

# Bijwerkingen van geneesmiddelen in de reumatologie

J. Labadie, W. Diemont en K. van Grootheest

Het jaarrapport 2002 van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb bevatte een aantal korte berichten over bijwerkingen van geneesmiddelen. Op verzoek van de redactie wordt een aantal, voor de reumatoloog wellicht interessante, berichten toegelicht.

Een vrijwillig meldingssysteem, zoals Lareb in Nederland onderhoudt, is niet in staat de causaliteit tussen een geneesmiddel en een vermoedelijke bijwerking met zekerheid aan te tonen. Dat neemt niet weg dat sommige associaties tussen het gebruik van een geneesmiddel en een vermoedelijke bijwerking met behulp van statistische technieken, farmacologische plausibiliteit en ondersteuning vanuit de literatuur als aannemelijk kunnen worden beschouwd. Onderstaande berichten zijn daarvan voorbeelden. De strekkingen van deze berichten zijn in alle gevallen voorgelegd aan de (oudste) registratiehouder. Waar nodig, is hun commentaar verwerkt in het bericht.

## Infliximab en anterieure toxische opticoneuropathie

Infliximab is in Nederland verkrijgbaar voor de behandeling van ernstige vormen van reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en van spondylitis ankylopoetica (ankylosans volgens de bijsluiter)[1]. Het veiligheidsprofiel wordt gedomineerd door het verhoogde infectierisico, en de infusiereactie als uiting van immunogeniteit[2,3]. De immunogeniteit kan worden beperkt door gelijktijdig met infliximab een ander immunosuppressivum te gebruiken[2]. De immunologische reactie kan de werkzaamheid verminderen en een rol spelen bij bijwerkingen[3].

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum ontving drie meldingen van bilaterale anterieure toxische opti-

coneuropathie bij patiënten met reumatoïde artritis en behandeling met infliximab. In de bijwerkingendatabank van de WHO komt deze associatie nog niet voor. De beschadiging uit zich als centrale (beschadiging gele vlek) gezichtsvelduitval tot cecentrale (beschadiging van gele vlek met uitbreiding naar de blinde vlek) gezichtsvelduitval. Bij fluorescentie angiografie (FAG) treedt een typerend beeld op. Differentiaal diagnostisch moet worden gedacht aan een ischaemische opticoneuropathie (op basis van bijvoorbeeld arteriitis temporalis, reumatoïde artritis of geneesmiddelen) of een neuritis optica in het kader van een demyeliniserende ziekte zoals multipale sclerose. Met behulp van gezichtsveldonderzoek, FAG, een stootkuur corticosteroi-

den (met het oog op een eventuele arteriitis temporalis) en MRI (ter uitsluiting van multipale sclerose) konden deze diagnoses bij onze casus worden verworpen.

Het oorzakelijk verband tussen het gebruik van infliximab en de anterieure toxische neuropathie wordt ondersteund door het dubbelzijdig optreden en de dosis-tijdsrelatie: de klachten debuteerden steeds na de derde gift.

De melders hebben deze casus samen met Lareb gepubliceerd in de British Medical Journal[4]. In een "rapid response" vraagt collega Green zich af of het ontbreken van methotrexaat als co-medicatie een rol heeft gespeeld, daarmee de anterieure toxische opticoneuropathie beschouwend als een immunologische reactie[5]. De auteurs kunnen deze suggestie niet verwerpen.

---

**Anterieure toxische opticoneuropathie is in Nederland nu 3 keer geassocieerd met het gebruik van infliximab bij patiënten met reumatoïde artritis**

---

## NSAID's en anafylactische reacties

Acute allergische reacties variërend van urticaria tot anafylactische reacties zijn bekende bijwerkingen van NSAID's[6].

Van der Klauw et al. lieten zien dat NSAID's in Nederland een frequente oorzaak zijn van ziekenhuisopnames wegens anafylactische reacties[7]. Deze bevinding wordt bevestigd

---

*J. Labadie is werkzaam als arts en regiocoördinator Noord Holland.  
W. Diemont is werkzaam als internist en hoofd afdeling meldingen.  
K. van Grootheest is werkzaam als arts en directeur.*

door de meldingen van anafylactische reacties bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Bijna 30% van de gemelde anafylactische reacties is geassocieerd met gebruik van NSAID's, wat veel is (tabel 1). Onder anafylactische reacties verstaan wij hier ook anafylactoïde reacties (massale histamine-release zonder immunologisch mechanisme). Lareb gebruikt de reporting odds ratio (ROR) als een van de pijlers van causaliteitsbeoordeling. Een statistisch significante ROR (ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval >1) van een associatie geeft aan dat een bepaalde bijwerking sterker is geassocieerd met het verdachte geneesmiddel dan met andere geneesmiddelen in de databank[8].

Van de COX-2-remmers zijn tot nu toe geen anafylactische reacties bij Lareb gemeld. In de literatuur zijn echter wel reports verschenen[9-13]. Binnen de groep NSAID's zijn anafylactische reacties het vaakst geassocieerd met diclofenac. Dit kan worden gezien als een aanwijzing dat bij gebruik van diclofenac in de dagelijkse praktijk het risico op een anafylactische reactie groter is dan bij de andere NSAID's. Echter zonder prescriptiegegevens en gegevens over de mate van onderrapportage kan geen uitspraak worden gedaan over de daadwerkelijke incidentie in de praktijk.

**NSAID's zijn relatief vaak geassocieerd met anafylactische reacties.**

**Van COX-2 remmers zijn (nog) geen anafylactische reacties gemeld. Anafylactische reacties zijn relatief vaak gemeld bij diclofenac**

#### **Alendronaat en uveïtis**

Alendronaat (Fosamax®) is in Nederland sinds 1996 op de markt. De geregistreerde indicatie omvat preventie en behandeling van osteoporose, waaronder steroid-geïn-

NSAID	associaties	ROR
diclofenac	65	9.94 (7.50-13.19)
naproxen	25	7.78 (5.11-11.87)
ibuprofen	9	4.06 (2.07- 7.96)
piroxicam	1	0.86 (0.12- 6.13)
nabumeton	2	3.45 (0.85-14.10)
overige NSAID's	1	0.85 (0.12- 6.10)
alle NSAID's	103	
alle overige geneesmiddelen	228	1 (referentiegroep)
<sup>1</sup> inclusief combinatiepreparaten		

Tabel 1. Lareb-meldingen van anafylactische reacties in associatie met het gebruik van NSAID's.

duceerde osteoporose. In 2001 werd aan de dagelijks in te nemen formulering (5 of 10 mg) een wekelijks in te nemen formulering toegevoegd met een sterkte van 70 mg. Het veiligheidsprofiel van beide formuleringen zou gelijk zijn. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving 3 meldingen van uveïtis tijdens gebruik van Fosamax® 70 mg één tablet per week. De klachten begonnen tussen 3 weken en 3 maanden na start van de Fosamax® 70 behandeling. In alle drie casus werd de Fosamax® gestaakt, waarna de klachten verdwenen. Soortgelijke meldingen op Fosamax® 10 mg werden niet ontvangen. In de productinformatie van Fosamax® 70 mg wordt uveïtis genoemd als zelden optredende bijwerking[14].

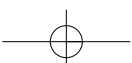
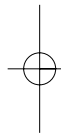
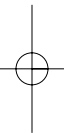
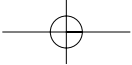
Ook in de literatuur wordt melding gemaakt van oogontstekingen bij gebruik van bisfosfonaten[15-20]. In de WHO-databank van bijwerkingen komen associaties tussen iritis en uveïtis statistisch significant vaker voor in combinatie met pamidronaat (alleen intraveneus), alendronaat en risedronaat dan met andere geneesmiddelen. In deze databank kan geen onderscheid worden gemaakt tussen de verschillende formuleringen of toedieningswegen.

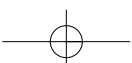
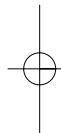
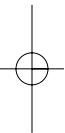
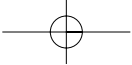
Lareb heeft twee hypothesen geformuleerd die kunnen bijdragen aan een betere farmacologische verklaring van deze bijwerking.

Lareb veronderstelt dat de hogere serum piekwaarde van Fosamax® 70 mg ten opzichte van Fosamax® 10 mg een rol speelt in deze associatie. Alleen zo kan worden verklaard dat op Fosamax® 10 mg geen meldingen van uveïtis werden ontvangen.

De bisfosfonaten kunnen worden verdeeld in stikstof bevattende (alendronaat, ibandronaat, pamidronaat, risedronaat, zoledronaat) en niet-stikstof bevattende. Het is opvallend dat het overgrote deel van de uveïtis- en iritis-meldingen in Nederland én bij de WHO zijn gebaseerd op stikstof bevattende bisfosfonaten. Deze chemische karakteristiek lijkt daarmee een belangrijke rol te spelen.

Recent werd in *The New England Journal of Medicine* aandacht gevraagd voor de associatie tussen steriele oogontstekingen en gebruik van bisfosfonaten[21]. Waarschijnlijk in vervolg hierop heeft Health Canada haar databank geanalyseerd en de bevindingen gepubliceerd[22]. In geen van deze publicaties wordt echter een verklarende hypothese gepostuleerd.





no lftd, sexe	indicatie	comedicatie	vermoedelijke bijwerking	latentietijd <sup>1</sup>	sulfasalazine	uitkomst
1 46, V	reumatoïde artritis	levonorgestrel/ ethinylestradiol, betahistine, prednisolon, meloxicam	geen smaak, paraesthesie mond	weken	ongewijzigd	onbekend
2 32, M	onbekend	etoricoxib	smaakverlies	1 maand <sup>2</sup>	ongewijzigd	onbekend
3 39, M	reumatoïde artritis	(geen)	smaakverlies	5 dagen	gestaakt	herstellende
4 44, M	psoriatic arthritis	diclofenac	ernstig smaakverlies	26 dagen	gestaakt	hersteld
5 59, V	onbekend	meloxicam	smaakstoornis, stomatitis, oedeem van de mond	dagen	gestaakt	onbekend
6 54, M	reumatoïde artritis	ibuprofen, prednisolon	smaakverlies, zoute smaak	19 dagen	dosis verlaagd	onbekend
7 38, V	reumatoïde artritis	fluticason (tracheaal)	smaakverandering	10 dagen	gestaakt	onbekend
8 50, M	onbekend	ferrosulfaat, indomethacine, paracetamol, omeprazol, misoprostol	smaakverlies, smaakverandering	7 dagen	ongewijzigd	onbekend
9 28, V	reumatoïde artritis	indomethacine, cyproteron/ ethinylestradiol	smaakverlies, reuk ongestoord	5 weken	gestaakt	onbekend

1 latentietijd is de tijd tussen start sulfasalazine en start smaakverlies  
2 één maand na start, maar twee dagen na dosisverhoging

Tabel 2. Lareb-meldingen van smaakstoornissen in associatie met het gebruik van sulfasalazine.

### Hoge serumspiegels van N-bevattende bisfosfonaten zijn geassocieerd met het optreden van reversibele uveïtis

**Sulfasalazine en smaakstoornissen**  
Sulfasalazine (Salazopyrine<sup>®</sup>, sulfasalazine generiek), een azo ester van sulfapyridine en mesalamine, is in Nederland geregistreerd voor de indicaties ulceratieve colitis, M. Crohn and progressieve reumatoïde artritis. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving 9 meldingen van smaakstoornissen bij gebruik van sulfasalazine (tabel

2). De latentietijd varieert van 5 dagen tot 5 weken. Bij 2 meldingen trad herstel op, maar de snelheid van herstel is niet bekend. Van de overige meldingen is de afloop onbekend.

Hoewel in sommige meldingen smaakstoornissen ook een bijwerking zouden kunnen zijn van de gebruikte co-medicatie (paracetamol, indometacine, ibuprofen, diclofenac & misoprostol), suggereert de chronologie een causale relatie met sulfasalazine [23].

Deze associatie vindt ook ondersteuning in de literatuur[24,25]. In sommige publicaties lijkt de smaak-

### Smaakstoornissen zijn geassocieerd met het gebruik van sulfasalazine preparaten. Er zijn casus gemeld met herstel na staken van de sulfasalazine

stoornis te zijn gerelateerd aan de dosis (zie ook melding 2). In de databanken van Lareb en van de WHO zijn smaakstoornissen wel geassocieerd met gebruik van sulfasalazine, maar niet met mesalazine. Dit doet vermoeden dat de sulfapyridinecomponent van sulfasalazine verantwoordelijk is. Sulfasalazine kan de darmflora aantasten wat kan interfereren met

de opname van zink. Zink speelt mogelijk een rol bij de normale smaakgevoelings[26]. Snel smaakherstel na staken van sulfasalazine suggereert echter ook een meer direct mechanisme [24]. Het mechanisme van sulfasalazine-geïnduceerde smaakstoornissen is dus nog onopgehelderd[27,28].

### Literatuur

1. EMEA. European SPC Remicade®. (version date 10-7-2003) <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/Remicade/Remicade.htm>.
2. Hommes DW, van Deventer SJ. Infliximab therapy in Crohn's disease: safety issues. *Neth.J Med.* 2003;61(4):100-4.
3. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N.Engl.J Med.* 2003;348(7):601-8.
4. ten Tusscher MP, Jacobs PJ, Busch MJ, de Graaf L, Diemont WL. Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of infliximab. *BMJ* 2003;326(7389):579
5. Green, M. J. Co-prescription with methotrexate may reduce the risk of optic neuropathy with infliximab. (access date 7-5-2003) <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/326/7389/579#32025>.
6. M.N.G. Dukes and J.K. Aronson, editors. *Meylers's side effects of drugs.* 14th ed. Elsevier; 2002.
7. van der Klauw MM, Stricker BH, Herings RM, Cost WS, Valkenburg HA, Wilson JH. A population based case-cohort study of drug-induced anaphylaxis. *Br.J Clin Pharmacol.* 1993;35(4):400-8.
8. van Puijenbroek EP, Egberts AC, Meyboom RH, Leufkens HG. Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother* 2002;36(1):24-9.
9. Anaphylaktoide Reaktionen unter "Coxiben" (Celecoxib und Rofecoxib), ("Aus der UAW-Datenbank"). *Deutsches Arzteblatt* 2002;99(46):A3132
10. Habki R, Vermeulen C, Bachmeyer C, Charoud A, Mofredj A. [Anaphylactic shock induced by celecoxib]. *Ann Med. Interne (Paris)* 2001;152(5):355
11. Levy MB, Fink JN. Anaphylaxis to celecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(1):72-3.
12. Marks F, Harrell K, Fischer R. Successful use of cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient with aspirin-induced asthma. *South. Med. J* 2001;94(2):256-7.
13. Schellenberg RR, Isserow SH. Anaphylactoid reaction to a cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient who had a reaction to a cyclooxygenase-1 inhibitor. *N.Engl.J Med.* 2001;345(25):1856
14. Dutch SPC Salazopyrine E.C., maagsap-resistente tabletten 500 mg®. (version date 1-3-2002) <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/05705.PDF>.
15. Fechtner RD, Khouri AS, Zimmerman TJ, Bullock J, Feldman R, Kulkarni P, Michael AJ, Realini T, Warwar R. Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):37-41.
16. Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol* 1998;42(6):557-70.
17. Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Drug-induced uveitis. Incidence, prevention and treatment. *Drug Saf* 1997;17(3):197-207.
18. Salmen S, Berrueta L, Sanchez N, Montes H, Borges L. Nongranulomatous anterior uveitis associated with alendronate therapy. *Invest Clin* 2002;43(1):49-52.
19. Siris ES. Bisphosphonates and iritis. *Lancet* 1993;341(8842):436-7.
20. Mbekeani JN, Slamovits TL, Schwartz BH, Sauer HL. Ocular inflammation associated with alendronate therapy. *Arch Ophthalmol* 1999;117(6):837-8.
21. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med* 2003;348(12):1187-8.
22. Springuel P, McMorran M. Bisphosphonates and ocular disorders. *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 2003;13(4):1-2. ([http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adindex\\_e.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adindex_e.htm))
23. Henkin RI. Drug-induced taste and smell disorders. Incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. *Drug Saf* 1994;11(5):318-77.
24. Marcus RW. Sulfasalazine induced taste disturbances. *J Rheumatol* 1991;18(4):634-5.
25. Ratrema M, Guy C, Nelva A, Benedetti C, Beyens MN, Grasset L, Ollagnier M. [Drug-induced taste disorders: analysis of the French Pharmacovigilance Database and literature review]. *Therapy* 2001;56(1):41-50.
26. Shatzman AR, Henkin RI. Gustin concentration changes relative to salivary zinc and taste in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 1981;78(6):3867-71.
27. Griffin JP. Drug-induced disorders of taste. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1992;11(4):229-39.
28. Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy* 1997;17(3):482-96.

*Nederlands Bijwerken  
Centrum Lareb  
Goudsbloemvallei 7  
5237 MH 's-Hertogenbosch*

*www.lareb.nl*

*telefoon: 073 - 6469700*

*fax: 073 - 6426136*