

## SOMS SYSTEMISCHE BIJWERKING BIJ GEBRUIK CGRP-REMMERS

Auteurs  
**Petra Zweers** en  
**Corine Ekhart**

CGRP-remmers zijn sinds twee jaar beschikbaar voor preventie van migraineaanvallen. Momenteel is nog weinig bekend over mogelijke niet-lokale bijwerkingen. Meldingen bij Bijwerkingencentrum Lareb tonen een verscheidenheid aan gemelde klachten: naast musculoskeletale symptomen vielen Raynaudklachten en gewichtstoename op.

### CASUSSEN: FORSE TOENAME RAYNAUDKLACHTEN

Een patiënt van 31 jaar ondervindt een forse toename van haar Raynaudklachten, drie weken na de start met erenumab 140 mg per maand. Zij gebruikt daarnaast nog candesartan. De klachten blijven bestaan bij continueren van erenumab. Een andere vrouw van 48 jaar ondervindt al een jaar klachten van extreem koude handen, ontstaan een dag na de start met fremanezumab [11].

Op de Europese bijwerkingenwebsite EudraVigilance zijn nog acht andere casussen van (verergering van) Raynaud bij gebruik van erenumab en galcanezumab beschreven. Eén patiënt stopte de medicatie en herstelde van de Raynaudklachten. De klachten ontstonden, indien bekend, 1-6 maanden na start met de CGRP-remmer.

*Aanvullende monitoring nieuwe migraine-middelen van buitengewoon belang*

Ruim twee miljoen Nederlanders lijden aan migraine [1]. Als behandeling gebruiken patiënten vaak serotoninereceptor-agonisten (triptanen), maar naar schatting reageert een derde van alle patiënten niet op deze medicatie, terwijl anderen deze middelen niet mogen gebruiken vanwege cardiovasculaire contra-indicaties [2]. Bij de meerderheid is sprake van episodische migraine (EM). Deze patiënten hebben minder dan vijftien dagen per maand last van migraine. Ongeveer 10% heeft chronische migraine (CM) met vijftien migraine-dagen of meer per maand [3].

Beide groepen patiënten zijn gebaat bij preventie van migraineaanvallen. Hiervoor zijn onder meer topiramaat, valproaat, bètablokkers en candesartan effectief [4]. Candesartan geeft weinig bijwerkingen en is hierdoor sinds een aantal jaar eerste keus onder neurologen [3]. Recent is een nieuwe groep geneesmiddelen, de CGRP-remmers, voor profylaxe van episodische of chronische migraine in Nederland beschikbaar. CGRP-remmers zijn humane monoklonale antilichamen, die specifiek binden aan het neuropeptide calcitonin gene-related peptide (CGRP)

of aan de CGRP-receptor. Hiermee verhinderen ze de binding van CGRP aan deze receptor. CGRP is de meest krachtige vasodilatator in het lichaam en speelt een rol bij nociceptie en vasodilatatie bij migraine. In tegenstelling tot andere neuropeptiden, blijken de CGRP-spiegels aanzienlijk te stijgen tijdens een migraineaanval en weer normaal te worden als de hoofdpijn vermindert. Intraveneuze infusie van CGRP induceert bij patiënten migraineachtige hoofdpijn [5]. De CGRP-remmers verminderen het aantal migrainedagen per maand bij episodische en chronische migraine. Ongeveer 40% van de patiënten ervaart de helft minder migrainedagen [7]. Ze kunnen worden ingezet bij onvoldoende effectiviteit van andere profylactische therapie [6]. Toediening vindt plaats subcutaan in buik, bovenbenen of bovenarmen (tabel 1) [7,8].

### Bijwerkingen

De productinformaties (SmPC's) van CGRP-remmers tonen een beknopte lijst met bijwerkingen. Injectieplaatsreacties (pijn, erytheem, jeuk, induratie, zwelling, blauwe plek, huiduitslag) kunnen optreden, maar ook obstipatie, en diverse overgevoelighedsreacties, waaronder ana-

fyloxie, angio-oedeem, huiduitslag, zwelling, oedeem, jeuk en urticaria. Spierspasmen zijn alleen bij erenumab beschreven, duizeligheid en vertigo alleen bij galcanezumab.

Bij zowel erenumab, fremanezumab als galcanezumab kan antilichaamvorming tegen het geneesmiddel (ADA, *anti drug antibodies*) voorkomen, maar dit heeft, vooralsnog, niet geleid tot een verminderde werkzaamheid of veiligheid [5,9,10]. De CGRP-remmers staan onder aanvullende monitoring (zogenoemde *black triangle*-geneesmiddelen), waarbij het verzoek is bijwerkingen zoveel mogelijk te melden.

### Meldingen Lareb

Tussen juni 2018 en 10 augustus 2020 heeft Bijwerkingencentrum Lareb 245 meldingen ontvangen bij gebruik van CGRP-remmers. Hiervan zijn 221 afkomstig via de registratiehouders en 24 zijn direct aan Lareb gemeld. De helft van de meldingen is gedaan door patiënten, een kwart door artsen en een kwart door overige gezondheidsmedewerkers. 212 meldingen betreft vrouwelijke patiënten, 25 manlijke patiënten en van acht is het geslacht niet bekend. De leeftijd ligt tussen de 21 en 74 jaar. Negentig patiënten gebruiken erenumab, 75 fremane-

zumab en tachtig galcanezumab. In totaal zijn 549 bijwerkingen gerapporteerd: 199 bij erenumab, 195 bij fremanezumab en 155 bij galcanezumab. De meeste bijwerkingen vallen in de orgaansystemen algemene aandoeningen/toedieningsplaatsreacties (128, waarvan 41 injectieplaatsreacties), maagdarmsstelsel (99) en zenuwstelsel (87). Spieraandoeningen, huidklachten, psychiatrische klachten volgen met respectievelijk 54, 38 en 31 bijwerkingen.

### TIJDENS EEN MIGRAINE-AANVAL STIJGEN DE CGRP-SPIEGELS AANZIENLIJK

De meest gemelde bijwerking – door registratiehouders – is (verergering van) migraine; ook onvoldoende werkzaamheid van het geneesmiddel staat in de top 10 van frequent gemelde bijwerkingen (tabel 2). Duizeligheid, hoewel alleen gelabeld bij galcanezumab, is ongeveer gelijk gerapporteerd (vijf erenumab, zes fremanezumab, zes galcanezumab). Spierpain is even vaak gemeld bij erenumab als galcanezumab (beiden zevenmaal) tegenover driemaal bij fremanezumab; het gelabelde spierspasme bij

| werkzame stof (merknaam) | erenumab (Aimovig)  | eptinenumab               | fremanezumab (Ajovy)      | galcanezumab (Emgality)   |
|--------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| productie-oorsprong      | huumaan antilichaam | gehumaniseerd antilichaam | gehumaniseerd antilichaam | gehumaniseerd antilichaam |
| IgG-subtype              | IgG2                | IgG1                      | IgG2Δa/kappa-             | IgG4                      |
| toedieningsweg           | subcutaan           | intraveneus               | subcutaan                 | subcutaan                 |
| toedieningsfrequentie    | maandelijks         | per kwartaal              | maandelijks/per kwartaal  | maandelijks               |
| aangrijpingspunt         | CGRP-receptor       | CGRP-antilichaam          | CGRP-antilichaam          | CGRP-antilichaam          |
| registratie (Nederland)  | juli 2018           | verwacht 2021             | maart 2019                | november 2018             |

CGRP: *calcitonine gene related peptide*, IgG: immunoglobuline G

Tabel 1. Overzicht van monoklonale CGRP-remmers [7,8].

erenumab is driemaal gemeld bij dit geneesmiddel en bij beide overige CGRP-remmers eenmaal. Van de 24 direct bij Lareb gerapporteerde meldingen valt op dat maar één hiervan samenhangt met fremanezumab. Gewrichtspijn is de meest gemelde bijwerking (achtmaal), vaak in combinatie met spierpijn (vijfmaal). Opvallend zijn nog meldingen van gewichtstoename (viermaal), bij zowel galcanezumab als erenumab. Dit ontstond over het algemeen binnen een tot zes maanden en bedroeg meestal tussen de vijf en tien kg [11]. Daarnaast zijn gemeld: vermoeidheid (zesmaal), haaruitval (driemaal); griepverschijnselen, duizeligheid obstipatie, aura en hartkloppingen (alle tweemaal).

### Cardiale klachten

Triptanen kunnen diverse cardiale bijwerkingen geven. Het gebruik van

triptanen bij cardiovasculair belaste patiënten is omstreden. De SmPC's van diverse triptanen beschouwen deze patiëntengroep als contra-indicatie voor triptaangebruik, maar de richtlijn voor aanvalsbehandeling van migraine vermeldt hierover geen uitspraak te kunnen doen [4]. In dit kader is het de vraag of patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis CGRP-remmers kunnen gebruiken. In de registratiefase werden patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen uitgesloten van klinische onderzoeken [5,9,10].

### ELF CARDIALE BIJWERKINGEN ZIJN BIJ LAREB GEMELD VIA DE REGISTRATIEHOUDERS

Lareb ontving een melding van een neuroloog over een 60-jarige vrouw met pijn op de borst tien dagen na de tweede injectie galcanezumab. Cardiologische screening toonde geen afwijkingen aan. Daarnaast zijn elf cardiale bijwerkingen bij Lareb gemeld via de registratiehouders, waarvan acht bij gebruik van erenumab. De meldingen zijn zeer summier gedocumenteerd en bijna nooit zijn cardiovasculaire risicofactoren bekend.

Wat opviel tussen drie meldingen van myocardinfarct was dat dit ook was opgetreden bij een jonge vrouw van 33 jaar. Nog drie andere patiënten (40-50 jaar) ondervonden een onaangenaam gevoel op de borst; één van hen, met latentie van twee maanden na start met fremanezumab, had tevens hooikoorts, bij een ander met een triptaan als comeditatie kwam en ging de klacht sporadisch, gedurende enkele seconden. Bij de derde patiënt is geen aanvullende informatie beschikbaar.

Verder kreeg een patiënt van ruim 70 jaar, met een uitgebreide cardia-

le voorgeschiedenis die sinds een tijdje erenumab gebruikte, kort na inname van zolmitriptan diverse cardiale klachten met uiteindelijk een acuut coronair syndroom.

Op basis van deze meldingen is geen uitspraak te doen of CGRP-remmers veilig bij cardiaal belaste patiënten toegepast kunnen worden.

### Verklaarbaar

In de Lareb-database en in Eudra-Vigilance, de Europese databank voor geneesmiddelenbewaking, zijn meerdere meldingen van (verergering van) Raynaud bij gebruik van CGRP-remmers (zie kader).

Verscheidene publicaties beschrijven de rol van CGRP in de regulatie van de perifere circulatie en in de respons op koude stimulatie. Bij het fenomeen van Raynaud lijkt sprake te zijn van een deficiëntie in CGRP in digitale perivasculaire huidzenuwen en een verstoorde reflex-vasodilatatie. Toediening van CGRP leidde tot een toename van de doorbloeding van de handen [12,13].

Het fenomeen van Raynaud lijkt vaker voor te komen bij patiënten met migraine dan in de algemene populatie [14]. Mogelijk leidt het gebruik van CGRP-remmers bij migrainepatiënten door blokkade van vasodilatatie eerder tot het ontwikkelen van Raynaudklachten.

Ten slotte: de productinformaties van de CGRP-remmers bevatten momenteel weinig informatie over bijwerkingen. Doordat deze geneesmiddelen onder aanvullende monitoring staan, zal in de loop van de tijd meer duidelijkheid komen over mogelijke nieuwe bijwerkingen. ■

Petra Zweers is arts en Corine Ekhart apotheker, beiden zijn werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

| bijwerking                    | aantal meldingen |
|-------------------------------|------------------|
| migraine                      | 27               |
| obstipatie                    | 25               |
| hoofdpijn                     | 20               |
| misselijkheid                 | 17               |
| vermoeidheid                  | 17               |
| duizeligheid                  | 17               |
| spierpijn                     | 17               |
| jeuk                          | 15               |
| ineffectiviteit geneesmiddel  | 13               |
| roodheid op de injectieplaats | 11               |
| gewrichtspijn                 | 11               |

Tabel 2. Gemelde bijwerkingen, inclusief meldingen via registratiehouders, van CGRP-remmers bij Bijwerkingencentrum Lareb (meer dan tien keer gemeld)