

Overview hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine is een oud middel geregistreerd voor de behandeling en profylaxe van malaria [1]. In de loop der tijd heeft het middel ook andere behandelindicaties gekregen. Hydroxychloroquine is geregistreerd voor de volgende doeleinden:

Volwassenen

- Reumatoïde artritis
- Systemische lupus erythematoses (SLE)
- Discoïde lupus erythematoses (DLE)
- Fotodermatosen
- De behandeling van acute aanvallen en profylaxe van malaria veroorzaakt door Plasmodium vivax, P. falciparum, P. ovale en P. malariae.

Kinderen

- Juvenile idiopathische artritis (in combinatie met andere behandelingen)
- Systemische lupus erythematoses
- Discoïde lupus erythematoses.

Verder wordt het off label gebruikt bij de behandeling van chronische Q-koorts in combinatie met doxycycline (LCI).

De hoogte van de dosis en duur van de behandeling verschilt per behandelindicatie.

Reumatoïde artritis:	oraal (sulfaat): volwassenen aanvankelijk 400 mg per dag gedurende 6-8 weken, onderhoudsdosering 200 mg per dag, later eventueel 200 mg elke 2 dagen.
Juv. idiopath. artritis:	oraal (sulfaat): kinderen max. 6.5 mg/kg lich.gewicht per dag gebaseerd op het 'ideal body weight'; volgens het NKFK kinderen vanaf 1 maand 5 mg/kg lich.gewicht 1x per dag, max. 400 mg per dag.
Lupus erythematoses:	oraal (sulfaat): volwassenen aanvankelijk 400-600 mg per dag, zo nodig gedurende enige weken, onderhoudsdosering 200-400 mg per dag; kinderen max. 6.5 mg/kg lich. gewicht per dag gebaseerd op het 'ideal body weight', volgens het NKFK kinderen vanaf 1 maand 5 mg/kg lich. gewicht 1x per dag, max.400 mg per dag.
Fotodermatosen:	oraal (sulfaat): volwassenen 400 mg per dag, toediening dient te worden beperkt tot periodes van maximale blootstelling aan licht; ook wordt opgegeven 200 mg 2x per week als aanvullende behandeling naast het vermijden of opheffen van luxerende factoren.
Malariabehandeling:	Volwassenen: begintdoserings van 800 mg gevolgd na 6-8 uur door 400 mg en daarna 400 mg op elk van de twee volgende dagen (totaal 2 gram hydroxychloroquinesulfaat). Voor de behandeling van een aanval van een Plasmodium falciparum infectie en om een acute aanval van Plasmodium vivax infectie te onderdrukken is een eenmalige dosering van 800 mg voldoende.
Malariaprofylaxe:	oraal (sulfaat): volwassenen 400 mg 1x per week; volwassenen die voor een andere indicatie 135 mg of meer per dag gebruiken, zijn al voldoende beschermd tegen malaria; kinderen 6.5 mg/kg lich.gewicht 1x per week, max. 400 mg per keer.
Chronische Q-koorts:	oraal (sulfaat): volwassenen 200 mg 3x per dag, in combinatie met doxycycline 200 mg 1x per dag gedurende 18 maanden tot 4 jaar [1].

Hydroxychloroquine wordt nu ook ingezet bij de behandeling van Covid-19 (SARS-CoV-2), maar de klinische en wetenschappelijke onderbouwing hiervoor is nog beperkt. Het vermoeden van de effectiviteit is met name gebaseerd op antivirale activiteit in vitro-studies [2]. Voor de behandeling van COVID-19 wordt de volgende dosering geadviseerd: oplaaddosis 1e dag 2dd 400 mg per os, daarna 2dd 200 mg per os op dag 2-5 (advies SWAB) [2].

Hydroxychloroquine kan het QTc-interval verlengen, het risico op ernstige hartritmestoornissen is verhoogd bij combinatie met andere middelen, waarbij ernstige hartritmestoornissen zoals torsade de pointes zijn gemeld [1].

Vanwege het risico op retinopathie adviseren oogheelkundige specialisten een basiscontrole binnen een jaar na aanvang van de behandeling (nulmeting, idealiter binnen 6 maanden) en vervolgens jaarlijkse controle na 5 jaar behandeling, tenzij er risicofactoren of klachten zijn [1].

De biologische beschikbaarheid is ong. 74%. Het wordt in hoge concentraties opgeslagen in lever, longen, nieren, ogen en in erythrocyten. Wordt gedeeltelijk in de lever gemetaboliseerd tot actieve metabolieten, en geëlimineerd via de nieren en de gal. Ong. 25% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine. De eliminatiehalfwaardetijd is ong. 50 dagen (totaal bloed) en 32 dagen (plasma).

Vraagstelling:

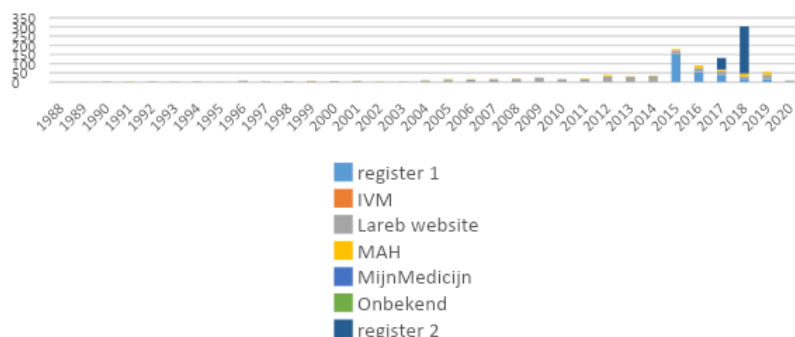
Hoewel hydroxychloroquine een oud middel is, zijn de effecten en de mogelijke bijwerkingen van dit middel bij de behandeling van COVID-19 onbekend.

- Welke adverse event (AE) zijn er bij Bijwerkingencentrum Lareb gemeld op hydroxychloroquine?
- Verschillende de gerapporteerde AEs per behandelindicatie?
- Kan op basis van de verschillen in de gerapporteerde AEs per behandelindicatie (en doseringsschema) een inschatting gemaakt worden van de te verwachte risico's bij de behandeling van COVID-19?

Resultaten

Om na te gaan wat de risico's zijn bij van hydroxychloroquine bij de behandeling van COVID-19 werd een onderzoek gedaan op de database naar gerapporteerde bijwerkingen op dit middel.

In de Lareb database waren op 9 april 2020 1071 meldingen opgenomen. De meldingen werden gedaan in de periode 1988-2020. De 765 meldingen werden ontvangen vanaf 2015 (71.5%) (zie figuur 1). Dit zijn voornamelijk meldingen doorgemeld uit registers van reumapatiënten.



Figuur 1 Jaar van ontvangst van de melding per bron. IVM- en MijnMedicijn meldingen zijn spontane meldingen ontvangen via de websites van deze organisaties. Van één melding ontbreekt de herkomst.

Van 1058 meldingen (98,8%) is het geslacht bekend. Hiervan hebben 795 meldingen (75,1%) betrekking op een vrouw en 263 meldingen (24,9%) op een man. Van 1024 meldingen is de leeftijd bekend: 8 patiënten (0,8%) vallen in de leeftijdsgroep ≤ 20 jaar; 564 patiënten (55,1%) in de leeftijdsgroep 21 t/m 59 jaar; 452 patiënten (44,1%) in de leeftijdsgroep ≥ 60 jaar.

Van de 1071 meldingen voldoen 127 melding aan de CIOMS criteria voor seriousness (11,9%).

Een melding kan meerdere Adverse Events (AEs) bevatten. In totaal bevatten deze 1071 meldingen 1738 AEs (1,6 AEs per melding). In bijlage 1 vindt u een overzicht van alle gerapporteerde serious en non-serious AEs per System Organ Class (SOC). De meest gemelde AEs zijn gastro-intestinale klachten (16,2%) en huidreacties (19,7%). Ook general disorders worden frequent gerapporteerd (21%). Van de 364 AEs in de SOC general disorder betreft het 240x therapie falen (65,9%), waarvan 234 registermeldingen (98,0%).

Ook oogklachten (5,1%), en neurologische (8,6%) en psychische klachten (4,8%) worden regelmatig gemeld.

Cardiale problemen (2,6%) worden minder frequent gemeld. In totaal vallen 45 AEs in de SOC cardiac disorders, waaronder palpataties 17x, cardiomyopathie 11x, ritmestoornis 4x, AV-blok 2x, hartstilstand 2x. Verder werd 18x een ECG-afwijking gemeld: 11x QTc-verlenging en 7x afwijking van het QRS-complex.

Van 1243 AEs is de latentietijd bekend (71,52%), 236x (19,0%) ontstond de bijwerking binnen een week en 456x (26,8%) binnen een maand. Veel gemelde bijwerkingen hebben een latentietijd van één of meerdere jaren (270x; 21,7%).

Iets meer dan de helft van de psychische problemen ontstonden binnen een week (53,8%). Ook veel neurologische klachten (31,7%), oogklachten (22,5%), gastro-intestinale klachten (21,5%) en huidklachten (15,5%) ontstonden binnen een week. AEs met een latentie van meer dan 1 jaar zijn met name bloedafwijkingen (65%), cardiale afwijkingen (34,6%), en oogafwijkingen (19,7%), met name retina afwijkingen.

Van de 1738 AEs voldoen 364 AEs aan de CIOMS-criteria voor seriousness (20,9%). In tabel 1 vindt u een overzicht van de meest gerapporteerde serious AEs. De meeste serious AEs vallen onder de SOC huidreacties (15,4%) en psychische klachten (10,4%). Ook serious cardiale klachten (6,9%), neurologische (6,6%), respiratoire (6%) en gastro-intestinale klachten worden frequent gemeld.

Tabel 1 Meest gerapporteerde serious AE

Pt	freq.
Electrocardiogram QT / QRS prolonged	18
Cardiomyopathy	11
Suicide attempt	10
Drug interaction	9
Hypokalaemia	9
Vomiting	9
Hypotension	8
Toxicity to various agents	8

Van 129 serious AEs is de latentietijd bekend (35,4%). Van de serious AEs met bekende latentietijd ontstond de AE in 19,4% van de serious AEs binnen een week en 47,3% binnen een maand. Een deel van de serious AEs had een latentietijd van meer dan 1 jaar (18,6%).

Analyse per behandelindicatie

Omdat het doseringsschema per behandelindicatie verschilt, zijn de gerapporteerde AEs per behandelindicatie geanalyseerd.

Malaria behandeling

Er zijn geen meldingen waarbij hydroxychloroquine werd gegeven ter behandeling van malaria.

Malariaprofylaxe

Er zijn geen meldingen waarbij hydroxychloroquine werd gegeven als malariaprofylaxe.

Behandeling reumatoïde artritis / gewrichtsklachten /reuma

688 patiënten werden behandeld met hydroxychloroquine in verband met reumatoïde artritis, gewrichtsklachten en reumatologische aandoening. Van deze meldingen voldoen 47 meldingen aan de CIOMS-criteria voor seriousness (6,8%).

Een melding kan meerdere Adverse Events (AEs) bevatten. In totaal bevatten deze 688 meldingen 995 AEs (1,4 AE per melding). In bijlage 2 vindt u een overzicht van alle gerapporteerde serious en non-serious AEs per System Organ Class (SOC). De meest gemelde AEs zijn gastro-intestinale klachten (17,3%) en huidreacties (21,1%). Ook general disorders worden frequent gerapporteerd (29,8%) echter van de 297 AEs in de SOC general disorder betreft het 231x therapie falen (77,8%). Alle meldingen van therapiefalen zijn afkomstig uit een register gebaseerd op de redenen om te stoppen met hydroxychloroquine behandeling.

Ook oogklachten (4,6%), en neurologische (7,4%) en psychische klachten (3,7%) worden regelmatig gemeld. Cardiale problemen (2,0%) worden minder frequent gemeld.

Van 862 AEs is de latentietijd bekend (86,6%). Van de 862 AEs met bekende latentietijd ontstond de AE 145x (16,8%) binnen een week en 295x (34,2%) binnen een maand. Veel gemelde bijwerkingen hebben een latentietijd van één of meerdere jaren (216x; 25,1%).

Bijna de helft van de psychische problemen ontstonden binnen een week (48,4%). Ook veel neurologische klachten (27,6%), oogklachten (25,9%), gastro-intestinale klachten (23,8%) en huidklachten (14,9%) ontstonden binnen een week.

Van de 995 AEs voldoen 117 AEs aan de CIOMS-criteria voor seriousness (11,8%). De meeste serious AEs vallen onder de SOC huidreacties (29,1%), psychische klachten 12,8%), cardiale klachten (10,3%) en general disorder (10,3%).

Van 71 serious AEs is de latentietijd bekend (60,7%). Van de serious AEs met bekende latentietijd ontstond de AE in 14,1% van de serious AEs binnen een week en 56,3% binnen een maand. Een deel van de serious AEs had een latentietijd van meer dan 1 jaar (16,9%).

Behandeling LE / SLE /DLE

58 patiënten werden behandeld met hydroxychloroquine in verband met SLE, LE of DLE . In 3 meldingen is het geslacht niet bekend, 49x betreft het een vrouw en 6x een man. In 53 meldingen is de leeftijd van de patiënt bekend. Van de 53 meldingen met bekende leeftijd vallen 14 patiënten in de categorie ≥ 60 jaar, waarvan 2 patiënten man zijn.

Van deze meldingen voldoen 21 meldingen aan de CIOMS-criteria voor seriousness (36,2%).

Een melding kan meerdere Adverse Events (AEs) bevatten. In totaal bevatten deze 58 meldingen 126 AEs (2,2 AE per melding). In bijlage 3 vindt u een overzicht van alle gerapporteerde serious en non-serious AEs per default System Organ Class (SOC). De meest gemelde AEs zijn gastro-intestinale klachten (11,1%), huidreacties (15,1%) en general disorders (15,1). Ook oogklachten (7,1%), en neurologische (8,7%)

Cardiale problemen werden 6x gemeld: cardiomyopathie 1x, hartfalen 1x, myocarditis 1x en palpitaties 3x. De latentietijd van de cardiomyopathie, hartfalen en myocarditis ontbreekt. De palpitaties

ontstonden 1x binnen een week en in de andere meldingen na 2 en 3 maanden. Verder werd er 1x QTc-verlenging gemeld (latentietijd 4 jaar).

Van 94 AEs is de latentietijd bekend (74,6%). Van de 94 AEs met bekende latentietijd ontstond de AE 25x (26,6%) binnen een week en 37x (39,4%) binnen een maand. Een deel van AEs hebben een latentietijd van één of meerdere jaren (14x; 14,9%). Neurologische klachten, zoals hoofdpijn en smaakproblemen ontstonden vaak binnen een week.

Van de 126 AEs voldoen 32 AEs aan de CIOMS-criteria voor seriousness (25,4%). De meeste serious AEs vallen onder de SOC huidreacties (18,8%), oogklachten (12,5%) en general disorder (10,3%). De serious huidreacties ontstaan vaak in de eerste week en de oogafwijkingen na maanden tot een jaar.

Behandeling fotodermatosen

Er zijn geen meldingen waarbij hydroxychloroquine werd gegeven voor de behandeling van fotodermatosen.

Behandeling Q-koorts

9 patiënten werden behandeld met hydroxychloroquine in verband met Q-koorts. Van deze meldingen voldoen 6 meldingen aan de CIOMS-criteria voor seriousness (66,7%).

Een melding kan meerdere Adverse Events (AEs) bevatten. In totaal bevatten deze 9 meldingen 18 AEs (2,0 AE per melding). In bijlage 4 vindt u een overzicht van alle gerapporteerde serious en non-serious AEs per default System Organ Class (SOC). De meest gemelde AEs zijn gastro-intestinale klachten (16,7%), huidreacties (16,7%) en cardiale klachten (16,7%).

Van 7 AEs is de latentietijd bekend (38,9%). Van de 7 AEs met bekende latentietijd ontstond de AE 4x na één of meerdere jaren (57,1%).

Conclusies

Tot 9 april 2020 heeft Lareb 1071 meldingen van bijwerkingen bij gebruik van hydroxychloroquine ontvangen. Hydroxychloroquine is oorspronkelijk een antimalaria middel, dat zowel gebruikt wordt voor de behandeling van malaria en als malariaprofylaxe. In de loop der tijd heeft het middel ook andere behandelindicaties gekregen met name in de behandeling van reumatoïde artritis, SLE, CLE en fotodermatosen. Verder wordt het off-label gebruikt voor de behandeling van chronische Q-koorts. De dosis verschilt per behandelindicatie. Aangenomen bij de analyse is dat de voorgeschreven dosering overeenkomt met de aanbevolen dosering per behandelindicatie.

De meeste meldingen werden ontvangen vanaf 2015 (71,5%). Dit zijn voornamelijk meldingen doorgemeld uit registers van reumapatiënten.

Van de 1071 meldingen voldoen 127 meldingen aan de CIOMS-criteria voor seriousness (11,9%). De meest gerapporteerde AE is therapie falen (240x), afkomstig uit een register gebaseerd op de redenen om te stoppen met hydroxychloroquine behandeling. De meest gemelde AEs vallen in SOC gastro-intestinale klachten (16,2%) en huidreacties (19,7%).

Van de 1738 AEs voldoen 364 AEs aan de CIOMS-criteria voor seriousness (20,9%). De meest gerapporteerde serious AE zijn ECG-afwijkingen (QRS-complex en QT-verlenging).

Analyse per behandelindicatie laat zien dat er geen meldingen betrekking hebben op malariabehandeling, malariaprofylaxe en fotodermatosen en het aantal meldingen van Q-koorts behandeling is beperkt.

De meeste meldingen hebben betrekking op reumatoïde artritis, gewrichtsklachten en reuma (688 meldingen), waarvan de meeste meldingen registermeldingen zijn van therapie falen. De meeste overige meldingen vallen in de SOC gastro-intestinale klachten en huidreacties. 58 meldingen zijn afkomstig van patiënten die behandeld werd in verband met LS/SLE/DLE, waarvan 21 meldingen serious zijn. De meeste serious AEs vallen onder de SOC huidreacties (18,8%), oogklachten (12,5%) en general disorder (10,3%). De serious huidreacties ontstaan vaak in de eerste week en de oogafwijkingen na maanden tot een jaar

Het behandeladvies voor COVID-19 is een kortdurende hoge dosis, hoger dan het behandeladvies van de geregistreerde indicaties. Het behandeladvies van malaria en het opstartschema van LE-behandeling komen in de buurt van COVID-19 behandeling. Het aantal meldingen van patiënten met deze behandelindicatie is beperkt (58x LE-behandeling en geen malariabehandeling). De leeftijd van de meeste LE-patiënten (73,6%) ligt onder de 60 jaar en het zijn voornamelijk vrouwelijke patiënten. Er zijn weinig cardiale problemen en ECG-afwijkingen gemeld bij LE-patiënten. Bij COVID-19 patiënten zal het vaker mannen, en oudere patiënten betreffen waarbij hydroxychloroquine behandeling wordt ingezet. Het risico op dosis gerelateerde bijwerkingen, waaronder QT-verlenging, is in deze groep wellicht hoger. Het monitoren van bijwerkingen van hydroxychloroquine bij COVID-19 patiënten is daarom van groot belang.

References

1. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h106659_smpc.pdf
2. https://swab.nl/nl/covid-19#to_6

Bijlage 1 Alle gemelde AEs (Pt naam) uitgesplitst naar SOC.

SOC/Pt	Non-serious	serious	totaal
Blood and lymphatic system disorders	15 (1,1%)	10 (2,7%)	25 (1,4%)
Agranulocytosis		2	2
Anaemia		2	2
Blood disorder	1		1
Granulocytopenia	2	1	3
Haemolytic anaemia		1	1
Leukopenia	4	1	5
Methaemoglobinaemia		1	1
Neutropenia	1		1
Pancytopenia	1	2	3
Thrombocytopenia	6		6
Cardiac disorders	20 (1,5%)	25 (6,9%)	45 (2,6%)
Arrhythmia	1	3	4
Atrioventricular block complete		2	2
Bradycardia	1	1	2
Cardiac arrest		2	2
Cardiac disorder		1	1
Cardiac failure	1	1	2
Cardiomyopathy		11	11
Conduction disorder		1	1
Myocarditis	1		1
Palpitations	15	2	17
Ventricular tachycardia	1	1	2
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0,1%)	2 (0,5%)	3 (0,2%)
Anophthalmos	1		1
Deafness congenital		1	1
Oesophageal atresia		1	1
Ear and labyrinth disorders	32 (2,3%)	4 (1,1%)	36 (2,1%)
Deafness	3		3
Deafness transitory		1	1
Deafness unilateral	2		2
Hypacusis	9	2	11
Sudden hearing loss	1		1
Tinnitus	15	1	16
Vertigo	2		2
Endocrine disorders	1 (0,1%)		1 (0,1%)
Diabetes insipidus	1		1
Eye disorders	75 (5,5%)	13 (3,6%)	88 (5,1%)
Accommodation disorder	1		1
Acquired pigmented retinopathy		1	1
Cataract		1	1
Diplopia	3		3
Dry eye	5		5
Eye disorder	8		8
Eye haemorrhage	1	1	2
Eye irritation	1		1
Eye pain	4		4
Eye swelling		1	1
Eyelid oedema	1		1
Keratitis	1		1
Lacrimation increased	2		2
Photophobia	2	1	3
Photopsia	2		2
Retinal degeneration	1		1
Retinal detachment		1	1
Retinal disorder	1		1
Retinopathy	1	1	2
Vision blurred	22	4	26
Visual acuity reduced	1		1
Visual impairment	18	2	20
Gastrointestinal disorders	260 (18,9%)	21 (5,8%)	281 (16,2%)
Abdominal discomfort	63		63
Abdominal distension	6		6
Abdominal pain	9	1	10
Abdominal pain upper	9		9
Abnormal faeces	1		1
Anal fissure		1	1
Anal haemorrhage	1		1
Aphthous ulcer	1		1
Constipation	4	1	5
Diarrhoea	50	1	51
Dry mouth	5		5
Dyspepsia	7	1	8
Dysphagia	1		1
Epigastric discomfort	4		4
Eructation	1		1

Faeces discoloured	1		1
Flatulence	5		5
Gastric haemorrhage	1		1
Gastrointestinal disorder	4	1	5
Gastrointestinal toxicity	1	1	2
Haematochezia	1	1	2
Intestinal perforation		1	1
Irritable bowel syndrome	1	1	2
Lip disorder	1		1
Nausea	55		55
Oesophageal spasm	1		1
Oral discomfort	1		1
Oral lichen planus	1		1
Oral mucosa erosion	1		1
Oral mucosal blistering	3		3
Oral pain	1		1
Retching	2		2
Stomatitis	3	1	4
Swollen tongue	2	1	3
Tongue discoloration	2		2
Vomiting	11	9	20
General disorders and administration site conditions	335 (24,4%)	30 (8,2%)	365 (21,0%)
Atrophy		1	1
Chest discomfort	2		2
Chest pain	6		6
Chills	1	1	2
Condition aggravated	5		5
Crying	1		1
Death		2	2
Disease progression		1	1
Drug ineffective	238	2	240
Drug ineffective for unapproved indication	1		1
Drug interaction	8	9	17
Euthanasia		1	1
Face oedema	1		1
Fatigue	10	1	11
Feeling abnormal	1		1
Gait disturbance	1		1
Generalised oedema	1		1
Impaired healing	1		1
Influenza like illness	2		2
Malaise	22		22
Multiple organ dysfunction syndrome		2	2
Necrosis		1	1
Oedema mucosal	1		1
Oedema peripheral	4	2	6
Pain	2	1	3
Peripheral swelling	2		2
Potentiating drug interaction	1		1
Pyrexia	3	3	6
Rebound effect	1		1
Sensation of foreign body	1		1
Swelling		1	1
Swelling face	1		1
Therapeutic product effect decreased	1		1
Therapeutic response decreased	3		3
Therapeutic response unexpected	11	1	12
Thirst	3		3
Treatment failure		1	1
Hepatobiliary disorders	3 (0,2%)	4 (1,1%)	7 (0,4%)
Hepatic failure		1	1
Hepatic function abnormal	1		1
Hepatitis	2	2	4
Jaundice		1	1
Immune system disorders	10 (0,7%)	3 (0,8%)	13 (0,7%)
Anaphylactic reaction		1	1
Hypersensitivity	10	2	12
Infections and infestations	14 (1,0%)	16 (4,4%)	30 (1,7%)
Abscess		2	2
Bacterial vaginosis	1		1
Beta haemolytic streptococcal infection		1	1
Ecthyma		1	1
Epiglottitis	1		1
Fungal infection	1		1
Herpes zoster	1		1
Laryngitis	2		2
Mastitis	1		1
Meningitis aseptic		1	1
Nasopharyngitis	1		1
Necrotising fasciitis		1	1
Onychomycosis	1		1

Oral candidiasis	1		1
Pneumonia	1	1	2
Pseudomonas infection		2	2
Pustule		1	1
Rash pustular	1		1
Sepsis		1	1
Septic shock		1	1
Streptococcal infection		1	1
Upper respiratory tract infection	1		1
Urinary tract infection	1	1	2
Urosepsis		1	1
Varicella		1	1
Injury, poisoning and procedural complications	12 (0,9%)	27 (7,4%)	39 (2,2%)
Exposure during pregnancy		1	1
Fall	1		1
Intentional overdose		4	4
Intentional product use issue		1	1
Maternal exposure before pregnancy	1		1
Maternal exposure during pregnancy	3		3
Off label use	3	5	8
Overdose		7	7
Product use in unapproved indication	4	1	5
Toxicity to various agents		8	8
Investigations	22 (1,6%)	34 (9,3%)	56 (3,2%)
Aspartate aminotransferase increased		1	1
Blood bilirubin increased		1	1
Blood creatine phosphokinase increased		1	1
Blood glucose decreased		1	1
Blood lactic acid increased		1	1
Blood thyroid stimulating hormone increased	1		1
Blood urine present	1		1
C-reactive protein increased	1	1	2
Electrocardiogram QRS complex prolonged		7	7
Electrocardiogram QT prolonged		11	11
Hepatic enzyme abnormal	2		2
Intraocular pressure increased	2	1	3
Liver function test abnormal	3	2	5
Low density lipoprotein increased	1		1
Myocardial necrosis marker increased		6	6
Thyroxine free decreased	1		1
Weight decreased	6	1	7
Weight increased	4		4
Metabolism and nutrition disorders	24 (1,7%)	11 (3,0%)	35 (2,0%)
Abnormal weight gain	1		1
Alcohol intolerance	1		1
Decreased appetite	16	1	17
Dehydration	1		1
Fluid retention	1		1
Hyperglycaemia	1		1
Hypoglycaemia	2	1	3
Hypokalaemia		9	9
Underweight	1		1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27 (2,0%)	7 (1,9%)	34 (2,0%)
Arthralgia	2		2
Arthritis	1	2	3
Immunoglobulin G4 related disease	1		1
Ligament pain	1		1
Morphoea	1		1
Muscle discomfort		1	1
Muscle spasms	1		1
Muscular weakness	5	2	7
Musculoskeletal pain	1	1	2
Musculoskeletal stiffness	1		1
Myalgia	8		8
Myositis	1		1
Pain in extremity	2		2
Rheumatoid arthritis		1	1
Systemic lupus erythematosus	1		1
Tendon disorder	1		1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0,1%)	2 (0,5%)	4 (0,2%)
Bowen's disease		1	1
Haemangioma	1		1
Neoplasm malignant		1	1
Skin cancer	1		1
Nervous system disorders	125 (9,1%)	24 (6,6%)	149 (8,6%)
Ageusia	2		2
Anosmia		1	1
Ataxia	1		1
Coma	1		1
Coordination abnormal	1		1

Disturbance in attention	1		1
Dizziness	46	1	47
Dysgeusia	10		10
Dysstasia	1		1
Head discomfort	3		3
Headache	30	1	31
Hypertonia	1		1
Hypoaesthesia	2		2
Incoherent		1	1
Loss of consciousness	1	7	8
Mental impairment		1	1
Migraine	1		1
Monoparesis		1	1
Nervous system disorder	1		1
Neuralgia	2		2
Neuropathy peripheral	1		1
Optic neuritis	1		1
Paraesthesia	5		5
Parosmia	1		1
Polyneuropathy		1	1
Poor quality sleep	1		1
Sedation		5	5
Seizure	1	1	2
Serotonin syndrome		1	1
Somnolence	2		2
Syncope	3		3
Taste disorder	4		4
Tonic convulsion		1	1
Transient ischaemic attack	1		1
Tremor	1		1
Unresponsive to stimuli		1	1
White matter lesion		1	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	4 (0,3%)	2 (0,5%)	6 (0,3%)
Abortion spontaneous		1	1
Foetal death		1	1
Normal newborn	1		1
Pre-eclampsia	1		1
Pregnancy on oral contraceptive	1		1
Premature delivery	1		1
Product issues	6 (0,4%)		6 (0,3%)
Product coating issue	2		2
Product quality issue	1		1
Product taste abnormal	3		3
Psychiatric disorders	45 (3,3%)	38 (10,4%)	83 (4,8%)
Abnormal behaviour		1	1
Abnormal dreams	2		2
Affect lability	1		1
Affective disorder	1		1
Aggression	1		1
Agitation	1	7	8
Anxiety	3		3
Confusional state	3	2	5
Delusion		2	2
Depressed mood	4		4
Depression	8	1	9
Disorientation	1		1
Dissociation	1		1
Emotional disorder	2	1	3
Fear	1	1	2
Flat affect	1		1
Hallucination	1	5	6
Insomnia	1		1
Listless	1		1
Nervousness	2	1	3
Nightmare	1		1
Obsessive thoughts	1		1
Panic attack	1		1
Panic reaction		1	1
Paranoia		1	1
Psychotic disorder	1	3	4
Restlessness	2		2
Sleep disorder	3		3
Substance abuse		1	1
Suicidal ideation	1	1	2
Suicide attempt		10	10
Renal and urinary disorders	7 (0,5%)		7 (0,4%)
Acute kidney injury	1		1
Dysuria	1		1
Lupus nephritis	1		1
Pollakiuria	2		2
Renal impairment	1		1

Renal tubular necrosis	1		1
Reproductive system and breast disorders	9 (0,7%)		9 (0,5%)
Breast pain	1		1
Erectile dysfunction	1		1
Galactorrhoea	1		1
Menstrual disorder	1		1
Metrorrhagia	2		2
Testicular swelling	1		1
Vaginal haemorrhage	1		1
Vulvovaginal pruritus	1		1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25 (1,8%)	22 (6,0%)	47 (2,7%)
Apnoea		7	7
Chronic obstructive pulmonary disease		1	1
Cough	3		3
Dysphonia	1		1
Dyspnoea	10	4	14
Dyspnoea exertional	1		1
Epistaxis	2		2
Hiccups		1	1
Oropharyngeal pain	2		2
Orthopnoea	1		1
Pharyngeal swelling	1		1
Pleural effusion		7	7
Respiratory depression		1	1
Respiratory failure	1		1
Sneezing		1	1
Throat irritation	1		1
Upper respiratory tract inflammation	1		1
Yawning	1		1
Skin and subcutaneous tissue disorders	287 (20,9%)	56 (15,4%)	343 (19,7%)
Acute generalised exanthematous pustulosis	1	6	7
Alopecia	28		28
Alopecia areata	1		1
Angioedema	1		1
Blister		2	2
Cutaneous lupus erythematosus	1		1
Dermatitis	3		3
Dermatitis allergic	26	1	27
Dermatitis atopic	1		1
Dermatitis bullous	2	1	3
Dermatitis contact	1		1
Dermatitis exfoliative	1		1
Dermatitis psoriasiform		1	1
Dry skin	3		3
Eczema	2		2
Erythema	5	4	9
Erythema multiforme		3	3
Erythema nodosum	1		1
Hair colour changes	2		2
Hair growth abnormal	1		1
Hair texture abnormal	2		2
Hyperhidrosis	1		1
Hyperkeratosis	1		1
Hypersensitivity vasculitis	1		1
Lichen planus	2		2
Macule	1		1
Melanosis	1		1
Nail disorder	3		3
Night sweats	1		1
Pain of skin	1		1
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1		1
Papule	1		1
Photosensitivity reaction	14	1	15
Pigmentation disorder	4		4
Pruritus	39	4	43
Psoriasis	8		8
Purpura	2		2
Rash	49	3	52
Rash erythematous	5	1	6
Rash macular		2	2
Rash maculo-papular	4		4
Rash papular	2	4	6
Rash pruritic	13		13
Rash vesicular	1		1
Rosacea	1		1
Skin atrophy	2		2
Skin burning sensation	1		1
Skin depigmentation	1		1
Skin discolouration	1		1
Skin disorder	14		14
Skin exfoliation	4	2	6

Skin fissures	1		1
Skin hyperpigmentation	6	4	10
Skin irritation	1		1
Skin lesion		1	1
Skin reaction	2		2
Skin warm	1	1	2
Stevens-Johnson syndrome		7	7
Sweat discolouration	1		1
Toxic epidermal necrolysis		3	3
Toxic skin eruption	3	1	4
Urticaria	11	3	14
Urticarial vasculitis		1	1
Social circumstances	1 (0,1%)		1 (0,1%)
Bedridden	1		1
Vascular disorders	12 (0,9%)	13 (3,6%)	25 (1,4%)
Flushing	3		3
Haematoma	3		3
Haemodynamic instability		2	2
Haemorrhage	1		1
Hot flush	1		1
Hypertension	1	1	2
Hypotension	1	8	9
Peripheral coldness	1		1
Thrombosis		1	1
Varicose vein	1		1
Vasculitis		1	1
Eind totaal	1374	364	1738

Bijlage 2 Gemelde AEs (Pt naam) uitgesplitst naar SOC voor meldingen met de behandelindicatie reumatoïde artritis / gewrichtsklachten / reuma.

SOC/Pt	Non-serious	serious	totaal
Blood and lymphatic system disorders	6 (0,7%)	2 (1,7%)	8 (0,8%)
Anaemia		1	1
Blood disorder	1		1
Leukopenia	1		1
Pancytopenia	1	1	2
Thrombocytopenia	3		3
Cardiac disorders	8 (0,9%)	12 (10,3%)	20 (2,0%)
Arrhythmia	1		1
Atrioventricular block complete		1	1
Bradycardia	1	1	2
Cardiac arrest		1	1
Cardiac disorder		1	1
Cardiomyopathy		5	5
Palpitations	5	2	7
Ventricular tachycardia	1	1	2
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0,1%)		1 (0,1%)
Anophthalmos	1		1
Ear and labyrinth disorders	17 (1,9%)	1 (0,9%)	18 (1,8%)
Deafness	1		1
Deafness unilateral	2		2
Hypoacusis	4	1	5
Sudden hearing loss	1		1
Tinnitus	8		8
Vertigo	1		1
Eye disorders	44 (5,0%)	2 (1,7%)	46 (4,6%)
Diplopia	1		1
Dry eye	3		3
Eye disorder	5		5
Eye haemorrhage	1		1
Eye pain	3		3
Eye swelling		1	1
Keratitis	1		1
Lacrimation increased	2		2
Photopsia	2		2
Retinal detachment		1	1
Retinal disorder	1		1
Vision blurred	13		13
Visual acuity reduced	1		1
Visual impairment	11		11
Gastrointestinal disorders	163 (18,6%)	9 (7,7%)	172 (17,3%) ((17,3%))
Abdominal discomfort	47		47
Abdominal distension	6		6
Abdominal pain	4	1	5
Abdominal pain upper	5		5
Anal fissure		1	1
Aphthous ulcer	1		1
Constipation	4	1	5
Diarrhoea	33	1	34
Dry mouth	1		1
Dyspepsia	5	1	6
Epigastric discomfort	1		1
Eructation	1		1
Faeces discoloured	1		1
Fatulence	4		4
Gastric haemorrhage	1		1
Gastrointestinal disorder		1	1
Haematochezia	1	1	2
Irritable bowel syndrome		1	1
Lip disorder	1		1
Nausea	33		33
Oral lichen planus	1		1
Oral mucosal blistering	2		2
Oral pain	1		1
Retching	1		1
Stomatitis	2		2
Swollen tongue		1	1
Tongue discolouration	1		1
Vomiting	6		6
General disorders and administration site conditions	285 (32,5%)	12 (10,3%)	297 (29,8%)
Atrophy		1	1
Chest discomfort	2		2
Chest pain	4		4
Chills		1	1

Condition aggravated	1		1
Crying	1		1
Death		2	2
Disease progression		1	1
Drug ineffective	231		231
Drug interaction	5	1	6
Face oedema	1		1
Fatigue	3	1	4
Feeling abnormal	1		1
Generalised oedema	1		1
Impaired healing	1		1
Influenza like illness	2		2
Malaise	13		13
Multiple organ dysfunction syndrome		1	1
Oedema mucosal	1		1
Oedema peripheral	2		2
Pain	2	1	3
Peripheral swelling	1		1
Pyrexia	3	2	5
Swelling face	1		1
Therapeutic response unexpected	7	1	8
Thirst	2		2
Hepatobiliary disorders	2 (0,2%)	2 (1,7%)	4 (0,4%)
Hepatic failure		1	1
Hepatic function abnormal	1		1
Hepatitis	1		1
Jaundice		1	1
Immune system disorders	4 (0,5%)	1 (0,9%)	5 (0,5%)
Hypersensitivity	4	1	5
Infections and infestations	10 (1,1%)	4 (3,4%)	14 (1,4%)
Fungal infection	1		1
Herpes zoster	1		1
Laryngitis	2		2
Mastitis	1		1
Necrotising fasciitis		1	1
Oral candidiasis	1		1
Pneumonia	1		1
Pustule		1	1
Rash pustular	1		1
Septic shock		1	1
Streptococcal infection		1	1
Upper respiratory tract infection	1		1
Urinary tract infection	1		1
Injury, poisoning and procedural complications	2 (0,2%)	2 (1,7%)	4 (0,4%)
Fall	1		1
Intentional overdose		1	1
Maternal exposure during pregnancy	1		1
Off label use		1	1
Investigations	12 (1,4%)	2 (1,7%)	14 (1,4%)
Blood bilirubin increased		1	1
Blood urine present	1		1
C-reactive protein increased	1		1
Hepatic enzyme abnormal	1		1
Intraocular pressure increased	1		1
Liver function test abnormal	1		1
Low density lipoprotein increased	1		1
Weight decreased	3	1	4
Weight increased	3		3
Metabolism and nutrition disorders	12 (1,4%)	2 (1,7%)	14 (1,4%)
Abnormal weight gain	1		1
Decreased appetite	10	1	11
Hyperglycaemia	1		1
Hypoglycaemia		1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	20 ((2,3%)	1 (0,9%)	21 (2,1%)
Arthralgia	1		1
Arthritis	1		1
Ligament pain	1		1
Morphoea	1		1
Muscle discomfort		1	1
Muscular weakness	5		5
Musculoskeletal pain	1		1
Musculoskeletal stiffness	1		1
Myalgia	7		7
Myositis	1		1
Tendon disorder	1		1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0,2%)		2 (0,2%)
Haemangioma	1		1
Skin cancer	1		1
Nervous system disorders	65 (7,4%)	9 (7,7%)	74 (7,4%)
Ageusia	1		1

Coordination abnormal	1		1
Disturbance in attention	1		1
Dizziness	25	1	26
Dysgeusia	5		5
Dysstasia	1		1
Head discomfort	3		3
Headache	16	1	17
Hypertonia	1		1
Incoherent		1	1
Mental impairment		1	1
Monoparesis		1	1
Nervous system disorder	1		1
Neuropathy peripheral	1		1
Optic neuritis	1		1
Paraesthesia	2		2
Parosmia	1		1
Poor quality sleep	1		1
Seizure	1	1	2
Taste disorder	2		2
Tonic convulsion		1	1
Transient ischaemic attack	1		1
Unresponsive to stimuli		1	1
White matter lesion		1	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	2 (0,2%)		2 (0,2%)
(0,2%)Normal newborn	1		1
Pregnancy on oral contraceptive	1		1
Product issues	2 (0,2%)		2 (0,2%)
Product coating issue	1		1
Product taste abnormal	1		1
Psychiatric disorders	22 (2,5%)	15 (12,8%)	37 (3,7%)
Abnormal dreams	1		1
Affect lability	1		1
Aggression	1		1
Anxiety	1		1
Confusional state	1	1	2
Delusion		2	2
Depressed mood	2		2
Depression	5	1	6
Disorientation	1		1
Dissociation	1		1
Emotional disorder		1	1
Fear		1	1
Hallucination		2	2
Insomnia	1		1
Listless	1		1
Nervousness	1	1	2
Panic attack	1		1
Panic reaction		1	1
Paranoia		1	1
Psychotic disorder	1	3	4
Restlessness	1		1
Sleep disorder	2		2
Suicide attempt		1	1
Renal and urinary disorders	2 (0,2%)		2 (0,2%)
Pollakiuria	1		1
Renal impairment	1		1
Reproductive system and breast disorders	2 (0,2%)		2 (0,2%)
Breast pain	1		1
Metrorrhagia	1		1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (1,4%)	6 (5,1%)	18 (1,8%)
Chronic obstructive pulmonary disease		1	1
Cough	2		2
Dyspnoea	4	2	6
Epistaxis	2		2
Hiccups		1	1
Oropharyngeal pain	1		1
Orthopnoea	1		1
Pharyngeal swelling	1		1
Respiratory depression		1	1
Sneezing		1	1
Upper respiratory tract inflammation	1		1
Skin and subcutaneous tissue disorders	176 (20,0%)	34 (29,1%)	210 (21,1%)
Acute generalised exanthematous pustulosis	1	4	5
Alopecia	16		16
Alopecia areata	1		1
Blister		2	2
Dermatitis	2		2
Dermatitis allergic	26	1	27
Dermatitis atopic	1		1
Dermatitis bullous	2	1	3

Dermatitis exfoliative	1		1
Dermatitis psoriasiform		1	1
Dry skin	2		2
Erythema	5	3	8
Erythema nodosum	1		1
Hair growth abnormal	1		1
Hypersensitivity vasculitis	1		1
Lichen planus	1		1
Macule	1		1
Melanosis	1		1
Nail disorder	2		2
Night sweats	1		1
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1		1
Photosensitivity reaction	9		9
Pigmentation disorder	2		2
Pruritus	22	3	25
Psoriasis	7		7
Purpura	2		2
Rash	31	2	33
Rash erythematous	3	1	4
Rash macular		1	1
Rash maculo-papular	3		3
Rash papular	1	2	3
Rash pruritic	8		8
Rosacea	1		1
Skin atrophy	1		1
Skin depigmentation	1		1
Skin discolouration	1		1
Skin disorder	3		3
Skin exfoliation	3	2	5
Skin fissures	1		1
Skin hyperpigmentation	2	1	3
Skin reaction	1		1
Skin warm		1	1
Stevens-Johnson syndrome		6	6
Toxic epidermal necrolysis		1	1
Toxic skin eruption	2	1	3
Urticaria	5		5
Urticarial vasculitis		1	1
Social circumstances	1 (0,1%)		1 (0,1%)
Bedridden	1		1
Vascular disorders	6 (0,7%)	1 (0,9%)	7 (0,7%)
Flushing	2		2
Haematoma	1		1
Haemorrhage	1		1
Hypertension	1		1
Hypotension	1	1	2
Eindtotaal	878	117	995

Bijlage 3 Gemelde AEs (Pt naam) uitgesplitst naar SOC voor meldingen met de behandelindicatie LE/SLE/DLE.

SOC/Pt	Non-serious	serious	totaal
Blood and lymphatic system disorders	3 (3,2%)	2 (6,3%)	5 (4,0%)
Haemolytic anaemia		1	1
Leukopenia	1		1
Methaemoglobinaemia		1	1
Neutropenia	1		1
Thrombocytopenia	1		1
Cardiac disorders	5 (5,3%)	1 (3,1%)	6 (4,8%)
Cardiac failure	1		1
Cardiomyopathy		1	1
Myocarditis	1		1
Palpitations	3		3
Congenital, familial and genetic disorders		2 (6,3%)	2 (1,6%)
Deafness congenital		1	1
Oesophageal atresia		1	1
Ear and labyrinth disorders	2 (2,1%)	2 (6,3%)	4 (3,2%)
Hypacusis	1	1	2
Tinnitus	1	1	2
Eye disorders	5 (5,3%)	4 (12,5%)	9 (7,1%)
Acquired pigmented retinopathy		1	1
Eye haemorrhage		1	1
Photophobia	1		1
Retinal degeneration	1		1
Retinopathy	1		1
Vision blurred	2	2	4
Gastrointestinal disorders	14 (14,9%)		14 (11,1%)
Abdominal discomfort	3		3
Abdominal pain	1		1
Abnormal faeces	1		1
Anal haemorrhage	1		1
Diarrhoea	1		1
Dysphagia	1		1
Irritable bowel syndrome	1		1
Nausea	4		4
Oesophageal spasm	1		1
General disorders and administration site conditions	16 (17,0%)	3 (9,4%)	19 (15,1%)
Chills	1		1
Condition aggravated	3		3
Drug ineffective	4	1	5
Drug interaction	1		1
Fatigue	1		1
Malaise	1		1
Oedema peripheral		2	2
Peripheral swelling	1		1
Therapeutic response decreased	1		1
Therapeutic response unexpected	3		3
Hepatobiliary disorders		1 (3,1%)	1 (0,8%)
Hepatitis		1	1
Infections and infestations	1 (1,1%)	2 (6,3%)	3 (2,4%)
Abscess		1	1
Onychomycosis	1		1
Varicella		1	1
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1,1%)	1 (3,1%)	2 (1,6%)
Exposure during pregnancy		1	1
Off label use	1		1
Investigations	4 (4,3%)	3 (9,4%)	7 (5,6%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1		1
Electrocardiogram QT prolonged		1	1
Intraocular pressure increased		1	1
Liver function test abnormal		1	1
Thyroxine free decreased	1		1
Weight decreased	1		1
Weight increased	1		1
Metabolism and nutrition disorders	2 (2,1%)		2 (1,6%)
Decreased appetite	1		1
Underweight	1		1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1,1%)	1 (3,1%)	2 (1,6%)
Arthritis		1	1
Systemic lupus erythematosus	1		1
Nervous system disorders	10 (10,6%)	1 (3,1%)	11 (8,7%)
Ageusia	1		1
Dysgeusia	2		2
Headache	4		4
Hypoesthesia	1		1

Migraine	1		1
Neuralgia	1		1
Polyneuropathy		1	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions		1 (3,1%)	1 (0,8%)
Foetal death		1	1
Product issues	2 (2,1%)		2 (1,6%)
Product coating issue	1		1
Product taste abnormal	1		1
Psychiatric disorders	3 (3,2%)	1 (3,1%)	4 (3,2%)
Anxiety	1		1
Flat affect	1		1
Hallucination		1	1
Nightmare	1		1
Renal and urinary disorders	5 (5,3%)		5 (4,0%)
Acute kidney injury	1		1
Dysuria	1		1
Lupus nephritis	1		1
Pollakiuria	1		1
Renal tubular necrosis	1		1
Reproductive system and breast disorders	2 (2,1%)		2 (1,6%)
Menstrual disorder	1		1
Metrorrhagia	1		1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (5,3%)	1 (3,1%)	6 (4,8%)
Dyspnoea	2	1	3
Oropharyngeal pain	1		1
Respiratory failure	1		1
Yawning	1		1
Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (13,8%)	6 (18,8%)	19 (15,1%)
Acute generalised exanthematous pustulosis		1	1
Alopecia	1		1
Dermatitis contact	1		1
Hair colour changes	1		1
Hair texture abnormal	2		2
Pain of skin	1		1
Papule	1		1
Pruritus		1	1
Rash	2		2
Rash papular		2	2
Rash pruritic	1		1
Skin disorder	1		1
Skin hyperpigmentation	1		1
Urticaria	1	2	3
Eind totaal	94	32	126

Bijlage 4 Gemelde AEs (Pt naam) uitgesplitst naar SOC voor meldingen met de behandelindicatie Q-koorts.

SOC/Pt	Non-serious	serious	totaal
Cardiac disorders		3 (25,0%)	3 (16,7%)
Arrhythmia		1	1
Cardiac failure		1	1
Cardiomyopathy		1	1
Gastrointestinal disorders	3 (50,0%)		3 (16,7%)
Diarrhoea	1		1
Gastrointestinal disorder	2		2
General disorders and administration site conditions		2	2
Drug interaction		2	2
Injury, poisoning and procedural complications	1 (16,7%)	2 (16,7%)	3 (16,7%)
Off label use	1	2	3
Investigations		1 (8,3%)	1 (5,6%)
Blood glucose decreased		1	1
Metabolism and nutrition disorders	1 (16,7%)		1 (5,6%)
Dehydration	1		1
Psychiatric disorders		2 (16,7%)	2 (11,1%)
Confusional state		1	1
Hallucination		1	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (16,7%)	2 (16,7%)	3 (16,7%)
Skin hyperpigmentation	1	2	3
Eindtotaal	6	12	18