

# Het volgen van bijwerkingen in de tijd met webbased *intensive monitoring* – pregabaline als voorbeeld

Linda Härmark <sup>a\*</sup>, Eugene van Puijenbroek <sup>b</sup> en Kees van Grootheest <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Apotheker-epidemioloog, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch, en Afdeling Farmacotherapie en farmaceutische patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

<sup>b</sup> Arts-klinisch farmacoloog, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

<sup>c</sup> Arts, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch, en Afdeling Farmacotherapie en farmaceutische patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

\* Correspondentie: l.harmark@lareb.nl.

## KERNPUNTEN

- Met webbased *intensive monitoring* is het mogelijk bijwerkingen in de tijd te volgen, zowel op individueel als op geaggregeerd niveau.
- Webbased *intensive monitoring* is een waardevolle aanvulling op de bestaande farmacovigilantiemethoden, zoals spontanemeldingssystemen, omdat hij andere (aanvullende) informatie oplevert.

## Inleiding

Voor een succesvolle farmacotherapie is het belangrijk dat patiënten hun geneesmiddelen gebruiken zoals zij hebben afgesproken met hun voorschrijvers. Bijwerkingen, of de angst voor bijwerkingen, kunnen de therapietrouw van de patiënt beïnvloeden [1-3]. Adequate informatie, bijvoorbeeld wanneer een bijwerking optreedt, hoe lang die aanhoudt en of de bijwerking verdwijnt tijdens voortgezet gebruik van het geneesmiddel, kan helpen de therapietrouw te verhogen.

In het verleden zijn artsen en apothekers de belangrijkste bronnen geweest van informatie over bijwerkingen van geneesmiddelen [4]. In de afgelopen jaren is de rol van de patiënt in de geneesmiddelenbewaking belangrijker geworden. Enkele landen hebben hun meldsystemen opengesteld voor patiënten [5-11]. De ervaringen met patiëntenmeldingen uit deze landen zijn positief, wat heeft bijgedragen aan de verplichting om patiënten te laten melden volgens de nieuwe Europese farmacovigilantiewetgeving die vanaf juli 2012 van kracht is [12, 13]. Dit zal ertoe leiden dat patiënten in de toekomst een nog belangrijker bron worden van informatie over bijwerkingen van geneesmiddelen.

Via een systeem voor vrijwillige (ofwel spontane) meldingen, zoals het meldsysteem dat Lareb in Nederland onderhoudt, wordt cross-sectionele informatie over bijwerkingen verzameld. Dat betekent dat een melding de informatie over de bijwerking weer geeft zoals die op het tijdstip van melden bekend is. Soms komt achteraf aanvullende informatie beschikbaar, bijvoorbeeld over de

## ABSTRACT

*Longitudinal monitoring of the safety of drugs by using a web-based system: the case of pregabalin*

### OBJECTIVE

To demonstrate how a web-based intensive monitoring system using the patient as a source of information can be used to gather longitudinal safety data of a drug. Information about the time course of adverse drug reactions (ADRs) is often lacking. If this information would be available, it could help increase patient's adherence to drugs when experiencing an ADR. In this study, pregabalin was used as an example.

### DESIGN AND METHODS

First-time users of pregabalin were approached in Dutch pharmacies between 1 August 2006 and 31 January 2008. After online registration, patients received questionnaires by email 2 weeks, 6 weeks, 3 months and 6 months after the start of the drug use. Data on patient characteristics, drug use and ADRs were collected and analysed.

### RESULTS

A total of 1373 patients registered for the pregabalin study. Of these patients, 1051 (76.5%) filled in at least one questionnaire. On an aggregated level, the ADR profile remained relatively stable over time. Incidence densities showed that the five most frequently reported reactions occurred early in the treatment. Initially, the majority of the patients did not undertake any action when experiencing an ADR. Recovery did not seem to be completely dependent of drug cessation.

### CONCLUSION

With web-based intensive monitoring, it is possible to study the time course of ADRs. This method can be a valuable addition to pharmacovigilance because it can generate other types of information as compared with spontaneous reporting and other intensive monitoring methodologies.

*Härmark L, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Het volgen van bijwerkingen in de tijd met webbased intensive monitoring – pregabaline als voorbeeld. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1309. Dit artikel is een vertaling van: Härmark L, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Longitudinal monitoring of the safety of drugs by using a web-based system: the case of pregabalin. Pharmacoeconomol Drug Saf. 2011 Jun;20(6):591-7.*

afloop. Dit is heel waardevolle informatie, maar omdat het doorgeven van extra informatie tijd kost, gebeurt dit slechts bij een klein deel van de meldingen.

Om de therapietrouw te verhogen is meer informatie over bijwerkingen nodig dan alleen het feit dat ze kunnen voorkomen. Om zulke informatie ter beschikking te kunnen stellen, moeten nieuwe methoden ontwikkeld worden.

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb heeft als aanvulling op het spontanemeldingssysteem een webbased systeem voor *intensive monitoring* ontwikkeld: Lareb Intensive Monitoring (LIM). Epidemiologisch gezien is *intensive monitoring* een niet-interventi- onele, observationele cohortstudie die bepaalde geneesmiddelen volgt tijdens een bepaalde tijd. Het Intensive Medicines Monitoring Programme in Nieuw-Zeeland [14] en de Prescription Event Monitoring in het Verenigd Koninkrijk [15] zijn voorbeelden van *intensive monitoring*-systemen elders in de wereld. Hoewel LIM qua methodologie veel op deze systemen lijkt, zijn er ook belangrijke verschillen. In LIM wordt de patiënt als bron van informatie gebruikt, informatie over bijwerkingen wordt op meerdere tijdstippen verzameld en het systeem is geheel webgebaseerd. Doordat gegevens op meerdere tijdstippen verzameld worden, is het mogelijk het beloop van bijwerkingen in de tijd te volgen [16-18]. Pregabalin is een relatief nieuw geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van neuropathische pijn en voor gegeneraliseerde angststoornis of als adjuvante behandeling bij epilepsie [19]. Het is een gamma-aminoboterzuuranaloog en oefent zijn werking uit door binding aan de  $\alpha_2$ - $\delta$ -subunit van spanningsafhankelijke calciumkanalen, wat leidt tot een verminderde synaptische vrijgave van neurotransmitters [20].

Het doel van deze studie is te laten zien hoe een systeem voor webbased *intensive monitoring* gebruikt kan worden om longitudinale gegevens over de veiligheid van een geneesmiddel te verzamelen. In deze studie is pregabalin als voorbeeld gebruikt.

## Methoden

Patiënten die deel kunnen nemen aan Lareb Intensive Monitoring worden in de openbare apotheek geïdentificeerd op basis van een eerste-uitgiftesignaal voor het gevolgde geneesmiddel. Het eerste-uitgiftesignaal wordt gegenereerd als de patiënt het geneesmiddel in de afgelopen twaalf maanden niet eerder in de apotheek heeft opgehaald. Patiënten die in aanmerking komen voor deelname, worden geïnformeerd over de studie in de apotheek en hun wordt gevraagd of ze willen meedoen. Als ze bereid zijn tot deelname, melden ze zich online aan en daarna ontvangen ze periodiek via e-mail lijsten met vragen over geneesmiddelengebruik en eventuele bijwerkingen. De LIM-methode is eerder in meer detail beschreven [17, 18].

## Populatie en gegevensverzameling

Patiënten met een eerste uitgifte van pregabalin in een Nederlandse apotheek tussen 1 augustus 2006 en 31 januari 2008, zijn geïnccludeerd. Gegevens werden verzameld in de periode tussen 1 augustus 2006 en 31 juli 2008, omdat de laatste vragenlijst een half jaar na inclusie werd verzonden.

Bij de aanmelding werden patiëntkenmerken zoals geslacht, geboortedatum, lengte en gewicht vastgelegd. Met betrekking tot het pregabalinegebruik werd informatie verzameld over startdatum, sterkte, RVG-nummer, dosering, toedieningsvorm en indicatie. Ook werd naar comediatie gevraagd.

Na aanmelding ontving de patiënt vragenlijsten via e-mail op vier momenten, namelijk twee weken, zes weken, drie maanden en zes maanden na de start van het pregabalinegebruik. In de vragenlijsten werden vragen gesteld over eventuele bijwerkingen van pregabalin, zoals de ernst van de reactie volgens de criteria van de Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [21], de startdatum van de reactie, welke actie de patiënt ondernam op het moment dat hij de bijwerking ervoer, eventuele wijzigingen van het geneesmiddelengebruik naar aanleiding van de bijwerking (stoppen/dosisverlaging/geen verandering) en de afloop van de reactie. Als de patiënt de vragenlijst niet invulde, werd vijf dagen later een herinnering gestuurd. Als de patiënt stopte met het pregabalinegebruik, werd de reden hiervoor gevraagd. Indien een patiënt overleed of als de patiënt actief ervoor koos zijn deelname aan de studie te beëindigen, ontving hij geen verdere vragenlijsten.

Een ervaren beoordelaar codeerde de indicatie en de gemelde bijwerkingen volgens de terminologie van de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) op het niveau van een *lower-level term* (LLT) [22]. Gebruikte geneesmiddelen werden gecodeerd met behulp van de G-Standaard [23]. Indien een melding werd beoordeeld als ernstig volgens de CIOMS-criteria, werd een kopie van de melding doorgestuurd naar de nationale Lareb-database, waar de melding afgehandeld werd volgens de geldende afspraken voor meldingen van ernstige bijwerkingen [24].

## Gegevensanalyse

Aantal respondenten, leeftijd, geslacht, indicatie voor geneesmiddelgebruik en de dagelijkse dosis werden geanalyseerd door middel van descriptieve analyse.

De aantallen patiënten en de bijwerkingen die ze rapporteerden, werden gegroepeerd per vragenlijst en per MedDRA System Organ Class (SOC). Bijwerkingen die tot de SOC Zenuwstelsel behoren, werden ook gegroepeerd per vragenlijst en per MedDRA Preferred Term (PT). Om te berekenen welk percentage van de patiënten op een bepaald moment een bepaalde bijwerking ondervond, werd per vragenlijst het absolute aantal bijwerkingen per SOC of per PT gedeeld door het totaal aantal patiënten die de vragenlijst hadden ingevuld.

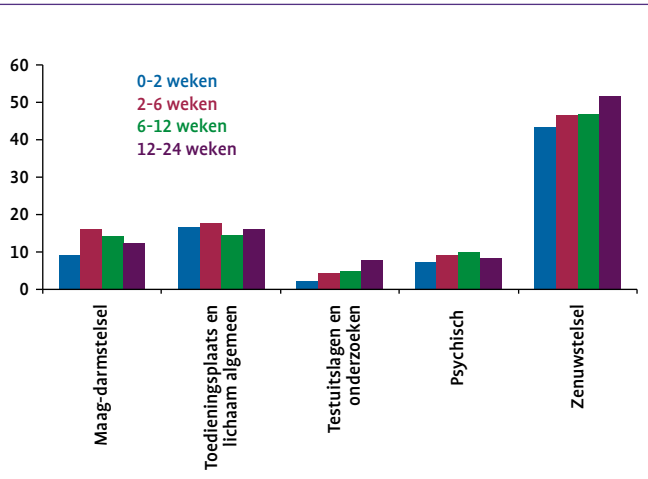
Incidentiedichtheden werden berekend voor de vijf meest gerapporteerde bijwerkingen in de vier verschillende tijdsperiodes (0-2 weken, 2-6 weken, 6-12 weken en 12-24 weken). Als een patiënt meer dan één bijwerking rapporteerde die in dezelfde PT viel, werd de latentietijd gebruikt voor de eerste reactie in deze PT. Indien de patiënt geen datum aangaf wanneer hij gestopt was met pregabalin, werd aangenomen dat de patiënt in de cohort bleef zolang hij de vragenlijsten bleef invullen. Descriptieve analyse werd uitgevoerd op de actie (stoppen/dosisverlaging/geen verandering) die was ondernomen op het moment dat de patiënt last kreeg van een bijwerking, en op de afloop van de bijwerking. In de analyse over de afloop van de bijwerking werden meer antwoorden ontvangen dan er patiënten waren, omdat de patiënten meerdere antwoorden konden kiezen.

MS Access werd gebruikt om de gegevens te extraheren. Statistische analyse werd verricht met SPSS 17 (SPSS, Chicago, Verenigde Staten).

FIGUUR 1

**Bijwerkingen per SOC per vragenlijst**

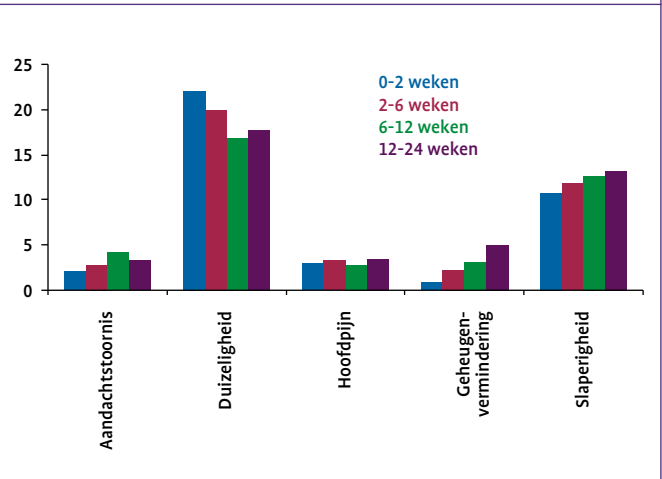
Percentage patiënten die een bijwerking van pregabaline ervoeren tijdens verschillende tijdsperioden. De bijwerkingen zijn gegroepeerd per *system organ class* (SOC). De vijf SOC's met de meeste bijwerkingen worden getoond.



FIGUUR 2

**Bijwerkingen per PT per vragenlijst**

Percentage patiënten die een bijwerking op het zenuwstelsel van pregabaline ervoeren tijdens verschillende tijdsperioden. De bijwerkingen zijn gegroepeerd per *preferred term* (PT). De vijf PT's met de meeste bijwerkingen worden getoond.



**Resultaten**

Voor de pregabaline studie registreerden zich 1373 patiënten. Van hen waren 796 (58,0%) vrouw, de gemiddelde leeftijd was 54,5 jaar (standaarddeviatie 13), variërend van 11 tot 89 jaar. Neuropathische pijn was in 85,9% van de gevallen de indicatie. De gemiddelde dagelijkse dosis was 201 mg. Van de geregistreerde patiënten vulden 1051 (76,5%) ten minste één vragenlijst in. De eerste vragenlijst werd door 896 patiënten ingevuld, de volgende vragenlijsten door 737, 544 en 400 patiënten.

In totaal meldden 728 patiënten 1503 bijwerkingen. 534 patiënten rapporteerde hun eerste bijwerking in de eerste vragenlijst, 134 in de tweede, 39 in de derde en 21 in de laatste vragenlijst. Bijwerkingen met betrekking tot het zenuwstelsel werden het vaakst gerapporteerd. Figuur 1 toont het bijwerkingenprofiel van pregabaline per MedDRA SOC; figuur 2 toont de bijwerkingen met betrekking tot het zenuwstelsel per MedDRA PT.

De vijf meest gemelde bijwerkingen waren duizeligheid, slaperigheid, dronken gevoel, vermoeidheid en gewichtstoename. Deze werden meer in detail geanalyseerd. Tabel 1 toont de incidentiedichtheden; tabel 2 toont de actie op het moment dat er een bijwerking optrad en de afloop van de bijwerking.

**Beschouwing**

In de geneesmiddelenbewaking is er behoefte aan meer informatie over bijwerkingen van geneesmiddelen. Informatie over wanneer een bijwerking optreedt, hoe lang de bijwerking aanhoudt en of staken wel of niet noodzakelijk is voor het verdwijnen van een bijwerking, kan helpen de therapietrouw te verhogen op het moment dat een patiënt een bijwerking ervaart. Dit onderzoek laat zien dat een systeem voor webbased *intensive monitoring*, dat patiënten gebruikt als bron van informatie, geschikt is om dit type informatie te verzamelen.

**Bijwerkingenprofiel van pregabaline**

We zien dat de vijf vaakst gemelde bijwerkingen van pregabaline vroeg in de behandeling optreden, met de hoogste incidentie in de eerste twee weken. Dit past bij de veronderstelling dat dit type-A-bijwerkingen zijn, directe farmacologische effecten van het geneesmiddel [25]. Het is echter verrassend dat op geaggregeerd niveau de bijwerkingenprofielen nauwelijks verschillen tussen de eerste twee weken en de daarop volgende tijdsperioden. Vaak wordt aangenomen dat bijwerkingen die het gevolg zijn van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel, vooral optreden in het begin van een behandeling maar bij voorgezet geneesmiddelgebruik vanzelf overgaan. Een andere mogelijke oorzaak voor het relatief constante bijwerkingenprofiel van pregabaline is dat patiënten waarschijnlijk doorgaan met het geneesmiddelgebruik ook als ze bijwerkingen ervaren. Blijkbaar overwegen de positieve effecten van het geneesmiddel.

De verschillen in de afloop van de bijwerkingen tussen patiënten die het geneesmiddel staken en patiënten die het geneesmiddel blijven gebruiken, is afhankelijk van het type bijwerking. Voor bijvoorbeeld duizeligheid gaf 66% van de patiënten die gestopt waren met pregabaline, aan dat ze herstellend of hersteld waren van de duizeligheid. Van degenen die het pregabalinegebruik hebben voortgezet, gaf 46,5% aan dat ze herstellend of hersteld waren van de duizeligheid. Dat een groot deel van de patiënten die doorgaan met het gebruik, ook herstellen, doet vermoeden dat de duizeligheid van voorbijgaande aard is en dat het niet altijd noodzakelijk is het geneesmiddel te staken om de bijwerking te doen overgaan. Wat betreft de gewichtstoename had het staken van pregabaline een duidelijker effect, want bij 45% van de patiënten die stopten nam het gewicht weer af, terwijl dat slechts bij 12% van degenen die doorgingen met de behandeling het geval was.

TABEL 1

Incidentiedichtheden per 1000 persoondagen voor de vijf meest gemelde bijwerkingen tijdens pregabalinegebruik

	0-14 dagen	15-42 dagen	43-90 dagen	91-180 dagen
Duizeligheid	18,0	1,0	0,34	0,05
Slaperigheid	7,4	0,53	0,10	0,17
Dronken gevoel	4,0	0,32	n.a.	n.a.
Vermoeidheid	3,9	0,16	0,09	n.a.
Gewichtstoename	1,6	0,38	0,13	0,11
n.a.: niet gemeld.				

TABEL 2

Actie ondernomen naar aanleiding van een bijwerking en de afloop van de bijwerking, al naar gelang het geneesmiddelgebruik gestaakt of voortgezet wordt (in zowel absolute getallen als percentages)

	Duizeligheid	Slaperigheid	Dronken gevoel	Vermoeidheid	Gewichtstoename
<b>Actie ondernomen naar aanleiding van de bijwerking *</b>					
Geen actie	39 (44%)	18 (44%)	11 (32%)	14 (37%)	13 (52%)
Dosisverlaging na overleg met arts	8 (9%)	4 (10%)	4 (12%)	2 (5%)	1 (4%)
Geneesmiddel gestopt na overleg met arts	19 (22%)	3 (7%)	8 (24%)	8 (21%)	6 (24%)
Dosisverlaging op eigen initiatief	6 (7%)	3 (7%)	4 (12%)	3 (8%)	0
Geneesmiddel gestopt op eigen initiatief	7 (8%)	4 (10%)	3 (9%)	3 (8%)	2 (8%)
Andere acties	9 (10%)	9 (22%)	4 (12%)	8 (21%)	3 (12%)
<b>Afloop van de bijwerking na staken pregabaline</b>					
Herstel(lend)	80 (66%)	42 (82%)	30 (79%)	19 (58%)	11 (46%)
Niet hersteld	25 (21%)	3 (6%)	4 (11%)	9 (27%)	11 (46%)
Onbekend	16 (13%)	6 (12%)	4 (11%)	5 (15%)	2 (8%)
<b>Afloop van de bijwerking tijdens voortgezet gebruik pregabaline</b>					
Herstel(lend)	67 (47%)	40 (41%)	14 (41%)	12 (34%)	4 (12%)
Niet hersteld	76 (53%)	55 (58%)	20 (58%)	22 (63%)	29 (88%)
Onbekend	1 (1%)	0	0	1 (3%)	0

Omdat niet alle patiënten alle vragen hebben beantwoord, kan het aantal respondenten per vraag verschillen.

\* Omdat meer dan één antwoord gekozen kon worden, kan het totaal aantal antwoorden groter zijn dan het aantal patiënten.

### Webbased intensive monitoring

Het LIM-systeem is ontwikkeld als een aanvulling op het systeem van spontane meldingen. Meldsystemen zijn belangrijk bij het identificeren van signalen van nieuwe bijwerkingen, vooral als het om zeldzame en ernstige bijwerkingen gaat. Van de veiligheidsproblemen die de afgelopen jaren zijn vastgesteld, werd de meerderheid gesignaleerd op basis van meldingen aan spontanemeldingsystemen [26]. Spontanemeldingsystemen hebben ook beperkingen, waarvan onderrapportage en het onvermogen om frequenties van bijwerkingen te bepalen het vaakst genoemd worden. Ook leveren ze vaak alleen informatie over de situatie op één moment en geen informatie over het tijdsbeloop van bijwerkingen. Met webbased intensive monitoring is het mogelijk de frequenties van bijwerkingen te onderzoeken en vanwege de

gegevensverzameling over langere tijd is het ook mogelijk informatie te verzamelen over het beloop van bijwerkingen in de tijd. In de literatuur is de meeste kennis over nieuwe geneesmiddelen afkomstig uit klinische studies die strikte inclusie- en exclusiecriteria hanteren. Daarnaast zijn duur en omvang van een klinische studie vaak beperkt. Webbased intensive monitoring kent geen inclusie- en exclusiecriteria. Het systeem geeft een goed beeld van het gebruik en de bijwerkingen van een geneesmiddel in de dagelijkse praktijk.

Hoewel er geen inclusie- of exclusiecriteria zijn voor deelname aan LIM, is het toch mogelijk dat er sprake is van een 'selectie' van patiënten die deelnemen. De eerdere LIM-onderzoeken laten zien dat slechts een klein deel van de patiënten die in aanmerking komen voor deelname, ook daadwerkelijk meedoet [18, 27]. Omdat

er weinig bekend is over de patiënten die niet meedoen, is het niet mogelijk te achterhalen of de deelnemende patiënten representatief zijn voor de patiënten die pregabaline gebruiken. Om de patiëntdeelname te vergroten, worden activiteiten ondernomen om de inclusie in de apotheek te stimuleren. Daarnaast is onderzoek gedaan naar de motieven van patiënten om deel te nemen aan LIM alsmede redenen voor non-respons [28; Härmark e.a., ongepubliceerde waarnemingen].

Bij LIM is de patiënt als bron van informatie gebruikt. Het voordeel is dat de bijwerkingen gerapporteerd worden door degene die ze ook heeft ondervonden. Sommige bijwerkingen, zoals van het bloed- en lymfestelsel, het endocriene systeem en lever en galwegen, werden weinig gemeld. Het is mogelijk dat patiënten geen duidelijke verschijnselen hebben van dit type bijwerkingen of dat ze dit type klachten niet aan het geneesmiddelgebruik toeschrijven.

Doordat de vragenlijsten per e-mail verstuurd worden, is het mogelijk vragenlijsten op verschillende tijdstippen te sturen, zodat het beloop van bijwerkingen bestudeerd kan worden. Indien meerdere vragenlijsten gestuurd worden, ontstaat het risico dat conflicterende informatie ontvangen wordt, waarmee in de analyse rekening gehouden moet worden. In de studie was het voor een patiënt mogelijk vragenlijsten over te slaan. Hierdoor bestaat de kans dat patiënten vragenlijsten pas gaan invullen op het moment dat ze een bijwerking ervaren, waardoor het systeem een overschatting van de frequentie van bijwerkingen zou geven. Omdat het systeem van het internet gebruikmaakt, is het mogelijk dat patiënten die geen kennis of toegang hebben tot internet, niet deelnemen aan LIM. Dit is wellicht een probleem onder ouderen, hoewel gegevens van het CBS tonen dat 86% van alle Nederlandse huishoudens toegang heeft tot internet [29]. Deze studie laat zien dat webbased *intensive monitoring* de mogelijkheid geeft om informatie te verzamelen die niet kan worden ontleend aan andere methoden in de geneesmiddelenbewaking, zoals spontanemeldingsystemen. Omdat webbased *intensive monitoring* een relatief nieuwe methode is, is het nodig het systeem verder te ontwikkelen.

#### LITERATUUR

- 1 Kwara A, Herold JS, Machan JT, Carter EJ. Factors associated with failure to complete isoniazid treatment for latent tuberculosis infection in Rhode Island. *Chest*. 2008 apr;133(4):862-8.
- 2 Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol*. 2008 mrt;23(2):95-105.
- 3 Kane SV, Brixner D, Rubin DT, Sewitch MJ. The challenge of compliance and persistence: focus on ulcerative colitis. *J Manag Care Pharm*. 2008 Jan;14(1 Suppl A):s2-15.
- 4 van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004 jul;13(7):457-64.
- 5 de Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf*. 2008;31(6):515-24.
- 6 van Hunsel F, Talsma A, van Puijenbroek E, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. The proportion of patient reports of suspected ADRs to signal detection in the Netherlands: case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 mrt;20(3):286-91.
- 7 van Hunsel F, Härmark L, Pal S, Olsson S, van Grootheest K. Experiences with adverse drug reaction reporting by patients: an 11-country survey. *Drug Saf*. 2012 jan 1;35(1):45-60.
- 8 van Hunsel FPAM. The contribution of direct patient reporting to pharmacovigilance [dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2011.
- 9 Anderson C, Krska J, Murphy E, Avery A; Yellow Card Study Collaboration. The importance of direct patient reporting of suspected adverse drug reactions: a patient perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 nov;72(5):806-22.
- 10 McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, et al. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf*. 2010 sep 1;33(9):775-88.
- 11 Aagaard L, Nielsen LH, Hansen EH. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf*. 2009;32(11):1067-74.
- 12 Directive 2010/84/EU. Off J Eur Union. 2010 dec 31;L 348:74-99. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf). Geraadpleegd 2012 dec 17.
- 13 Regulation 1235/2010. Off J Eur Union. 2010 dec 31;L 348:1-16. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>. Geraadpleegd 2012 dec 17.
- 14 Harrison-Woolrych M, Coulter DM. PEM in New Zealand. In: Mann R, Andrews E, red. *Pharmacovigilance*. 2e ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. p. 317-32.
- 15 Shakir SAW. PEM in the UK. In Mann R, Andrews E, red. *Pharmacovigilance*. 2e ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. p. 307-16.
- 16 Härmark L, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Longitudinal monitoring of the safety of drugs by using a web-based system: the case of pregabalin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 jun;20(6):591-7.
- 17 Härmark L, van Grootheest AC. Web-based Intensive Monitoring, from passive to active drug surveillance. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):45-51.
- 18 Härmark L, van Puijenbroek E, Straus S, van Grootheest K. Intensive monitoring of pregabalin: results from an observational, web-based, prospective cohort study in the Netherlands using patients as a source of information. *Drug Saf*. 2011 mrt 1;34(3):221-31.
- 19 Summary of product characteristics Lyrica. Sandwich: Pfizer; 2009. [www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000546/WC500046602.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf). Geraadpleegd 2012 dec 17.
- 20 Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res*. 2007 feb;73(2):137-50.
- 21 Council for International Organisations of Medical Sciences. International reporting of adverse drug reactions. CIOMS working group report. Genève: World Health Organisation; 1987.
- 22 Welcome to MedDRA and the MSSO. [www.meddrasso.com/](http://www.meddrasso.com/). Geraadpleegd 2012 dec 17.
- 23 Z-Index. [www.z-index.nl/frameset.htm](http://www.z-index.nl/frameset.htm). Geraadpleegd 2012 dec 17.
- 24 Regulation (EEC) No 2309/93. Off J Eur Union. 1993 aug 8;L 214:129-63. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_1993\\_2309/reg\\_1993\\_2309\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_en.pdf). Geraadpleegd 2012 dec 17.
- 25 Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf*. 2000 jun;22(6):415-23.
- 26 Raine JM. Risk management — a European regulatory view. In: Mann R, Andrews E, red. *Pharmacovigilance*, 2e ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007. p. 553-8.
- 27 Härmark L, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Intensive monitoring of duloxetine: results of a web-based intensive monitoring study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 feb;69(2):209-15.
- 28 Härmark L, Lie-Kwie M, Berm L, de Gier H, van Grootheest K. Patients' motives for participating in active post-marketing surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 jan;22(1):70-6.
- 29 Mediaproducten steeds meer via internet. Voorburg: Centraal Bureau voor de Statistiek; 2008. [www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/vrije-tijd-cultuur/publicaties/artikelen/archief/2008/2008-071-pb.htm](http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/vrije-tijd-cultuur/publicaties/artikelen/archief/2008/2008-071-pb.htm). Geraadpleegd 2010 nov 29.