

# Bijwerkingen bij antireumatica: een overzicht van meldingen aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

I. Oosterhuis en A.C. van Grootheest

De behandel mogelijkheden voor reumatoïde artritis zijn de laatste jaren sterk toegenomen, onder andere door de TNF- $\alpha$ -remmers en door de introductie van een aantal nieuwe geneesmiddelen, zoals abatacept en rituximab. Omdat de meer zeldzame bijwerkingen van geneesmiddelen vaak pas aan het licht komen wanneer een geneesmiddel in de dagelijkse praktijk door grote populaties patiënten wordt gebruikt, is het belangrijk om de veiligheid van geneesmiddelen na registratie te bewaken. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontvangt op vrijwillige basis meldingen van bijwerkingen van geneesmiddelen, waardoor onbekende bijwerkingen kunnen worden opgespoord. In het kader van de samenwerking tussen Lareb en de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie [1,2] is in de periode van 2003 tot 2005 eerder aandacht besteed aan mogelijke bijwerkingen bij het gebruik van antireumatica, zoals nitroïde reacties bij het gebruik van goudverbindingen. [3] In dit artikel willen we een overzicht geven van de meldingen die Lareb de afgelopen drie jaren ontving op geneesmiddelen die gebruikt worden voor reumatoïde artritis.

## AANTAL MELDINGEN BIJ LAREB

In de periode van januari 2005 tot en met december 2007 ontving Lareb 251 meldingen waarin een verdacht geneesmiddel gebruikt werd voor reumatoïde artritis. Deze patiënten hadden last van 451 bijwerkingen. Ruim 35% van de meldingen is afkomstig uit de tweede lijn. Bij 36% van de meldingen is er sprake van een ernstige bijwerking. Een bijwerking is ernstig wanneer deze leidt tot een levensbedreigende of invaliderende situatie, congenitale afwijkingen, een (verlenging van de) ziekenhuisopname, arbeidsongeschiktheid of wanneer de bijwerking leidt tot het overlijden van de patiënt. De meeste bijwerkingen werden gemeld bij het gebruik van de disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) en de Tumor Necrose Factor-alfaremmers (TNF- $\alpha$ -remmers). Hierbij is het percentage ernstige meldingen 30% respectievelijk

60%. Tabel 1 geeft een overzicht van het aantal ontvangen meldingen en bijwerkingen.

Binnen de groep van DMARDs hebben de meeste bijwerkingen betrekking op het centraal zenuwstelsel, het gastro-intestinale gebied en de huid. Een relatief nieuw middel binnen de groep van DMARDs is leflunomide. In de afgelopen drie jaren ontving Lareb vijftien meldingen bij gebruik van dit middel, waarvan drie betrekking hadden op het ontstaan van neuropathie. In de periode 1998–2002 ontvingen de diverse registratieautoriteiten, waaronder de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten, in totaal tachtig postmarketing meldingen van perifere neuropathie bij het gebruik van leflunomide. [4] Sinds 2003 is perifere neuropathie opgenomen in de officiële productinformatie van leflunomide. [5] Op deze manier kan een melding aan Lareb bijdragen aan het opsporen van nieuwe bijwerkingen.

Lareb ontving 87 meldingen bij gebruik van de TNF- $\alpha$ -remmers, de meeste bij het gebruik van adalimumab of etanercept. De meest gemelde bijwerkingen bij de TNF- $\alpha$ -remmers zijn het optreden van maligniteiten (23 meldingen), het optreden van infecties (17 meldingen) en bijwerkingen op de huid (16 meldingen).

In de 52 meldingen die Lareb ontving binnen de groep van de cyclo-oxygenase (COX)-remmers, was bijna de helft van de meldingen afkomstig van de COX-2-remmers met een gelijke verdeling tussen celecoxib, rofecoxib en etoricoxib. Bij 52% van deze meldingen is er sprake van een ernstige bijwerking. Dit betreffen voornamelijk cardiale bijwerkingen, zoals cardiaal falen, myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten.

Lareb ontving in de afgelopen jaren weinig meldingen bij gebruik van de glucocorticosteroiden, goudverbindingen en overige geneesmiddelen zoals cyclosporine en glucosamine. Opmerkelijk is dat drie van de vijf meldingen bij het gebruik van de goudverbindingen ernstig zijn. Dit betreffen nitroïde reacties, waar Lareb eerder over heeft

geneesmiddel(groep)	aantal meldingen	waarvan ernstig	aantal gemelde bijwerkingen
<b>DMARDs</b>	<b>115</b>	<b>34</b>	<b>185</b>
methotrexaat	51	24	84
hydroxychloroquine	24	2	33
sulfasalazine	21	3	39
leflunomide	15	4	25
azathioprine	3	1	3
cyclosporine	1	0	1
<b>TNF-<math>\alpha</math>-remmers</b>	<b>87</b>	<b>52</b>	<b>122</b>
adalimumab	46	28	56
etanercept	29	14	50
infiximab	12	10	16
<b>COX-remmers</b>	<b>52</b>	<b>18</b>	<b>83</b>
Nsaids	27	5	52
COX-2-remmers	25	13	31
<b>glucocorticosteroiden</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	<b>29</b>
<b>goudverbindingen</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>9</b>
<b>overige middelen</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>23</b>
<b>totaal</b>	<b>288</b>	<b>114</b>	<b>451</b>

Tabel 1. Overzicht van het aantal meldingen en bijwerkingen met indicatie reuma in de periode 2005–2007. Het aantal meldingen kan hoger uitvallen er per melding kunnen meerdere geneesmiddelen verdacht zijn.

geschreven. [3] De overige gemelde klachten bij het gebruik van glucocorticosteroiden, goudverbindingen en overige geneesmiddelen hebben betrekking op het centraal zenuwstelsel, huid of zijn gastro-intestinale bijwerkingen.

#### AANTAL BIJWERKINGEN BIJ GEBRUIK VAN ANTIREUMATICA

Bij het gebruik van geneesmiddelen voor reumatoïde artritis werd als bijwerking alopecia het meest gemeld, gevolgd door misselijkheid (tabel 2). Wat opvalt is dat tien patiënten zijn overleden bij het gebruik van een middel tegen reuma, waarbij een mogelijk verband met dat overlijden niet met zekerheid kon worden vastgesteld. Bij één patiënt was

bijwerking	aantal meldingen
alopecia	15
misselijkheid	11
duizeligheid	10
pneumonie	10
(plotseling) overlijden	10
(inspannings)dyspnoe	9
stomatitis	8
abdominale pijn	7
moeheid	7
huiduitslag	7

Tabel 2. Het aantal bijwerkingen met indicatie reuma in de periode 2005–2007.

sprake van een onverklaarbare acute dood en bij twee andere patiënten werd een trombus de patiënt fataal. De overige zeven patiënten overleden aan infecties of maligniteiten. Vier van hen gebruikten een combinatie van een tweetal antireumatica. De latentietijd bij het ontstaan van deze maligniteiten varieerde van enkele maanden tot een aantal jaren na de start van de medicatie.

#### CASUS

Een 68-jarige vrouw was sinds 1998 gediagnosticeerd met reumatoïde artritis. In 1999 werd gestart met methotrexaat en in 2002 kwam daar infiximab bij. Infiximab werd in augustus 2004 vervangen door adalimumab. In oktober 2005 meldde deze patiënte zich op de spoedeisende hulp met toenevende algehele malaise, tien kilogram gewichtsverlies en voedselpassageklachten. Een MRI liet geen bijzonderheden zien. Een CT-scan van de thorax en bovenbuik toonde een zeer grote kliermassa in het mediastinum. Patholoog-anatomisch onderzoek toonde een weinig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom aan; slijmvliesbipten lieten een beeld zien dat het beste paste bij een weinig gedifferentieerd niet-kleincellig carcinoom. De diagnose van een niet-kleincellig longcarcinoom stadium IIIB werd gesteld. Chemotherapie met etoposide en cisplatine werd nog gestart, maar dit mocht niet maar baten. De patiënte is twee weken later overleden.

Bij meer dan driekwart van de 451 gemelde bijwerkingen is de afloop bekend. Ruim 40% van deze patiënten is hersteld of herstellende van de gemelde klachten en 35% van de patiënten is niet hersteld of hersteld met restverschijnselen van de gemelde bijwerking ten tijde van de melding. Bij de overige 25% was de afloop niet bekend.

### BESCHOUWING

Hoe meer gebruikers van een geneesmiddel, hoe meer meldingen aan Lareb. Immers, in een grotere gebruikersgroep worden meer bijwerkingen gezien. Dit gaat ook op voor de meldingen van de meeste antireumatica die Lareb ontving. De meeste meldingen werden gedaan bij gebruik van de DMARDs, TNF- $\alpha$ -remmers en COX-remmers. Bij gebruik van de TNF- $\alpha$ -remmers zijn relatief veel ernstige bijwerkingen gemeld, waarbij veel van deze meldingen betrekking hebben op het ontstaan van infecties en maligniteiten. Beide bijwerkingen worden beschreven in de officiële productinformaties van de TNF- $\alpha$ -remmers. Zo wordt in de officiële productinformatie van infliximab vermeld dat met de huidige kennis een risico op de ontwikkeling van lymfomen of andere maligniteiten bij patiënten die met een TNF- $\alpha$ -remmer behandeld worden, niet kan worden uitgesloten.[6]

Het relatief hoge aantal meldingen kan te maken hebben met de aandacht voor maligniteiten bij gebruik van de TNF- $\alpha$ -remmers. Ook worden bij nieuwere geneesmiddelen relatief veel bijwerkingen gemeld, waardoor dit aantal meldingen hoger uit kan vallen. Daarnaast is niet uit te sluiten dat het onderliggende ziektebeeld van invloed is op het ontstaan van deze maligniteiten. [6] Een direct causaal verband tussen TNF- $\alpha$ -remmers en het risico op tumoren is nog niet aangetoond. [7] Lareb ontving 52 meldingen van de COX-remmers, waarbij bijna evenveel meldingen van de COX-2-remmers als van de NSAIDs zijn ontvangen. Het merendeel van de meldingen van de COX-2-remmers is cardiaal van aard. Waarschijnlijk heeft de aandacht voor de COX-2-remmers bijgedragen in het melden van cardiale bijwerkingen.

Veel van de gemelde bijwerkingen aan Lareb tijdens gebruik van antireumatica zijn mild van aard en worden beschreven in de officiële productinformatie. Om kennis over bijwerkingen te kunnen delen, blijft het belangrijk om bijwerkingen bij gebruik van antireumatica te blijven melden.

### WAT MELDEN AAN LAREB?

Omdat Lareb met een vrijwillig meldsysteem werkt, betekent dit dat Lareb afhankelijk is van de bereidheid van artsen, apothekers en patiënten om nieuwe bijwerkingen op te sporen. Uw melding is daarom zeer belangrijk! Maar wat moet u melden?

- Ernstige bijwerkingen (levensbedreigend, [verlenging] ziekenhuisopname, invaliderend, arbeidsongeschiktheid. Congenitale afwijkingen of leidend tot overlijden).
- Bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen (korter dan 2 jaar verkrijgbaar).
- Onbekende bijwerkingen en interacties.
- Alles wat u de moeite waard vindt om te melden.

Met het van kracht worden van de nieuwe geneesmiddelenwet in 2007 is het melden van ernstige bijwerkingen bij Lareb verplicht. Het melden van bijwerkingen is belangrijk voor het delen van kennis en het zodoende bijdragen aan een veiliger geneesmiddelgebruik. Melden kan via [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### LITERATUUR

1. Diemont WL, van Puijenbroek EP. Reumatologen melden bijwerkingen. *NT Reumatol* 2004;2004(1):37-8.
2. Diemont WL. Samenwerking Nederlandse Vereniging voor Reumatologie en het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Twee benen om stevig op de grond te blijven staan. *NT Reumatol* 2003;6(2):5-7.
3. Diemont WL, van der Molen-Eijgenraam M. Goud therapie, nitritide reacties, en ACE-remmers. *NT Reumatol* 2005;1:30-1.
4. Bonnel RA, Graham DJ. Peripheral neuropathy in patients treated with leflunomide. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(6):580-5.
5. American SPC Arava®. (version date: 13-6-2003, access date: 22-5-2008) [http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/20905slr007,20905se1-006\\_arava\\_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/20905slr007,20905se1-006_arava_lbl.pdf).
6. European SPC Remicade®. (version date: 13-8-2004, access date: 7-5-2008) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/H-240-PI-nl.pdf>.
7. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, Olsson H, Jacobsson LT. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):699-703.

### CORRESPONDENTIE

Mevr. drs. I. Oosterhuis  
 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb  
 Goudsbloemvallei 7  
 5237 MH 's Hertogenbosch  
 Tel.: (073) 646 97 00  
 Fax. (073) 642 61 36  
 Email [i.oosterhuis@lareb.nl](mailto:i.oosterhuis@lareb.nl)