omdat ik geloof dat er in dit onderzoeken, ontdekken, bewaken en voorkomen van bijwerkingen meer mogelijk is en dat dit beter kan, draagt deze leerstoel de naam 'innovatie van farmacovigilantie'.

Graag geef ik u mijn routeplanning van deze lezing.

Ik begin met een schets van de schade die geneesmiddelen kunnen veroorzaken, gevolgd door het belang van kennis over bijwerkingen. Vervolgens neem ik u mee in hoe we tot deze kennis komen. Daarna belicht ik de tekortkomingen in onze huidige kennis over bijwerkingen en wijs ik de weg naar mogelijke verbeteringen en mijn ambities voor onderzoek. Tot slot ga ik in op de communicatie over bijwerkingen. Onderweg zal ik diverse voorbeelden aanhalen en zo nu en dan een zijpad inslaan met ook hier en daar een kritische noot. De voorbeelden zijn echt gebeurd, maar de namen en precieze leeftijden zijn verzonnen.

Geneesmiddelengebruik en schade

Ongeveer 12 miljoen mensen in Nederland gebruiken jaarlijks geneesmiddelen.² Van de 65-plussers gebruiken zo'n 1,2 miljoen mensen vijf geneesmiddelen of meer.³ Eén op de vijf 75-plussers gebruikt zelfs negen geneesmiddelen of meer.

Het gebruik van geneesmiddelen is onmisbaar. Het redt levens en verbetert de kwaliteit van leven. Maar geneesmiddelen hebben twee gezichten. Als een geneesmiddel iets doet in het lichaam dat je wilt, kan het ook iets doen wat je niet wilt. Oftewel als het werkt, kan het ook bijwerkingen hebben. Bijwerkingen heb je in allerlei soorten en maten. Ze kunnen ernstig en soms zelfs dodelijk zijn, zoals het voorbeeld aan het begin van deze lezing. Maar ze kunnen ook hinderlijk en vervelend zijn zonder direct ernstig te zijn. Dus ook als een bijwerking medisch gezien niet ernstig is, kan deze wel een grote impact hebben op het dagelijks leven. Denk aan diarree, jeuk of haaruitval.

Zoals bij Jan, 66 jaar met diabetes, die metformine gebruikt om zijn bloedsuikerspiegel onder controle te houden. Hij moet meerdere keren per dag plotseling naar het toilet, vaak op onverwachte momenten. Dit veroorzaakt stress en onzekerheid, vooral als hij boodschappen doet of bij vrienden op bezoek gaat. Ook 's nachts wordt hij vaker wakker, wat zijn slaapkwa-

liteit aantast en hem overdag vermoeid maakt. Dit voorbeeld laat zien hoe een bijwerking als diarree iemands bewegingsvrijheid en sociale leven kan beïnvloeden.

Diverse onderzoeken geven aan dat jaarlijks tussen de 1 op de 10 tot 1 op de 20 acute ziekenhuisopnames in Nederland worden veroorzaakt door geneesmiddelengebruik. In een onderzoek in 2013 werden bijna 50.000 ziekenhuisopnames toegeschreven aan medicatieproblemen, een stijging ten opzichte van de bijna 40.000 opnames in een onderzoek vijf jaar eerder. Zo'n 1000 hiervan hadden een fatale afloop.⁴⁻⁹ Bijwerkingen zijn dus zeker geen bijzaak.

Deze cijfers zijn een onderschatting, omdat we nog veel niet weten. We kennen niet alle bijwerkingen. En bijwerkingen die wel bekend zijn, worden niet altijd herkend. En niet alle bijwerkingen die wel als zodanig herkend worden, worden vastgelegd. Bovendien richten genoemde onderzoeken zich alleen op reden voor ziekenhuisopnames en bijvoorbeeld niet op wat er tijdens een ziekenhuisopname, thuis of in verpleeghuizen gebeurt.

Belang van kennis over bijwerkingen

Goede informatie over bijwerkingen is om diverse redenen van essentieel belang. Ik loop deze redenen graag even met u langs.

Goede informatie over bijwerkingen helpt zorgverleners en patiënten in de keuze voor gebruik bij het afwegen van de voordelen van een geneesmiddel tegenover de mogelijke nadelen. Deze afweging is afhankelijk van de ernst van de aandoening. Zo zal de acceptatie van bijwerkingen bij kanker anders zijn dan bij een minder ernstige aandoening. Bijvoorbeeld: misselijkheid of vermoeidheid, en zelfs een verhoogd risico op een hartaanval, worden vaak geaccepteerd als er nog kans is op genezing. Welke bijwerkingen acceptabel zijn zal anders zijn als er geen kans is op genezing.

Ook de beschikbaarheid van alternatieven met minder bijwerkingen speelt een rol bij de afweging van de keuze voor een geneesmiddel. Soms wordt de keuze voor alternatieven belemmerd, bijvoorbeeld door geneesmiddelentekorten of het preferentiebeleid van zorgverzekeraars. Dit kan ertoe leiden dat patiënten moeten overstappen op een ander geneesmiddel, met soms mogelijk andere bijwerkingen. Zoals Thomas van 8 jaar die na omgezet te zijn op een inhalator van het merk Viatris door hoestprikkels niet goed kon inhaleren. Hij werd op de intensive care opgenomen vanwege toenemende benauwdheid en hoesten en moest worden geïntubeerd, oftewel hij kreeg een buisje in zijn luchtpijp.

Lareb ontving vorig jaar meer dan 400 meldingen van hoestbuien na het gebruik van deze inhalator. Vooral patiënten die moesten overstappen ervoeren deze bijwerking. Het hoesten direct na inhalatie leidde soms tot verergering van astma en zelfs dus tot ziekenhuisopnames.¹⁰

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, de apothekersorganisatie KNMP, de longartsenvereniging en de patiëntenvereniging werden hierover geïnformeerd. Na media aandacht nam het gebruik van deze inhalator enorm af.

Goede informatie over bijwerkingen is ook van belang voor het voorkomen van ernstige gevolgen. Het is belangrijk bijwerkingen op tijd te herkennen, zodat de juiste stappen genomen kunnen worden. Denk aan stoppen met het geneesmiddel, overstappen op een ander middel, de dosis verlagen, of de bijwerking behandelen. Dit kan ernstige gevolgen voorkomen.

Een treffend voorbeeld is Johan de man op de Autobahn in Duitsland uit het begin van mijn lezing.

Als bijwerkingen niet als zodanig worden herkend, kunnen ze ook leiden tot een ongewenste voorschrijfcascade. In het proefschrift van Atiya Mohammed, die in februari promoveerde, stond een sprekend voorbeeld.¹¹ Een 71-jarige vrouw kreeg van haar huisarts amlodipine voorgeschreven voor hoge bloeddruk. Na enkele weken ontwikkelde ze oedeem, een bekende bijwerking. De cardioloog schreef furosemide voor, een middel

tegen oedeem, wat weer leidde tot een nieuwe bijwerking, een overactieve blaas. De uroloog schreef vervolgens fesoterodine voor, waardoor ze een droge mond kreeg. De huisarts schreef vervolgens weer een geneesmiddel voor om de speekselproductie te stimuleren. De vrouw viel, waarschijnlijk door de opeenstapeling van bijwerkingen, en moest worden opgenomen. Dit laat zien hoe belangrijk het is om bijwerkingen tijdig te herkennen en adequaat te handelen.

Goede informatie over bijwerkingen kan van belang zijn om bijwerkingen te voorkomen. Een goed voorbeeld is een bijwerking van doxycycline, een antibioticum dat vaak wordt voorgeschreven bij de ziekte van Lyme. Lareb ontdekte dat bij een hoge dosis doxycycline, zoals bijvoorbeeld gegeven bij de ziekte van Lyme, in combinatie met zonlicht, nagels kunnen loslaten.^{12,13} Dit is een vervelende bijwerking, maar kan eenvoudig worden voorkomen door patiënten te waarschuwen voor overmatige blootstelling aan zonlicht.

Een ander voorbeeld is het voorkomen van slokdarmklachten door het advies de bloedverdunner dabigatran staand of recht of zittend in te nemen met een vol glas water, en ook na inname nog een half uur te blijven staan of recht op te zitten.¹⁴

Goede informatie over bijwerkingen is ook van belang voor het voorkomen van onterechte zorgen en medische onderzoeken. Een bekend voorbeeld is de prikkelhoest bij het gebruik van ACE-remmers. Deze bijwerking is goed bekend en wordt meestal – maar overigens nog steeds niet altijd – snel herkend. Hierdoor worden onnodige medische onderzoeken – zoals bijvoorbeeld longfunctieonderzoek of longfoto's – voorkomen en kan, als de hoest ernstig is, overgeschakeld worden naar een ander geneesmiddel.

En tot slot, goede informatie over bijwerkingen is van belang voor het bevorderen van therapietrouw. Wanneer patiënten weten dat bepaalde bijwerkingen kunnen optreden, zijn ze beter voorbereid en minder geneigd hun medicatie te staken. Zo

stoppen patiënten soms met hun medicatie door bijwerkingen zoals misselijkheid of vermoeidheid. Als ze vooraf weten dat deze bijwerkingen tijdelijk kunnen zijn of verminderd kunnen worden door de medicatie met voedsel in te nemen, kan dit hen helpen hun behandeling vol te houden.¹⁵

Hoe komen we tot meer kennis over bijwerkingen?

Hoe komen we tot meer kennis over bijwerkingen?

Geneesmiddelen worden grondig onderzocht voordat ze worden goedgekeurd. Toch komen sommige bijwerkingen pas later aan het licht, omdat de onderzoeken die moeten worden gedaan voordat een geneesmiddel wordt toegelaten, bij een selecte groep mensen over een beperkte tijd plaatsvinden. Ook is het aantal mensen te klein om zeldzame bijwerkingen te kunnen vinden. Als een geneesmiddel is toegelaten wordt het door veel meer en een veel bredere en veel diversere groep gebruikt, vaak in combinatie met andere geneesmiddelen en onder verschillende omstandigheden. Pas dan krijgen we een completer beeld van de werking en risico's.

Dit is een goed moment om iets meer te vertellen over Bijwerkingencentrum Lareb. Lareb is het meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen, vaccins en gezondheidsproducten zoals voedingssupplementen. Moeders van Morgen van Lareb is het kenniscentrum voor geneesmiddelengebruik bij kinderwens, tijdens de zwangerschap en in de borstvoedingsperiode.

Het meldsysteem van bijwerkingen is, zowel in Nederland als in andere landen, de hoeksteen voor het ontdekken van nieuwe veiligheidsrisico's.¹⁶⁻¹⁹ Meldingen van zorgverleners en patiënten, zoals een arts uit Groningen, een patiënt uit Utrecht of een apotheker uit Amsterdam, kunnen samen leiden tot nieuwe inzichten. Deze meldingen worden geanalyseerd en kunnen belangrijke nieuwe kennis opleveren. In mijn lezing vandaag hoort u daar verschillende voorbeelden van.

Lareb voert ook vragenlijstonderzoek uit bij zwangere vrouwen en bij gebruikers van geneesmiddelen en vaccins om meer kennis op te doen over bijwerkingen. Daarover later meer.

Als kenniscentrum delen we actief kennis via onze website, sociale media en publicaties. Daarnaast informeren we beroepsgroepen van zorgverleners en patiëntenverenigingen. En op onze website zijn drie Kennisbanken te vinden: één over bijwerkingen van geneesmiddelen, één over bijwerkingen van vaccins en één over geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

Indien relevant informeert Lareb belangrijke instanties en samenwerkingspartners zoals het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, de Inspectie IGJ, het RIVM, de voedsel en warenautoriteit, het vergiftigingscentrum of het Centraal Bureau Drogisterijbedrijven. Zij kunnen maatregelen nemen, zoals het aanpassen van bijsluiters of het aanscherpen van voorschrijfcriteria of waarschuwingen.

Wat hiervan nog wat minder bekend is, is de samenwerking met de Voedsel en Warenautoriteit op het gebied van gezondheidsproducten. Zo hebben meldingen bij Lareb ernstige incidenten met Alka zuur-base druppels aan het licht gebracht. Deze druppels, die zouden helpen tegen 'zure afvalstoffen in het lichaam', bleken gevaarlijk. Loes, 67 jaar, liep blijvend oogletsel op na verwisseling van het flesje met Alka druppels met haar oogdruppels. Sem, 2 jaar raakte ernstig gewond aan de slokdarm door verwarring van zijn oma van de Alka druppels met vitamine D-druppels.²⁰ De flesjes zijn wat aangepast, en voorzien van waarschuwingen, maar de vraag blijft waarom wordt een gootsteenontstopper, want daar is het mee vergelijkbaar, verkocht als een gezondheidsproduct?

Ook voedingssupplementen kunnen schadelijk zijn. Lareb ontdekte bijvoorbeeld dat een teveel aan vitamine B6 kan leiden tot zenuwshade.²¹ Er zijn meldingen van patiënten die niet meer kunnen wandelen door pijnlijke tintelingen in de voe-

ten. Of zoals Arend 75 jaar die nauwelijks nog het blad van de krant kon omslaan door gevoelloosheid in de vingers. Herstel na het stoppen is soms mogelijk, maar niet altijd. Mede door deze meldingen heeft het ministerie van VWS een maximum-gehalte voor vitamine B6 in voedingssupplementen ingesteld. Het voornemen is dit nog verder te verlagen.

Tekortkomingen in kennis over bijwerkingen

Er wordt dus zeker nieuwe kennis over bijwerkingen ontdekt, dat is ons dagelijks werk bij Lareb. Maar helaas blijft een belangrijk deel ook nog onder de radar. Ik wil met u vijf tekortkomingen delen die ik heb geïdentificeerd in het ontdekken van nieuwe kennis over bijwerkingen.

De eerste tekortkoming is dat het ontdekken van nieuwe kennis over bijwerkingen te langzaam gaat.²² Uit een evaluatie van signalen over nieuwe bijwerkingen van Lareb over een periode van tien jaar (2008 tot 2017) bleek dat het merendeel van de signalen – namelijk acht van de tien – betrekking had op geneesmiddelen die al tien jaar of langer op de markt waren.²³

De tweede tekortkoming is dat we nog te weinig weten over risico's in specifieke groepen. We weten bijvoorbeeld nog onvoldoende over de veiligheid van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Velen van u hebben vast wel eens gehoord van de Softenon-affaire in de eind jaren vijftig en begin jaren zestig van de vorige eeuw, waarin kinderen werden geboren met onder andere niet-volledig gegroeide armen of benen na gebruik van softenon in de zwangerschap. De Australische gynaecoloog, McBride, die dit waar nam vroeg in een ingezonden brief in het medische tijdschrift The Lancet aan zijn collega's: "Heeft u dit ook gezien?"²⁴ En ja, dat bleek inderdaad het geval. De optelsom van deze waarnemingen leidde tot het inzicht in het risico van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Helaas kwam er pas actie nadat naar schatting tienduizend kinderen met ernstige aangeboren afwijkingen ter wereld waren gekomen. Zonder de oplettende arts zouden dit er waarschijnlijk

nog veel meer zijn geweest. Deze affaire wordt gezien als de geboorte van het meldsysteem voor bijwerkingen. Maar des te teleurstellender is het dat we vandaag de dag nog steeds van zeven van de tien geneesmiddelen geen goede informatie hebben over de veiligheid ervan tijdens de zwangerschap.^{25,26} Deze groep blijft dus nog steeds een ondergeschoven kindje.

Maar niet alleen bij zwangeren, ook over bijwerkingen bij kinderen, ouderen, mensen die meerdere ziektes hebben en die meerdere geneesmiddelen tegelijk gebruiken, weten we nog onvoldoende.

De derde tekortkoming is dat we nog bar weinig weten over het beloop van bijwerkingen, wanneer treedt het op, hoe lang duurt het, gaat het over, en ook wat is de beste behandeling?

De vierde tekortkoming is dat we nog weinig weten over hoe patiënten bijwerkingen ervaren en wat de impact is op hun dagelijks leven. Bijwerkingen kunnen een enorm effect hebben op de kwaliteit van leven van patiënten, en we moeten beter begrijpen wat dit betekent voor hen.

De vijfde tekortkoming is dat we nog amper weten wie, waarom, welke bijwerking krijgt, of hier meer kans op heeft. Bijwerkingen zijn namelijk niet "one size fits all". Sommige patiënten zijn vatbaarder voor specifieke bijwerkingen, en het is essentieel om te begrijpen waarom dat zo is.

Ambities voor onderzoek

Wat kunnen we doen aan deze tekortkomingen? Hoe kan het ontdekken van kennis over bijwerkingen sneller en beter? Met het stellen van deze vraag kom ik bij mijn ambities voor onderzoek.

Ik wil onderzoeken hoe we de ervaringen van zorgverleners en patiënten beter kunnen benutten en hoe we nieuwe methodes en technieken kunnen inzetten om deze informatie sneller en

effectiever te gebruiken. Daarnaast wil ik bijdragen aan onderzoeken wie waarom welke bijwerking krijgt, en onderzoek naar de veiligheid van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Tot slot wil ik onderzoek stimuleren naar de effecten van communicatie over bijwerkingen. Deze ambities zal ik nader toelichten.

Allereerst het beter benutten van de ervaringen van zorgverleners. Het aantal meldingen van vermoedens van bijwerkingen door zorgverleners is de afgelopen jaren helaas afgenomen. In 2015 waren er nog 6.500 meldingen, maar vorig jaar waren dat er nog maar 3.500. Dit is zorgwekkend, want de medische klachten die zorgverleners zien, waarvan ze vermoeden dat het een bijwerking kan zijn, zijn cruciaal. Samen met dr. Juliette Zwaveling, ziekenhuisapotheker in het LUMC, dr. Loes Visser, ziekenhuisapotheker in het Haga ziekenhuis, en promovendus Gabriëlla von Kreijfelt kijken we in een onderzoek hoe we beter gebruik kunnen maken van de informatie die wordt vastgelegd in elektronische patiëntendossiers (EPD's) in ziekenhuizen. Deze bevatten rijke informatie over geneesmiddelengebruik, diagnoses, laboratoriumuitslagen en verslagen van artsen. We hebben een methode ontwikkeld waarin we op basis van ontvangen meldingen van vermoedens van bijwerkingen, via gerichte zoekopdrachten en textmining in deze dossiers vergelijkbare vermoedens van bijwerkingen kunnen traceren die nog niet gemeld zijn. Een beetje vergelijkbaar met McBride, alleen dan niet via een ingezonden oproep, maar de computer laten zoeken. Stagiaire – en inmiddels promovendus – Hanieh Abedian Kalkhoran testte eerder deze methode uit, en het bleek inderdaad dat op deze manier aanvullende meldingen gevonden kunnen worden.²⁷ Tot nu toe hebben we al in totaal 134 vermoedens van bijwerkingen op deze manier kunnen traceren en melden. En dit heeft ook al bijgedragen aan nieuwe inzichten over nieuwe bijwerkingen.

Zoals hyperkaliaemie bij amfotericine B. Een intensivist meldde over mevrouw De Bruin van 45 jaar. Ze was met een ernstige schimmelinfectie opgenomen. Op de intensive care

kreeg ze via het infuus het antischimmelmiddel liposomaal amfotericine B. Ze kreeg vrij korte tijd na de start ernstige hartritmestoornis waaraan ze helaas overleed. De hartritmestoornis bleek te zijn veroorzaakt door een hoog kaliumgehalte in het bloed.

Lareb had acht eerdere meldingen van deze mogelijke ernstige bijwerking. We zijn met de nieuwe methode in ziekenhuisdossiers gaan zoeken. We vonden nog vijf patiënten waarbij dit ook was opgetreden en er vermoedelijke sprake was van deze bijwerking. Deze waren niet, maar werden nu wel gemeld. De analyse van de toen in totaal dertien meldingen leidde tot een signalering aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en vervolgens tot de waarschuwing om het kaliumgehalte in de gaten te houden bij de toediening van dit geneesmiddel om ernstige gevolgen te voorkomen.²⁸

Ik herhaal het nog maar een keer: bijwerkingen zijn dus geen bijzaak.

Door niet af te wachten of er meer meldingen binnen komen, maar zelf ook op zoek te gaan of dit vaker is voorgekomen, maar niet gemeld, is het uiteraard aannemelijk dat het ontdekken van nieuwe kennis sneller gaat. Dat onderzoeken we uiteraard ook. Master-student Franka Hettfleisch van het LUMC heeft van diverse ontdekkingen van bijwerkingen in het verleden, vastgesteld dat deze eerder ontdekt hadden kunnen worden met deze nieuwe aanvullende methode.

Zo had de bijwerking hypokaliaemie – oftewel een te laag kaliumgehalte in het bloed – door het gebruik van flucloxacilline – een antibioticum – maar liefst 8 jaar eerder ontdekt kunnen worden.

Naast sneller, omdat je eerder meer meldingen hebt, zou het ook kunnen dat de aanvullende meldingen uit de ziekenhuisdossiers beter zijn, doordat je alle relevante klinische informatie in het dossier bij de hand hebt bij het melden. Dat gaan we ook onderzoeken. Ook gaan we onderzoeken of met het zoeken naar bijwerkingen in de ziekenhuisdossiers we ook meer kunnen vinden over de andere genoemde tekortkomin-

gen in kennis. Kennis over of er patiënten zijn met meer risico, over de veiligheid en gebruik tijdens de zwangerschap, over het beloop en duur, en over de behandeling van bijwerkingen.

We willen deze nieuwe aanpak ook uitbreiden naar meer ziekenhuizen en andere bronnen waar gegevens uit de zorg worden opgeslagen.

Naast de ervaringen van zorgverleners, wordt ook de ervaring van patiënten nog onvoldoende benut. Ze worden te weinig gevraagd naar hun ervaringen met bijwerkingen, terwijl ook dit juist cruciale informatie kan opleveren. Het is opvallend dat we na het bezoek van een restaurant of een reis actief aangemoedigd worden om onze ervaringen te delen via platforms zoals Tripadvisor, terwijl patiënten nauwelijks worden gevraagd naar hun ervaringen met geneesmiddelen. Bij Lareb zijn we daarom onder leiding van Naomi Jessurun gestart met de Bijwerkingmonitor, waarmee we patiënten met diverse chronische ziekten vragen naar hun ervaringen met bijwerkingen.²⁹ Dit helpt ons meer inzicht te krijgen in hoe vaak bijwerkingen optreden, wat het beloop is, of en hoe ze behandeld worden en er mee omgegaan wordt, en welke impact ze hebben op het dagelijks leven van patiënten.

We willen de Bijwerkingmonitor verder ontwikkelen, zodat het uiteindelijk een standaard instrument wordt voor kwaliteitsverbetering van de zorg rondom bijwerkingen. We willen op basis van kennis die dit oplevert, bijvoorbeeld ook over succesvolle aanpak van bijwerkingen, de zorg voor patiënten verbeteren. Oftewel, toch een soort Tripadvisor.

Het is ook mijn ambitie te onderzoeken welke rol nieuwe methodes en technieken, zoals kunstmatige intelligentie (AI), kunnen bijdragen aan het ontdekken van kennis over bijwerkingen. Hoewel AI in veel andere vakgebieden al goed wordt toegepast, en ook bijvoorbeeld bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, is het toepassen van AI bij onderzoek naar de veiligheid van geneesmiddelen nog beperkt. Met het eerder

genoemde project passen we al textmining toe in patiëntendosiers. Hier liggen zeker meer mogelijkheden.²²

Zoals aangegeven bij de tekortkomingen hebben we meer inzicht nodig in waarom bepaalde mensen een groter risico lopen op bepaalde bijwerkingen. Dit kan bijvoorbeeld te maken hebben met genetische factoren, leeftijd, geslacht, levensstijl, of het hebben van andere aandoeningen. Een bekend voorbeeld van de invloed van genetische verschillen is het chemotherapiemiddel capecitabine. Bij sommige patiënten met een specifieke genetische variant kan dit middel ernstige bijwerkingen veroorzaken. Door vooraf te testen of de patiënt deze genetische variant heeft, en als dat zo is de dosis aan te passen, kan deze ernstige bijwerking grotendeels worden voorkomen. Wat betreft de genetische factoren, ben ik natuurlijk helemaal op de juiste plek met mijn aanstelling op de afdeling Klinische Farmacologie en Toxicologie van het LUMC, gezien het baanbrekende onderzoek op het gebied van farmacogenetica van prof. dr. Henk-Jan Guchelaar en prof. dr. Jesse Swen. In hun onderzoek werd gevonden dat door de dosis van geneesmiddelen aan te passen op basis van genetische variaties bijwerkingen met maar liefst 30% kunnen worden verminderd.³⁰ Ze onderzochten 50 genetische variaties in 12 genen. Dat is slechts een fractie van de variatie in het genoom. En daarmee slechts het topje van de ijsberg. Meer onderzoek kan nog veel meer inzicht geven in welke genetische variatie meer risico geeft op bijwerkingen. Zo willen we bijvoorbeeld kijken of we met de eerder genoemde Bijwerkingmonitor het al dan niet optreden van bijwerkingen kunnen relateren aan genetische variaties. Met meer kennis hierover kunnen met een DNA-medicatie paspoort in de toekomst meer bijwerkingen worden voorkomen.

We weten dat bij vrouwen de kans op bijwerkingen vaak groter is dan bij mannen. Dit heeft onder andere te maken met verschillen in gewicht en hormonale verschillen. Maar ook de water- en vetverdeling, de zuurgraad van de maag en maaglediging verschilt tussen vrouwen en mannen. Mijn ambitie is meer onderzoek te doen naar de verschillen in bijwerkingen

tussen mannen en vrouwen. We moeten er vooral ook achter komen waarom deze verschillen er zijn. Want alleen als je weet waarom dat zo is, weet je wat er eventueel anders moet.

Onontbeerlijk is dat er meer onderzoek moet komen naar de veiligheid van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Zoals ik eerder al zei, weten we slechts van zeven van de tien geneesmiddelen nog niet of ze veilig zijn tijdens de zwangerschap. Dit is cruciale informatie voor zwangere vrouwen die medicatie nodig hebben. Veel vrouwen gebruiken liever geen geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, maar soms is het noodzakelijk, bijvoorbeeld bij ernstige misselijkheid of een chronische aandoening. Het is belangrijk om te weten of een geneesmiddel veilig is tijdens de zwangerschap om een weloverwogen keuze te kunnen maken tussen behandelen of niet en zo gevolgen voor moeder en kind te voorkomen.

10 De afgelopen jaren hebben we intensief samen gewerkt in een Europese samenwerkingsproject Conception, onder leiding van prof dr. Miriam Sturkenboom.³¹ Het doel was krachten te bundelen om beter onderzoek te doen naar de veiligheid van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Een mooi begin, maar we zijn er nog lang niet.

Financiering van onderzoek

Dit is een goed moment voor een zijpad met een kritische noot. In Nederland kan Moeders van Morgen van Bijwerkingencentrum Lareb onderzoek doen met haar zwangerschapsregister, waarin zwangere vrouwen informatie verstrekken over hun gezondheid en medicatiegebruik. Voor onderzoeken naar de veiligheid van geneesmiddelen en vaccinaties tijdens de zwangerschap ontvangt Lareb geen vaste financiering. Gelukkig wel projectfinanciering voor onderzoek naar de veiligheid van de nieuwe vaccins in de nationale programma's. Maar voor andere veiligheidsonderzoek is het heel moeilijk om subsidies te verwerven. Zo willen we graag nader onderzoek doen naar antidepressiva of ADHD medicatie, of naar gebruik van zelf-

zorgmiddelen en geneesmiddelen tegen zwangerschapsmisselijkheid. Terwijl we het wel kunnen, en het maatschappelijk zeer gewenst is, gebeurt dit soort onderzoek nog steeds maar mondjesmaat.

Ik wil de kritisch noot nog wat verder verbreden. Dat geldt namelijk voor al het onderzoek naar bijwerkingen. En u snapt, gezien het eerder toegelichte belang van kennis over bijwerkingen, dat ik dat betreur. Bij de start van mijn leven als bijzonder hoogleraar, herhaal ik daarom een pleidooi dat ik ook al lang geleden hield in een eerder politiek leven. Ik pleit voor een fonds voor onafhankelijk onderzoek naar veiligheid van geneesmiddelen. Dat fonds kan gevuld worden door bijdrages van farmaceutische bedrijven, die winsten maken op de verkoop van hun geneesmiddelen.

Ze hebben er geen groot belang bij om meer onderzoek te doen naar de eerder genoemde tekortkomingen in kennis over bijwerkingen als hun geneesmiddel is toegelaten op de markt. Maar het maatschappelijke belang is groot.

Nu ik toch bezig ben met kritische noten, wil ik nog wel iets kwijt. Door de huidige bezuinigingen op wetenschap wordt de maatschappelijke vooruitgang verwaarloosd omdat belangrijk onderzoek stagneert. Ook lopen we het risico niet goed voorbereid te zijn op toekomstige gezondheids crises, zoals een nieuwe pandemie.

Coronapandemie

Sprekende over een pandemie, ik ben er trots op hoe wij als Bijwerkingencentrum Lareb onze maatschappelijke rol in het bewaken van de veiligheid van vaccins en communicatie over bijwerkingen hebben opgepakt tijdens de coronapandemie. Dit is te danken aan de enorme inzet van onze gedreven en goede medewerkers.

De coronapandemie heeft het belang van een goede veiligheidsbewaking van vaccins, en ook van andere geneesmid-

delen, stevig in de spotlight gezet. De zeldzame, maar ernstige bijwerking trombose in combinatie met een tekort aan bloedplaatjes (TTS) na de coronavaccins van AstraZeneca en Janssen werd gelukkig snel ontdekt.³² Omdat dit een bijzonder ziektebeeld betreft, en er meldingen uit diverse landen kwamen, werd in Europa relatief snel duidelijk wat het was en hoe deze bijwerking behandeld moest worden. Dit heeft zonder twijfel levens gered. Maar, helaas, heeft deze ernstige bijwerking ook voor enkelen ernstige gevolgen gehad en zelfs enkele levens gekost. En, hoewel dit niet in verhouding staat tot het aantal levens dat door de vaccins gered is, is het verschrikkelijk voor degene die dit heeft getroffen, en voor hun naasten.

Van datastroe naar datasolidariteit

Deze ernstige bijwerking was dus vrij snel in beeld, maar bij sommige andere mogelijke bijwerkingen bleek dat je op basis van meldingen alleen niet altijd kunt bepalen of er daadwerkelijk sprake is van een nieuwe bijwerking van het vaccin. Daarnaast is het niet altijd duidelijk hoe hoog het risico is, en of er specifieke groepen zijn die een verhoogd risico lopen. Voor dit soort vragen is vaak vervolgonderzoek nodig. Dat hebben we bijvoorbeeld gedaan voor het risico op trombose na coronavaccinatie, in samenwerking met professor dr. Frits Rosendaal, dr. Astrid van Hylkema Vlieg, en promovendus Willian van Dijk van de afdeling Klinische Epidemiologie van het LUMC.³³

Voor ander vervolgonderzoek bleek tijdens de pandemie hoe lastig het in Nederland is om dit snel en efficiënt uit te voeren. Voor ieder onderzoek moet een tijdrovend proces worden doorlopen en dat betekent dat cruciale inzichten soms te laat kunnen komen. Met name de toegang tot data bleek hierbij een grote hindernis. TNO concludeerde vorig jaar in een rapport van o.a. prof Jildau Bouwman dat Nederland niet pandemisch paraat is wat betreft data beschikbaarheid en herbruikbaarheid.³⁴

Dit is een *datastroe*. Waardevolle data blijven onbenut, terwijl gezondheid en veiligheid op het spel staan. Wat we nodig hebben is datasolidariteit, een systeem waarin zorgdata verantwoord en efficiënt hergebruikt kunnen worden. Minder bureaucratie, snellere toegang, en een goed afgewogen privacybenadering zijn daarbij essentieel. Ook het Rathenau Instituut pleitte in 2020 in een rapport over datasolidariteit, voor het verantwoord delen van medische gegevens ten behoeve van de volksgezondheid.³⁵

Van datastroe naar datasolidariteit lijkt me de juiste route.

Goede communicatie over bijwerkingen

Terug naar mijn ambities voor onderzoek. Mijn ambitie is ook om onderzoek te stimuleren naar het effect van communicatie over bijwerkingen. Tijdens de coronapandemie werd extra duidelijk hoe belangrijk goede communicatie over bijwerkingen is. Er is geen vaste blauwdruk of handboek voor hoe je dat het beste doet. De manier van communiceren hangt af van verschillende factoren, zoals de aard en ernst van de bijwerking, hoe groot het risico is, de mate van zekerheid over het feit dat het daadwerkelijk een bijwerking is, of er al onrust en vragen leven, en of er alternatieven zijn.

Voor mij staan openheid en transparantie voorop. Het gaat erom kennis te delen en vragen te beantwoorden. De grootste uitdaging in de communicatie over bijwerkingen is dan ook niet *of* je erover communiceert, maar *hoe* je dat doet. Als je bijvoorbeeld het advies geeft om niet in de zon te gaan bij gebruik van een geneesmiddel om een bijwerking te voorkomen, is dat niet zo moeilijk. Hetzelfde geldt als je iemand wijst op het belang van het naar de arts gaan bij bepaalde klachten, om ernstige gevolgen van een bijwerking te voorkomen. Lastiger wordt het wanneer de communicatie ook kan leiden tot onbedoelde effecten, zoals het creëren van onterechte ongerustheid of paniek, of het onverantwoord stoppen van het gebruik van een geneesmiddel, of het nocebo-effect. Dat wil ik even verder uitleggen.

Het nocebo-effect is het tegenovergestelde van het placebo-effect. Bij het placebo-effect voelt iemand zich beter na het innemen van een nep-geneesmiddel, omdat die persoon gelooft dat het zal helpen. Het effect is dus niet nep. Bij het nocebo-effect verwacht iemand bijwerkingen te krijgen en krijgt die persoon deze bijwerkingen dan ook echt, zelfs als de bijwerking niet echt veroorzaakt wordt door het middel. Het ervaren van de bijwerking is dan dus ook wel degelijk echt.

Communicatie over bijwerkingen zal niet altijd de bijwerkingen of de gevolgen ervan voorkomen, en onbedoelde effecten van communicatie zijn ook niet altijd te voorkomen. Maar goede communicatie kan wel aan beide bijdragen. Het draait hier om het balanceren tussen informeren, het creëren van bewustwording en het voorkomen van onnodige ongerustheid. En dat is best lastig. Ik wil dat graag illustreren aan de hand van enkele voorbeelden.

Spierpijn is een bekende bijwerking van statines, geneesmiddelen die vaak worden voorgeschreven voor hart- en vaatziekten. Patiënten hebben recht op die informatie, maar het benoemen van spierpijn als bijwerking kan ook het nocebo-effect uitlokken. Tegelijkertijd moeten patiënten die last hebben van spierpijn door de statines, weten dat overstappen op een andere statine soms kan helpen. De afweging of je wel of niet stopt met een statine is ook afhankelijk van de situatie van de patiënt. Als door de spierpijn bijvoorbeeld geen dagelijkse wandeling meer gemaakt kan worden, kan bij sommige patiënten dit nadeel niet opwegen tegen de voordelen. Maar soms kan stoppen het risico op ernstige hart- en vaatproblemen onverantwoord vergroten. Communiceren met patiënten over deze bijwerking is dus echt maatwerk.

Een historisch voorbeeld van een onbedoeld effect van communicatie over bijwerkingen was de zogenaamde 'pil-angst' in Engeland in de jaren negentig van de vorige eeuw. Er waren heftige nieuwsberichten over jonge vrouwen die stierven aan trombose door het gebruik van de anticonceptiepil. Er is inder-

daad een verhoogd risico, vooral bij de derde en vierde generatie pillen. Vrouwen moeten goed geïnformeerd worden, ook over alternatieven, zodat zij een weloverwogen keuze kunnen maken. De berichten destijds waren echter zo angstaanjagend dat het in Engeland leidde tot een forse daling in het gebruik van de pil, wat weer resulteerde in een toename van ongewenste zwangerschappen en abortussen. Naast deze maatschappelijke impact van deze gevolgen, heeft zwangerschap zelf ook nog eens een veel hoger risico op trombose. Ook in dit voorbeeld gaat het niet om de vraag of je over de bijwerking moet communiceren, maar hoe je dat doet. De kennis over deze bijwerking heeft op de langere termijn overigens wel degelijk tot gezondheidswinst geleid.

In Nederland hadden we een vergelijkbare mediahype rondom de Diane-35 pil.³⁶ Deze geeft, net als de derde- en vierde-generatie anticonceptiepillen, een verhoogd risico op trombose. Het was niet bedoeld als anticonceptiepil, maar werd wel voor dat doel gebruikt.

De opgelaaide discussie hierover heeft geleid tot strengere waarschuwingen en aangescherpte adviezen. Ook werd opnieuw gewezen op de risico's van de andere pillen die ook een verhoogd risico op trombose hebben. We hebben gekeken of er hierna een verschuiving was in het gebruik van de verschillende soorten anticonceptiepillen. Dat bleek het geval en op basis daarvan hebben we ingeschat dat hiermee ongeveer 165 tromboses per jaar zijn voorkomen.³⁷

Een recenter voorbeeld van communicatie over bijwerkingen gaat over menstruatiestoornissen na de coronavaccinatie. Er was veel aandacht voor dit onderwerp op social media en Lareb ontving flink wat meldingen. Omdat menstruatiestoornissen veel voorkomen, was het lastig om conclusies te trekken uit deze meldingen. Toch besloot ik om in het NOS Journaal te reageren en open te zijn over het feit dat we meer dan 1000 meldingen hadden ontvangen, maar dat het nog onduidelijk was of het daadwerkelijk een bijwerking was. Mede omdat ik

daarmee de kans had om aan te geven dat er geen risico op onvruchtbaarheid was, aangezien daar al onderzoek naar was gedaan. Ook na 10.000 meldingen bleef het onduidelijk, maar we gaven aan dat we de meldingen aan het analyseren waren. Na de grondige analyse van 17.000 meldingen concludeerden we dat we dachten dat het een mogelijke bijwerking was, en we informeerden het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen hierover. Later besloot de EMA dat het moest worden opgenomen in de bijsluiters van de coronavaccins van Pfizer en Moderna.

Openheid en transparantie zijn dus ook mogelijk wanneer iets nog onduidelijk is. Dit is, naar mijn idee, één van de grootste misverstanden in de communicatie over wetenschappelijke kennis: de gedachte dat onzekerheid moeilijk te communiceren is, of dat mensen dat niet begrijpen. Ik geloof juist dat het wél mogelijk, en het zelfs onze maatschappelijke plicht is om iedereen zo goed mogelijk te informeren over de stand van de wetenschappelijke kennis. Door helder en eerlijk te communiceren, over wat we weten en nog niet weten, kunnen we tegenwicht bieden aan misinformatie en desinformatie—zelfs al voelt het tegenwoordig soms als vechten tegen de bierkaai. In een tijdperk van veel onjuiste informatie is het belangrijker dan ooit om onafhankelijke en betrouwbare informatie over bijwerkingen te delen.

Historicus, filosoof en schrijver Yuval Noah Harari waarschuwt voor de gevaren van desinformatie en de erosie van waarheid in het digitale tijdperk.^{38,39} Hij stelt dat in een wereld waarin informatie zich sneller verspreidt dan ooit, de grootste bedreiging niet onwetendheid is, maar de overvloed aan misleidende en tegenstrijdige informatie. Harari benadrukt dat verhalen en mythes altijd een cruciale rol hebben gespeeld in de menselijke samenleving, maar dat social media deze dynamiek exponentieel versterken. Het verdienmodel van social media is voornamelijk gebaseerd op aandacht. Dit model leidt tot algoritmes die controversiële content pushen, om mensen zo lang mogelijk op de platforms te houden. Volgens Harari maakt dit

verdienmodel social media niet zomaar een technologiebedrijf, maar een machtige speler die de samenleving op fundamentele manieren kan beïnvloeden. Hierdoor dreigt de onafhankelijke wetenschap, die complexiteit en nuance vereist, het te verliezen van simplistische, virale leugens. Als deze trend doorzet, waarschuwt Harari, wordt de macht niet bepaald door wie de waarheid in pacht heeft, maar door wie het effectiefst verhalen weet te vertellen—zelfs als die verhalen puur fictie zijn. Dit is een groot gevaar. Dit maakt de bescherming van onafhankelijke wetenschap en kritisch denken urgenter dan ooit. De sloop hiervan is in de VS onder Trump volop gaande, maar ook in ons land is de erosie begonnen. We mogen hier niet lijdzaam op toezien. De toekomst van onafhankelijke wetenschap, ja, zelfs onze democratie, hangt af van onze waakzaamheid.

Dankwoord

Ik wil nu graag afsluiten met enkele woorden van dank.

13

Dit moment had ik nooit kunnen bereiken zonder de steun, inspiratie en toewijding van velen om mij heen. Daarom wil ik mijn dank uitspreken aan allen die mij hebben begeleid, gesteund en uitgedaagd.

Ik dank alle collega's en ex-collega's van Bijwerkingencentrum Lareb voor hun goede werk. Dank voor jullie jarenlange dagelijkse inzet voor patiëntveiligheid en daarmee voor de inspiratie om ons daar nog beter voor in te zetten. Hoewel ik niet iedereen persoonlijk kan noemen, wil ik toch onze ex-adjunct-directeur Linda Härmark speciaal bedanken voor haar inzet om Lareb organisatorisch dusdanig te versterken, dat deze stap naast mijn huidige baan mogelijk is gemaakt.

Dank Florence en Eugène voor het checken van de tekst en Corine en Gabriëlla voor het checken van de voorbeelden en Eskeline voor de literatuurlijst en het organiseren van alles rondom deze mooie dag.

Speciale dank ook aan alle melders en deelnemers aan onze onderzoeken. Met hun bereidheid om ervaringen te delen dragen ze bij aan veiliger gebruik van geneesmiddelen van anderen.

De Raad van Toezicht van Lareb bedank ik voor hun vertrouwen in mij als bestuurder en als bijzonder hoogleraar, en het vertrouwen dat ik de synergie die dat kan geven zal waarmaken.

Ook de Raad van Bestuur van het LUMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

Nieuwe collega's van het LUMC, ik kijk uit naar de samenwerking.

14

Speciale dank aan Henk-Jan Guchelaar en Frits Rosendaal. Onafhankelijk van elkaar benaderden jullie mij met de vraag: "Is een bijzonder hoogleraarschap bij ons geen goed idee?" Als dat niet was gebeurd, had ik hier waarschijnlijk niet gestaan. Zelf was ik niet zo snel op het idee gekomen, maar als het idee van twee mensen komt die ik zelf hoog heb, zonder dat ze het van elkaar weten, dan moest het wel een goed idee zijn. Dank jullie voor de weg hier naartoe.

Dank ook andere leden van het curatorium, Huib Kerstjens en Jos Kosterink, dat jullie me willen begeleiden en adviseren. En dank Teun van Gelder, dat je mijn coach wilt zijn.

Ik dank ook alle anderen met wie ik – ook in eerdere rollen en levensfasen – heb mogen samenwerken en van heb mogen leren. Dat zijn er te veel om op te noemen, en ik vind het geweldig dat velen van jullie vandaag ook aanwezig is.

Lieve familie en vrienden, wat geweldig dat jullie er vandaag zijn om dit samen met mij te vieren.

Lieve Marc, Anna en Lisa, jullie zijn een onmisbaar onderdeel van mijn leven. Jullie bieden mij warmte, ontspanning en relativering. En die kring is nog rijker geworden met Aad en Tommy en mijn kleinkinderen Fedor, Damir, Iwan en Frida, van wie ik met volle teugen zal blijven genieten.

Ik heb gezegd.

Noten:

1. CIOMS Cumulative Pharmacovigilance GLOSSARY Version 1.1. Geneve, Switzerland 2021. DOI: 10.56759/simv6903.
2. GIPdatabank.nl, Zorginstituut Nederland beschikbaar via <https://www.gipdatabank.nl/>
3. Lemmens LC, Weda M. Polyfarmacie bij kwetsbare ouderen: Inventarisatie van risico's en mogelijke interventiestrategieën: RIVM; 2013.
4. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168:1890-6. DOI:10.1001/archinternmed.2008.3
5. Erasmus MC, Nivel, Radboud UMC, PHARMO. Vervolgonderzoek medicatieveiligheid: eindrapport, 2017
6. World Health Organization. Global burden of preventable medication-related harm in health care: a systematic review 2024.
7. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj* 2004;3 29: 15-9. DOI: 10.1136/bmj.329.7456.15.
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama* 1998; 279: 1200-5. DOI: 10.1001/jama.279.15.1200
9. Patel TK, Patel PB, Bhalla HL, Dwivedi P, Bajpai V, Kishore S. Impact of suspected adverse drug reactions on mortality and length of hospital stay in the hospitalised patients: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2023; 79: 99-116. DOI: 10.1007/s00228-022-03419-7
10. Bijwerkingencentrum Lareb. Veel hoest- en benauwdheidsklachten bij inhalator van Viatris. 2023. Geraadpleegd op: 27-03-2025. Beschikbaar via <https://www.lareb.nl/news/veel-hoest-en-benauwdheidsklachten-bij-inhalator-van-viatris>.
11. Mohammad A. Recognizing, reversing and preventing prescribing cascades [proefschrift]. Groningen: University of Groningen; 2025.
12. Bijwerkingencentrum Lareb, Doxycycline and photo-onycholysis – an update. 2013. Geraadpleegd op 27-03-2025. Beschikbaar via <https://www.lareb.nl/Knowledge/FilePreview?id=39875&p=927>.)
13. Passier A, Smits-van Herwaarden A, van Puijenbroek E. Photo-onycholysis associated with the use of doxycycline. *Bmj* 2004; 329:265. DOI: 10.1136/bmj.329.7460.265
14. Bijwerkingencentrum Lareb. Slokdarmklachten en dabigatran. 2025. Geraadpleegd op 27-03-2025. Beschikbaar via <https://www.lareb.nl/geneesmiddel-kennis-pagina/Slokdarmklachten+en+dabigatran>.
15. Therapietrouw: Hoe kunnen huisartsen patiënten beter ondersteunen? 2025. Beschikbaar via <https://huisarts.bsl.nl/therapietrouw-hoe-kunnen-huisartsen-patienten-beter-ondersteunen/>.
16. Pacurariu AC, Coloma PM, van Haren A, Genov G, Sturkenboom MC, Straus SM. A description of signals during the first 18 months of the EMA pharmacovigilance risk assessment committee. *Drug Saf* 2014;37:1059-66. DOI: 10.1007/s40264-014-0240-1
17. Lester J, Neyarapally GA, Lipowski E, Graham CF, Hall M, Dal Pan G. Evaluation of FDA safety-related drug label changes in 2010. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22:302-5. DOI: 10.1002/pds3395.
18. Lo Re V, 3rd, Klungel OH, Chan KA, Panozzo CA, Zhou W, Winterstein AG. Global covid-19 vaccine rollout and safety surveillance-how to keep pace. *Bmj* 2021;373:n1416.
19. Raine J. Risk management: a European Regulatory view: John Wiley & Sons Ltd 2007. 553-558.
20. Bijwerkingencentrum Lareb. Schade aan slokdarm door zuur-base druppels. Geraadpleegd op 07-04-2025. Beschikbaar via <https://www.lareb.nl/news/schade-aan-slokdarm-door-zuur-base-druppels>.

21. Bijwerkingencentrum Lareb. Zenuwshade door gebruik van voedingssupplementen met vitamine B6. 2024. Geraadpleegd op 27-03-2025 Beschikbaar via <https://www.lareb.nl/news/zenuwshade-door-gebruik-van-voedingssupplementen-met-vitamine-b6>.
22. Kant AC. Appeal for Increasing the Impact of Pharmacovigilance. *Drug Saf* 2024;47:113-6. DOI: 10.1007/s40264-023-01375-4
23. van Hunsel F, de Jong E, Gross-Martirosyan L, Hoekman J. Signals from the Dutch national spontaneous reporting system: Characteristics and regulatory actions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021;30:1115-22. DOI: 10.1002/pds.5246.
24. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities *The Lancet* 1961;278:1358. DOI: 10.1016/S0140-6736(61)90927-8
25. Arguello B, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:537-44. DOI: 10.1111/bcp.12515.
26. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157c:175-82. DOI: 10.1002/ajmg.c.30313.
27. Abedian Kalkhoran H, Zwaveling J, van Hunsel F, Kant A. An innovative method to strengthen evidence for potential drug safety signals using Electronic Health Records. *J Med Syst* 2024;48:51. DOI: 10.1007/s10916-024-02070-2
28. Bijwerkingencentrum Lareb. Hyperkaliëmie bij (liposomaal) amfotericine B kan fataal zijn. 2023. Geraadpleegd op 27-03-2025. Beschikbaar via <https://www.lareb.nl/news/hyperkaliemie-bij-liposomaal-amfotericine-b-kan-fataal-zijn>.
29. Bijwerkingencentrum Lareb. Wat is de Bijwerkingmonitor? Geraadpleegd op 27-03-2025 Beschikbaar via <https://www.bijwerkingmonitor.nl/>.
30. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet* 2023; 401: 347-56. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01841-4
31. Conception beschikbaar via <https://www.imi-conception.eu/>.
32. Bijwerkingencentrum Lareb. Trombose met een laag aantal bloedplaatjes na coronavaccinatie. 2023. Geraadpleegd op 27-03-2025. <https://www.lareb.nl/vaccin-kennis-pagina/Trombose+met+een+laag+aantal+bloedplaatjes+na+coronavaccinatie>.
33. Bijwerkingencentrum Lareb. Onderzoek naar veneuze trombose na coronavaccinatie. 2024. Geraadpleegd op 27-03-2025. Beschikbaar via <https://www.lareb.nl/news/onderzoek-naar-veneuze-trombose-na-coronavaccinatie>
34. Bouwman J, Boorsma A, Bouter CA, Kuijper S, Dulos R, De Best DD. Pandemische paraatheid door middel van herbruikbare data. Kennissynthese over stakeholders en databronnen voor FAIR data en pandemische paraatheid. TNO 24 oktober 2024 R11031
35. Gerritsen J, Verhoef P. Datasolidariteit voor gezondheid: verbeterpunten met oog voor ieders belang. Rathenau Instituut 2020.
36. Kant A, van Puijenbroek E, van Hunsel F. Reflections after the Diane affair. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2014; 12: 1385-7. DOI: 10.1111/jth.12622
37. van Hunsel F, Peters L, Gardarsdottir H, Kant A. Assessing the Impact on Health of Pharmacovigilance Activities: Example of Four Safety Signals. *Drug Saf* 2021; 44: 589-600. DOI: 10.1007/s40264-021-01047-1.
38. Harari YN. 21 Lessons for the 21st Century: Random House 2018.
39. Harari YN. Nexus: Thomas Rap 2024.

PROF.DR. AGNES C. KANT



Agnes Kant (1967) is bijzonder hoogleraar innovatie van farmacovigilantie, epidemioloog en sinds 2013 directeur-bestuurder van Bijwerkingencentrum Lareb. Lareb is het meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen, vaccins en gezondheidsproducten, zoals voedingssupplementen. Moeders van Morgen van Lareb is het kenniscentrum voor geneesmiddelengebruik rondom zwangerschap in Nederland.

Ze studeerde Gezondheidswetenschappen aan de Radboud Universiteit in Nijmegen en studeerde af als epidemioloog in 1989. Aan de Radboud Universiteit werkte ze 5 jaar als wetenschappelijk onderzoeker. In 1997 promoveerde ze op een proefschrift over de organisatie van screening op baarmoederhalskanker.

Van 1998 tot 2010 was ze lid van de Tweede Kamer voor de Socialistische Partij. In de periode 1998-2008 voornamelijk als woordvoerder op het gebied van de gezondheidszorg. Van 2008 tot 2010 was ze de leider van de Socialistische Partij.

