

# Farmacovigilantie van plasmaproducten

## Speciale aandacht voor gebruik tijdens de zwangerschap

Slechts weinig mensen realiseren zich dat Sanquin niet louter transfusieproducten levert, maar ook geneesmiddelen maakt. Dat heeft consequenties voor de manier waarop Sanquin omgaat met onverwachte effecten of bijwerkingen van deze producten uit bloedplasma. Net als andere farmaceutische bedrijven moet Sanquin voldoen aan strenge veiligheids-eisen en ook na de marktintroductie van haar producten de veiligheid in de gaten houden: de *farmacovigilantie*. Sanquin neemt haar taak serieus en roept op te melden als haar producten worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Drs. Chris Pescott, arts, is medical advisor bij Sanquin en in het bijzonder belast met de farmacovigilantie van plasma-producten. “Sanquin produceert geneesmiddelen uit bloedplasma van donors. Bekende voorbeelden zijn de diverse immunoglobulinepreparaten, zoals Nanogam en Gamma-Quin en ook Ceter, dat wordt gebruikt bij de behandeling van hereditair angio-oedeem (HAE). Aan de veiligheid van geneesmiddelen worden hoge eisen gesteld en als je ze op de markt brengt, vereist wetgeving dat je pro-actief omgaat met eventuele bijwerkingen ervan. Farmacovigilantie is het totaal van activiteiten die je daarvoor moet ondernemen als registratiehouder.”

Farmacovigilantie, het in de gaten houden van de ongewenste effecten van een geneesmiddel, gaat verder dan een transfusiereactie door bloedcellen. In feite valt elke ongewenste gebeurtenis die een gebruiker van het geneesmiddel overkomt er onder. Zelfs als iemand die een geneesmiddel gebruikt, struikelt zou dat gemeld moeten worden aan de fabrikant van een geneesmiddel. “Dat lijkt misschien overdreven, maar dat is het niet”, zegt Pescott. “Misschien is

iemand wel duizelig geworden van het geneesmiddel, is zijn zicht verminderd of heeft hij minder gevoel in de voeten gekregen en daardoor gestruikeld. Als fabrikant wil je dat weten. Wellicht zijn veel meer mensen gestruikeld doordat het medicijn hun zicht deed verminderen. Dit kan reden zijn voor extra waarschuwingen in de bijsluiter. Fabrikanten hebben de taak om schade door hun producten te voorkomen. Niet alleen in het belang van individuele patiënten ook vanwege de volksgezondheid. In de moderne tijd wordt die eis steeds sterker en daarom is een goede farmacovigilantie noodzakelijk.”

### Model proefpersonen

De geneesmiddelen van Sanquin zijn bestaande eiwitten die in de bloedsomloop van bijna iedereen rondzweven. Toch moeten ook deze worden getest op hun werkzaamheid en eventuele bijwerkingen, zoals ieder ander geneesmiddel. Geneesmiddelen worden onderzocht in klinische studies bij een voldoende grote groep van geselecteerde patiënten. Zo kunnen de werking van het middel en opvallende bijwerkingen worden vastgesteld. Veel moeilijker is het om weinig voorkomende bijwerkingen van een geneesmiddel waar te nemen in een klinische studie. Daarvoor is het aantal proefpersonen te klein. Zulke zeer weinig voorkomende bijwerkingen worden pas duidelijk als het middel wordt voorgeschreven aan een grotere patiëntengroep.

Nadat een middel op de markt is gekomen, krijgen niet alleen heel veel mensen het geneesmiddel, maar ook mensen die niet voldoen aan de strenge selectiecriteria die een klinische studie vereist. Voor zo'n studie mogen de deelnemers meestal geen andere ziekte hebben dan de ziekte die wordt onderzocht en geen andere geneesmiddelen slikken. Ze mogen geen alcoholist zijn of roker en vaak zijn er leeftijdseisen. Kinderen en zwangere vrouwen komen zelden in aanmerking voor geneesmiddelenstudies. De gemiddelde bevolking, en vooral de mensen die geneesmiddelen gebruiken, bestaat echter niet uit louter 'model-proefpersonen'. Ze hebben niet slechts één kwaal, soms hebben ze er zelfs vele en slikken ze dikwijls diverse geneesmiddelen tegelijkertijd en het roken van sigaretten en drinken van alcohol zijn wijd verbreid. Dat kan betekenen dat geneesmiddelen in de praktijk minder goed werken dan blijkt uit klinische studies. Ook kan blijken dat ze, doordat de gebruikers niet 'ideaal' zijn, nieuwe en meer averechte effecten veroorzaken.

Pescott: “Als producent heb je de plicht ook naar de bijwerkingen van een op de markt gebracht middel te kijken. In eerste instantie is die plicht reactief. Dat betekent dat je een systeem in het leven roept dat alert is op meldingen uit de buitenwereld. Bij vragen over een medicijn moet je doorvragen en alert zijn op de mogelijkheid dat iemand een

## “Als producent heb je de plicht ook naar de bijwerkingen van een op de markt gebracht middel te kijken”

bijwerking meldt. Binnen Sanquin heeft iedereen de plicht daarop te letten: van de bibliotheekmedewerker die wordt gebeld om achtergrondinformatie tot de afdelingssecretaresse die op een verjaardag hoort over een familielid dat niet goed tegen een middel van Sanquin kan.”

### Gedocumenteerde pogingen

De ontvanger van zo'n eerste melding moet een minimaal aantal gegevens noteren, zodat de melding kan worden opgevolgd: het geneesmiddel, de patiënt en de reactie. De gegevens moeten binnen Sanquin worden doorgegeven aan de mensen die verantwoordelijk zijn voor de farmacovigilantie, zoals Pescott. “Wij volgen de melding op en achterhalen aanvullende gegevens zodat we kunnen beoordelen of er een mogelijk oorzakelijk verband is en een rapportage aan de autoriteiten noodzakelijk is. De initiële melder van een mogelijke bijwerking kan een hulpverlener zijn, maar ook een leek. In alle gevallen dienen wij er vervolg aan te geven. Bijvoorbeeld door contact te leggen met de behandelend arts.” Dat valt niet altijd mee, moet Pescott constateren. “Veel artsen zeggen dat ze het te druk hebben om ons te woord te staan of een uitgebreid formulier in te vullen. Maar we hebben een wettelijke plicht een aantal gedocumenteerde pogingen te doen om achter de (anonieme) patiëntsituatie en de aard van de bijwerking te komen en het verhaal compleet te maken. Dit leggen we ook uit.”

Hoewel in principe elk negatief effect wordt onderzocht, wordt wel onderscheid gemaakt tussen een *serious adverse event* en een *non serious adverse event*. Serious zijn de dood, een levensbedreigende situatie, ziekenhuisopname of een verlenging daarvan, blijvende invaliditeit, een aangeboren afwijking of als de melder meent dat de gebeurtenis medisch relevant is. Belangrijk is ook na te gaan of er een relatie met het betreffende middel is. Is er een relatie dan wordt gesproken van een *adverse drug reaction*, een bijwerking. Anders dan een *adverse event*, een ongewenst voorval. Pescott: “Ik ga er meestal vanuit dat het effect gerelateerd is aan ons geneesmiddel, tenzij het tegendeel is bewezen.” Als het gaat om een bijwerking en deze voldoet aan de criteria voor *seriousness*, moet Sanquin deze binnen vijftien dagen melden aan de autoriteiten.”

### Patroon in bijwerkingen

Bij farmaceutische bedrijven wordt al het personeel getraind om binnen het bedrijf te melden als ze ook maar iets horen over een mogelijke bijwerking van een product van hun werkgever. Of het nu iemand in hun familie is, of dat ze het toevallig horen op een feestje of tijdens het skiën. Pescott: “Medewerkers van Sanquin realiseren zich niet altijd dat Sanquin ook een farmaceutisch bedrijf is, met alle

consequenties van dien. Niet iedereen is zich ervan bewust dat een verhaal aanwijzingen voor bijwerkingen kan bevatten en dat ze die zo snel mogelijk aan ons moeten doorgeven. Daarvoor wordt een trainingsprogramma opgezet, zodat we ook beter kunnen voldoen aan onze wettelijke verplichting van farmacovigilantie.”

Overigens gaat het niet om veel meldingen, maar Pescott ziet ze wel toenemen. “We krijgen nu jaarlijks ongeveer dertig meldingen van verschillende aard. Van buitendienstmedewerkers en ook direct van artsen. Soms komt iemand met een heel andere vraag binnen en dan blijkt het om een vraag over een mogelijke bijwerking te gaan. Bijvoorbeeld de vraag of we een ander product hebben omdat de gebruikte toedieningsvorm minder goed bevalt.”

Pescott's ervaring is dat artsen slechts mondjesmaat meewerken aan het verstrekken van de informatie die nodig is voor een goede afhandeling van meldingen. Voor een deel omdat ze het druk hebben, voor een ander deel omdat ze het vervelend vinden dat Sanquin zich als farmaceutisch bedrijf gedraagt, terwijl ze de stichting vooral kennen als kennispartner en leverancier van bloedproducten. “De formulieren zijn ook redelijk uitgebreid”, erkent Pescott. “Dat is niet zozeer nodig om een melding te kunnen doen, maar wel om op langere termijn een oordeel te kunnen geven of er een patroon in bijwerkingen is. Daarvoor zijn veel gegevens nodig. Het invullen van zulke formulieren sluit niet goed aan bij de praktijk van de arts. Bovendien kost melden tijd en is de individuele patiënt er niet altijd mee geholpen. Curatieve artsen richten zich met hun beroep bij uitstek op de individuele patiënt. Farmacovigilantie dient ook het belang van de volksgezondheid.”

### Vertrouwelijke gegevens

Uit onderzoek blijkt dat slechts vijf procent van de bijwerkingen die zich voordoen ook daadwerkelijk wordt gemeld. Ernstige bijwerkingen worden natuurlijk vaker gemeld dan niet-ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die al zijn opgenomen in de bijsluiter worden minder gemeld dan bijwerkingen die nieuw zijn. “Bij sommige bijwerkingen hebben artsen het gevoel dat ze bij het middel horen en zullen ze deze niet melden. Zeker als de ernst van de bijwerking niet opweegt tegen de kwaal of het voordeel van het middel”, stelt Pescott. Sommige bijwerkingen worden ook gezien als mild en niet interessant, zoals jeuk of zwelling rond een injectieplaats. Maar er zijn ook bijwerkingen die niet worden gemeld omdat ze lastig zijn vast te stellen. Hoge bloeddruk valt immers minder op dan uitslag op de huid. “Voor een goede beoordeling van de bijwerkingen van een bepaald middel heb je toch een representatief beeld nodig. Een milde bijwerking zou bijvoorbeeld beperkt kunnen blijven tot een bepaalde groep van patiënten. Daar kom je alleen achter als

Chris Pescott (Bache (Engeland), 1974) is sinds 2008 medical advisor bij Sanquin Plasmaproducten met als voornaamste aandachtspunt de activiteiten op het gebied van farmacovigilantie. Pescott studeerde Geneeskunde in Leiden. Na enkele jaren gewerkt te hebben als arts in diverse zorginstellingen werkte hij als medical advisor bij Pfizer bv. Thans is Pescott lid van het Dagelijks Bestuur van de Landelijke vereniging van Artsen in Dienstverband (LAD). Pescott studeert daarnaast Health Economics, Policy & Law aan de Erasmus Universiteit Rotterdam, een masteropleiding die hij verwacht in 2010 af te ronden.  
[c.pescott@sanquin.nl](mailto:c.pescott@sanquin.nl)  
<http://nl.linkedin.com/in/pescott>



zulke bijwerkingen worden gemeld in combinatie met de eigenschappen van de patiënten. Pas als je dat weet, kun je eventueel het beleid van voorschrijven aanpassen.”

Aandacht voor bijwerkingen begint bij bewustwording, meent Pescott. Artsen krijgen in hun opleiding relatief weinig scholing over bijwerkingen, die worden als vanzelfsprekend meegenomen. In elk geval is er geen aandacht voor het proces van het volgen van bijwerkingen en de mogelijkheden om daar structureel iets aan te doen. “Een op zich milde bijwerking kan betekenisvol worden als een heel grote groep patiënten er last van heeft. Daar kom je als behandelaar niet achter als geen structurele aandacht aan bijwerkingen wordt gegeven.”

Hoe het in de praktijk beter kan, is lastig te bedenken, zegt Pescott. “Je kunt moeilijk je artsenbezoekers langs sturen met de mededeling: let vooral op de bijwerkingen van ons product. Dat zou alleen zin hebben als alle farmaceutische bedrijven dat zouden doen en dat gebeurt pas als het moet. Bovendien is privacy een probleem. Voor een goede farmacovigilantie zijn veel patiëntgegevens nodig en die zijn vertrouwelijk.” Het elektronisch patiëntendossier zou daarbij uitkomst kunnen bieden, maar heeft tegelijkertijd het gevaar dat er zo'n zee aan – wellicht zelfs onvergelykbare – patiëntgegevens komt dat een analyse ervan praktisch ondoenlijk wordt.

### Zwangerschap en borstvoeding

Een apart probleem vormen bijwerkingen van geneesmiddelen die worden gebruikt door kinderen en vrouwen. Klinische studies met kinderen vinden alleen plaats als een geneesmiddel specifiek op kinderen is toegesneden. In veel gevallen is het onethisch om zwangere of borstvoedende vrouwen bloot te stellen aan een klinische studie. Maar kennis over het gebruik van middelen door kinderen en tijdens de zwangerschap is wel belangrijk. Pescott: “Het geven van advies aan de patiënt over het gebruik van

middelen waarover geen gegevens zijn bij zwangerschap en borstvoeding wordt overgelaten aan de behandelaar. In de praktijk zullen veel geneesmiddelen ook worden gebruikt door vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Je kunt je bijvoorbeeld niet voorstellen dat een zwangere vrouw met een, potentieel levensbedreigende, aanval van HAE en het risico dat ze stikt, niet wordt behandeld. Wij willen graag weten wanneer zwangere vrouwen of moeders die borstvoeding geven onze plasmaproducten krijgen. Dit levert waardevolle informatie op over het gebruik van onze middelen.”

Zo'n inventarisatie is weliswaar geen gecontroleerde klinische studie, maar geeft wel een indruk op basis van ervaringen. Pescott: “Ook al hebben we op grond van het werkingsmechanisme van onze producten en jarenlange gebruikservaringen geen aanwijzingen voor schadelijke effecten, we weten relatief weinig van de effecten van deze producten op embryo's in de baarmoeder en baby's aan de borst. Datzelfde geldt voor tal van andere geneesmiddelen die op de markt zijn gebracht door de farmaceutische industrie. Omdat zwangere vrouwen zo'n bijzondere groep vormen, hebben de Europese autoriteiten speciale aandacht voor hen. Vandaar de verplichting om ook blootstelling van een foetus aan een geneesmiddel te rapporteren.” Daarom heeft Pescott een speciaal e-mailadres beschikbaar. “We vragen artsen en patiënten te laten weten of ze tijdens de zwangerschap of borstvoeding plasmaproducten van Sanquin voorschreven of kregen voorgeschreven. Het gaat daarbij niet alleen om het melden van ongewenste gebeurtenissen tijdens de zwangerschap, maar om het in algemene zin melden dat onze middelen worden gebruikt tijdens de zwangerschap en borstvoeding. De informatie over de toediening van alle Sanquin geneesmiddelen is voor ons relevant.”

### E-mailadres

Het e-mailadres voor het melden van bijwerkingen én het gebruik van Sanquin geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en borstvoeding: [plasmaproductsafety@sanquin.nl](mailto:plasmaproductsafety@sanquin.nl)