

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Verergering van fenomeen van Raynaud bij gebruik van CGRP-antagonisten in de profylaxe van migraine

• Kernboodschap

- CGRP-antagonisten (anti-*calcitonin gene-related peptide* (CGRP) monoklonale antilichamen: erenumab, fremanezumab, galcanezumab) zijn recent beschikbaar gekomen voor de profylaxe van migraine in België [zie Folia augustus 2021]. Een recente cohortstudie wijst op een mogelijk verhoogde kans op ernstige microvasculaire complicaties bij patiënten met (risicofactoren van) fenomeen van Raynaud die CGRP-antagonisten gebruiken.
- Gezondheidswerkers worden aangemoedigd vermoede gevallen te melden aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (afdeling “Vigilantie”) van het FAGG, via www.eenbijwerkingmelden.be.

• Waarom is deze studie belangrijk

- De CGRP-antagonisten zijn nieuwe geneesmiddelen met nog weinig gegevens over veiligheid bij gebruik op lange termijn.
- Er is een biologische verklaring voor een mogelijk verband tussen CGRP-antagonisten en fenomeen van Raynaud: CGRP (Calcitonine gene-related-peptide) heeft krachtige vaatverwijdende effecten en deficiëntie van CGRP speelt wellicht een belangrijke rol in de pathofysiologie van het fenomeen van Raynaud en sclerodermie.
- Verergering van het fenomeen van Raynaud wordt niet vermeld als ongewenst effect in de SKP.

• Design van de studie

- Het betreft een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd in de Verenigde Staten bij 169 volwassenen die tussen mei 2018 en september 2020 behandeld werden met een CGRP-antagonist voor de profylaxe van migraine. Inclusiecriteria waren een diagnose van migraine, een diagnose van primair of secundair fenomeen van Raynaud en voormalig of huidig gebruik van CGRP-antagonisten.
- De primaire eindpunten waren microvasculaire complicaties (zoals verergering van fenomeen van Raynaud, digitale ulceratie en necrose met gangreen) ontstaan na behandeling met een CGRP-antagonist. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 46 jaar.

• Resultaten in het kort

- Negen van de 169 patiënten deden microvasculaire complicaties onder behandeling met een CGRP-antagonist.
- Vijf van de negen patiënten waren reeds voor de studie gekend met het fenomeen van Raynaud. Drie daarvan waren primair en twee waren secundair aan sclerodermie. De andere vier patiënten kregen een nieuwe diagnose.
- Twee van deze negen patiënten hadden ernstige complicaties. De eerste patiënt (gekend met sclerodermie) had verergering van teleangiëctasieën in het gelaat. De tweede patiënt (zonder voorgeschiedenis van fenomeen van Raynaud) had een digitale necrose waarvoor amputatie nodig was.

• Beperkingen van de studie

- De studiepopulatie is mogelijk te klein en de follow-up duur te kort om op betrouwbare wijze de microvasculaire complicaties te detecteren.
- Er was geen vergelijkende controlegroep. Dit maakt het moeilijk om te vergelijken hoeveel patiënten microvasculaire complicaties zouden doen als gevolg van natuurlijke progressie van het fenomeen van Raynaud. Volgens studies lijkt echter een primair fenomeen van Raynaud niet gepaard te gaan met digitale ulceraties, progressie naar sclerodermie of andere secundaire reumatische aandoeningen. Een secundair fenomeen van Raynaud kent daarentegen in 50 procent van de gevallen een progressie naar digitale ulceraties.
- Het gebruik van een database met medische gegevens als enige gegevensbron kan geleid hebben

tot een onderschatting van de complicaties.

- Het gaat over een retrospectieve cohortstudie waarbij het onmogelijk is om een causaal verband aan te tonen.

- **Conclusie**

- Het gebruik van CGRP-antagonisten (*anti-calcitonin gene-related peptide* (CGRP) monoklonale antilichamen) zou bij patiënten met (risicofactoren voor) fenomeen van Raynaud mogelijks microvasculaire complicaties kunnen veroorzaken of verergeren (verergering van de ziekteprogressie, digitale ulceraties en necrose). Er dient echter verder onderzoek te gebeuren bij een grotere studiepopulatie en met een controlegroep om de klinische relevantie van deze bevindingen en de frequentie van dit ongewenst effect te beoordelen.
- Gezien de langdurige werking van deze geneesmiddelen lijkt toediening van CGRP antagonisten bij patiënten met bekende ziekte van Raynaud best vermeden te worden tot meer gegevens bekend zijn.

Bronnen

- Rédaction Prescrire. Erénomab et autres anti-CGRP : phénomènes de Raynaud. La Revue Prescrire 2021 ; 41:827
- Breen ID, Brumfiel CM, Patel MH, et al. Evaluation of the Safety of Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists for Migraine Treatment Among Adults With Raynaud Phenomenon. JAMA Netw Open. 2021;4(4):e217934. Published 2021 Apr 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7934

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.