

Geneesmiddelengeïnduceerde perifere neuropathie

Nr 4 | 2014 (48) | Pagina 39-45 | Thema-artikel

Tags

perifere neuropathie geneesmiddelen antibiotica antidepressiva oncolytica vaccins

CME-toets.  Image not found or type unknown

Bij dit artikel horen geaccrediteerde toetsvragen (i.s.m. NTVG CME).  Image not found or type unknown

Perifere neuropathie is in de meeste gevallen het gevolg van een infectie of een aandoening, waarvan diabetes mellitus het bekendste voorbeeld is. In sommige gevallen kan ook een geneesmiddel perifere neuropathie veroorzaken. In dit artikel wordt een overzicht van deze middelen gegeven ([Gebu 2014; 48: 39-45](#)).

- [Inleiding](#)
- [Definitie, oorzaken, klinisch beeld, symptomen en](#)
- [Begrippenlijst](#)
- [Typen bijwerkingen, oorzakelijk verband en categor](#)
- [Oncolytica](#)
- [Antibacteriële middelen](#)
- [Cardiovasculaire geneesmiddelen](#)
- [Middelen bij inflammatoire aandoeningen en analget](#)
- [Psychofarmaca en anti-epileptica](#)
- [Vaccins](#)
- [Overige middelen](#)
- [Maatregelen](#)
- [Plaatsbepaling](#)
- [Literatuurreferenties](#)

Inleiding

Een perifere neuropathie is een aandoening van de perifere zenuwen die kan leiden tot motorische symptomen, zoals krampen, of sensibele, zoals tintelingen of anesthesie in de extremiteiten of delen daarvan en in ernstiger gevallen tot beperkingen bij alledaagse activiteiten of zelfs verlamming. Oorzaken zijn bijvoorbeeld een infectie, een ontsteking of een endocriene aandoening. Ook geneesmiddelen kunnen een perifere neuropathie veroorzaken. Allereerst komen in dit artikel aan bod de definitie, de oorzaken, en het klinische beeld, de symptomen en het beloop van perifere neuropathie. Daarna zullen de geneesmiddelen worden besproken waarvan in de wetenschappelijke literatuur aanwijzingen zijn gevonden dat ze een perifere

neuropathie kunnen veroorzaken. Vervolgens worden de maatregelen besproken. Afgesloten wordt met een plaatsbepaling.

Definitie, oorzaken, klinisch beeld, symptomen en beloop

Definitie. Een perifere neuropathie is een aandoening van de perifere zenuwen. Onderscheid wordt gemaakt tussen een mononeuropathie, waarbij één zenuw is beschadigd (bv. door trauma), en een polyneuropathie, een symmetrische gegeneraliseerde aandoening van de perifere zenuwen. Bij een polyneuropathie kunnen de sensibele, de motorische, de autonome of gemengde perifere zenuwen zijn aangedaan. De term 'perifeer' geeft aan dat het centrale zenuwstelsel, waaronder de hersenen en het ruggenmerg, buiten de definitie valt.[1 2](#)

Oorzaken. Eén van de belangrijkste oorzaken van perifere neuropathie is diabetes mellitus. Schade aan zenuwcellen wordt daarbij veroorzaakt door een hoge bloedglucoseconcentratie. Mogelijk leidt dit tot micro-angiopathie en een verminderde bloedtoevoer van de zenuwen. Een andere hypothese is dat een hoge glucoseconcentratie in de zenuwcel kan leiden tot schade aan het axon (ofwel zenuwceluitloper) en demyelinisatie.[1-3](#) De pijnklachten van diabetische neuropathie beginnen gewoonlijk in de voeten en kunnen later ontstaan in de handen ([Gebu 2007; 41: 83-92](#)).

Een perifere neuropathie kan ook het gevolg zijn van een infectie, zoals herpes zoster (postherpetische neuralgie), de ziekte van Lyme (neuroborreliose) of een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (HIV). De neuropathie kan ook een metabole oorzaak hebben, zoals een vitaminedeficiëntie, bijvoorbeeld een tekort aan *thiamine* (vitamine B1), *pyridoxine* (vitamine B6) of *cyanocobalamine* (vitamine B12). Verder komen perifere neuropathieën ook voor bij immunologische stoornissen (bv. het syndroom van Guillain-Barré), bij verschillende soorten tumoren (paraneoplastische neuropathie bij lymfomen en myelomen), kunnen ze het gevolg zijn van een erfelijke aandoening, of kunnen ze ontstaan als zenuwen worden afgeklemd (drukneuropathie), na een trauma, na langdurig alcoholgebruik of na intoxicaties met chemicaliën en zware metalen. Ook geneesmiddelen kunnen perifere neuropathieën veroorzaken.[1 2](#)

Klinisch beeld, symptomen en beloop. Het klinische beeld van een perifere neuropathie hangt af van het soort zenuw dat is aangedaan en het gebied dat door deze zenuw wordt geïnnerveerd ([Gebu 2007; 41: 83-92](#)). In het begin zijn de klachten intermitterend. Patiënten kunnen zich presenteren met uitvalssymptomen (ofwel negatieve symptomen), zoals krachtsverlies, gevoelsverlies of verlies van motorische functies, of symptomen door een verhoogde prikkelbaarheid van de zenuwen of door een tekort aan sensibele prikkels (positieve symptomen), zoals tintelingen, krampen, fasciculaties, pijn en bewegingsonrust.[1 2](#)

Begrippenlijst. | [Terug naar boven](#) |

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Deze criteria worden met name gebruikt in onderzoeken met oncolytica om de bijwerkingen in te delen op basis van de ernst. Onderscheiden worden graad 1 (lichte bijwerking) tot en met 5 (overlijden door bijwerking).[4](#)

Demyelinisatie. Proces waarbij de myelineschede, het omhulsel van het axon, verdwijnt met als gevolg een vertraging van de prikkelgeleiding en klachten, zoals gevoelsstoornissen of kracht verlies.

Dyesthesie. Een veranderde waarneming van een prikkel, meestal een onaangename pijnlijke sensatie bij aanraking van een huidgebied.

Fasciculatie. Een spontane niet-ritmische samentrekking van spiervezels in rust.

Number Needed to Harm (NNH). Het NNH geeft het aantal patiënten weer dat men moet behandelen ten opzichte van de therapie waarmee men vergelijkt om bij één extra patiënt een ongunstige uitkomst te verkrijgen.

Paresthesie. Tintelende en kriebelende sensaties, al dan niet bij uitwendige prikkeling ten gevolge van een stoornis van de sensibele. Een paresthesie kan ook gepaard gaan met pijngewaarwordingen.

Pruritus. Jeuk.

Syndroom van Guillain-Barré. Een syndroom gekenmerkt door een immuungemedieerde ontsteking van perifere zenuwen met

klachten, zoals paresthesieën in de handen en voeten, verlies van reflexen en spierverlammingen.

In de praktijk wordt gezien dat sensibele symptomen vaak vooraf gaan aan motorische symptomen. Patiënten kunnen aanvankelijk last hebben van dysesthesieën en paresthesieën als de kleine zenuwvezels zijn aangedaan, namelijk een onplezierig tintelend gevoel, een 'spelden en naalden'-gevoel, een brandend of prikkend gevoel, of pruritus. De klachten ontstaan meestal in de tenen en voeten, en ontwikkelen zich proximaal. Als de grote zenuwvezels zijn aangedaan, kunnen sensibele klachten ontstaan, zoals gevoelloosheid van de ledematen, maar ook combinaties van sensibele en motorische klachten (bv. afnemende reflexen). Er kunnen tevens autonome verschijnselen voorkomen, zoals hypothermie, stoornissen van de zweet-, traan- en speekselsecretie, orthostatische hypotensie, een verstoorde maagontleding en obstipatie, visusstoornissen en erectiestoornissen. In ernstige gevallen kan een perifere neuropathie leiden tot beperkingen van de alledaagse activiteiten of zelfs verlamming.[1](#) [2](#)

Typen bijwerkingen, oorzakelijk verband en categorieën van wetenschappelijk bewijs. | [Terug naar boven](#) |

Typen bijwerkingen. Er worden twee typen bijwerkingen onderscheiden, namelijk de type I- (ook wel type A genoemd) en type II-bijwerkingen (ook wel type B genoemd). Type I-bijwerkingen zijn reacties die op grond van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel zijn te verklaren. Ze zijn vaak dosisafhankelijk. Type II-bijwerkingen zijn ongewone (en onvoorspelbare) reacties die niet aan de hand van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel kunnen worden verklaard ([Gebu 2001; 35: 133-137](#)).

Oorzakelijk verband. Het oorzakelijke verband is van belang om vast te stellen of een reactie daadwerkelijk door een geneesmiddel is veroorzaakt. Hierover kan onzekerheid bestaan bij casuïstische mededelingen of bij meldingen bij bijwerkingencentra. Het verband kan aannemelijk worden gemaakt als kan worden getoond dat de bijwerking verdwijnt als het geneesmiddel wordt gestaakt (dechallenge) en terugkomt als opnieuw met het geneesmiddel wordt begonnen (rechallenge). De Naranjo-score, een lijst van beoordelingscriteria waarmee de waarschijnlijkheid van een bijwerking kan worden vastgesteld, kan hierbij behulpzaam zijn ([Gebu 2011; 45: 132](#)).

Categorieën van wetenschappelijk bewijs. In [Gebu 2012; 46: 25-29](#) werden de categorieën van wetenschappelijk bewijs ten aanzien van bijwerkingen uiteengezet. De hoogste bewijscategorie (A) wordt vertegenwoordigd door het gerandomiseerde onderzoek (of meta-analysen daarvan). Een voorwaarde is wel dat dat gerandomiseerde onderzoek voldoende statistische zeggingskracht heeft om verschillen in bijwerkingen te kunnen tonen. Observationeel onderzoek, bijvoorbeeld patiëntcontrole- en cohortonderzoek, is vaak geschikter om (zeldzame) bijwerkingen op te sporen (categorie B). De resultaten uit observationeel onderzoek kunnen echter zijn vertekend door het ontbreken van randomisatie. De andere categorieën zijn: uitgebreide meldingen bij bijwerkingenbureaus (C), gegevens uit de registratietekst (D), casuïstische mededelingen en meldingen bij nationale bijwerkingenbureaus (E). Patiëntenseries kunnen worden ingedeeld tussen categorie B en E. Categorie F, bestaande uit de mening van deskundigen of gegevens ontleend aan leerboeken of overzichtsartikelen zonder duidelijke bronvermelding, blijft buiten beschouwing.

Oncolytica

Diverse oncolytics kunnen perifere neuropathie veroorzaken.[5](#) [6](#) Hier zullen de middelen worden besproken waarvan in de wetenschappelijke literatuur het beste bewijs is voor deze bijwerking.

Platinaverbindingen. Platinaverbindingen (*carboplatine*, *cisplatin* en *oxaliplatin*) zijn middelen die een cytotoxische werking hebben door kruis- en dwarsverbindingen binnen en tussen het DNA te maken waardoor de synthese van het DNA wordt verstoord.[7](#) [8](#) Ze kunnen op deze manier ook zenuwcellen beschadigen (type I/A-bijwerking).[6](#) Platinaverbindingen zijn geregistreerd voor de behandeling van verschillende soorten kanker, zoals gemetastaseerd testis- en blaascarcinoom en

colorectaal carcinoom.[9-11](#)

In [Gebu 1990; 24; 19-22](#) is aangegeven dat sensibele neuropathie een kenmerkende bijwerking is van cisplatine, met name in de onderste extremiteiten. In series van patiënten met verschillende soorten kanker zijn nadien aanwijzingen gevonden dat deze bijwerking dosisafhankelijk en reversibel is (categorie B-E).[12-15](#) Ook van oxaliplatine werd ten tijde van de registratie aangegeven dat een cumulatieve, dosislimiterende en reversibele neurotoxiciteit de frequentst voorkomende bijwerking was ([Gebu 2000; 34: 51](#)).

Inmiddels is bewijs uit de hoogste categorie beschikbaar. In twee meta-analysen werden de werkzaamheid en bijwerkingen van chemotherapie met en zonder platinaverbindingen bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom vergeleken.[16 17](#) In de eerste meta-analyse uit 2005 met 37 fase II- en III-onderzoeken (7.633 pat., 25 ond. met cisplatine, 10 met carboplatine, 2 met beide middelen) werd geen verschil gevonden in neurotoxiciteit tussen chemotherapie met of zonder platinaverbinding. De auteurs vermeldden geen details over het aantal onderzoeken en patiënten in deze analyse (categorie A).[16](#) De resultaten van een andere meta-analyse uit 2007 tonen op basis van tien onderzoeken (aantal pat. niet vermeld) dat neurotoxiciteit significant vaker voorkomt als een platinaverbinding (relatief risico RR 1,99 [95%BI=1,07-3,71]) of cisplatine (RR 2,09 [1,22-3,57]) maar niet als carboplatine onderdeel is van de behandeling (categorie A).[17](#) Voor beide meta-analysen geldt dat de ingesloten onderzoeken niet primair waren opgezet om verschillen in bijwerkingen te onderzoeken. In een recent gepubliceerde meta-analyse die in de Cochrane-bibliotheek verscheen, zijn de werkzaamheid en bijwerkingen van cisplatine en carboplatine bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom vergeleken.[18](#) Op basis van gegevens van vijf gerandomiseerde onderzoeken met in totaal 1.489 patiënten werd gevonden dat het risico op neurotoxiciteit (graad 3 en 4 volgens de indeling van Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), zie begrippenlijst) significant hoger was bij het gebruik van carboplatine dan bij cisplatine (RR 1,55 [1,06-2,27]) (categorie A).[18](#) De auteurs geven aan dat slechts in één van de vijf onderzoeken neurotoxiciteit vaker voorkwam in de carboplatinegroep en dat dit mogelijk is toe te wijzen aan het gebruik van een hogere dosering *paclitaxel* in de carboplatinegroep dan in de controlegroep (225 vs. 135 mg/m²). Aangezien *paclitaxel* ook perifere neuropathie kan veroorzaken (zie hieronder), heeft dit het resultaat van de meta-analyse mogelijk vertekend.[18](#)

In een meta-analyse van twee fase II-onderzoeken en één fase III-onderzoek met 1.294 patiënten met vergevorderde of gemetastaseerde maag- en slokdarmkanker werden onder meer de bijwerkingen van cisplatine en oxaliplatine vergeleken.[19](#) Het risico op neurotoxiciteit was significant hoger bij het gebruik van oxaliplatine dan bij cisplatine (odds ratio OR 8,29 [6,31-10,89]) (categorie A).[19](#)

Taxanen. Taxanen (*cabazitaxel*, *docetaxel* en *paclitaxel*) zijn oncolytica die behoren tot de groep van antimetabole stoffen. Deze middelen worden toegepast bij verschillende vormen van kanker, zoals gemetastaseerd ovarium-, mamma- en prostaatkarcinoom.[20-22](#) Ze hebben een cytotoxische werking door de celdeling (mitose) te remmen via beïnvloeding van de microtubuli.[7 8](#) een effect dat ze ook op zenuwcellen kunnen hebben (type I/A-bijwerking).[6](#)

In series van patiënten met verschillende soorten kanker kwamen aanwijzingen dat *paclitaxel* een dosisafhankelijke sensibele perifere neuropathie kan veroorzaken (categorie B-E).[23-25](#) Deze dosis-effectrelatie werd ook gevonden in een gerandomiseerd onderzoek met 474 vrouwen met gemetastaseerd mamma-carcinoom (categorie A).[26](#) Ook in onderzoeken met *docetaxel* waarin primair de werkzaamheid bij patiënten met gemetastaseerd prostaatkarcinoom is onderzocht, werden in vergelijking met controlebehandelingen significant vaker sensibele neuropathie of neurologische bijwerkingen gemeld (categorie A) ([Gebu 2014; 48: 15-21](#)). Van het laatst beschikbaar gekomen taxaan *cabazitaxel* is de werkzaamheid bij patiënten met een castratieresistent gemetastaseerd prostaatkarcinoom in één gerandomiseerd fase III-onderzoek onderzocht.[27](#) De resultaten toonden dat *cabazitaxel/prednison* in vergelijking met *mitoxantron* vaker perifere neuropathie veroorzaakte (52/371 (14%) vs. 12/371 (3%)) (categorie A).[27](#)

In een meta-analyse uit 2012 werden de verschillen in bijwerkingen tussen chemotherapie met een antracyclinederivaat met en zonder een taxaan vergeleken bij patiënten met mamma-carcinoom.[28](#) Neurotoxiciteit (graad 3-5) was één van de secundaire eindpunten. Er werden 13 onderzoeken (7 met *paclitaxel*, 6 met *docetaxel*) ingesloten. Motorische en sensibele perifere neuropathie kwam significant vaker voor bij patiënten met chemotherapie met een taxaan (620/11.408 (5,4%) vs. 38/9.309 (0,4%), Number Needed to Harm (NNH) 20) (categorie A).[28](#)

Vinca-alkaloïden. Vinca-alkaloïden zijn middelen die zich binden aan intracellulaire tubuline-eiwitten, waardoor de vorming van microtubuli en van de mitosespoel bij de celdeling wordt geremd.[7 8](#) Dit mechanisme is tevens de oorzaak van neurotoxiciteit (type I/A-bijwerking).[6](#) Van de vinca-alkaloïden is *vincristine* het frequentst in verband gebracht met perifere neuropathie. Dit middel is onder meer geregistreerd voor de behandeling van acute lymfatische leukemie en solide tumoren, zoals (gemetastaseerd) mamma-carcinoom en kleincellig longcarcinoom.[29](#)

In een aantal patiëntenseries werden aanwijzingen gevonden dat *vincristine* een dosisafhankelijke perifere neuropathie kan

veroorzaken. Behalve sensomotorische neuropathie kan het middel ook autonome perifere neuropathie veroorzaken (bv. orthostatische hypotensie). De bijwerking is voor het grootste deel reversibel maar kan in sommige gevallen ook verergeren als het gebruik al is gestaakt (categorie B-E).[30-32](#)

Overige oncolytica. Bortezomib. *Bortezomib* is een proteasoomremmer. Proteasomen hebben een belangrijke rol bij het tot stand komen van de ombouw van bepaalde eiwitten, waarbij de homeostase in de cellen gehandhaafd blijft. Door remming van proteasomen wordt apoptose geïnduceerd (*Gebu 2004; 38: 95-96*).[7](#) Het middel kan mogelijk op deze manier de zenuwcel beschadigen (type I/A-bijwerking).[6](#) Bortezomib is onder meer geregistreerd voor de behandeling van multipel myeloom (*Gebu 2008; 42: 84-85*).[33](#) een aandoening waarbij perifere neuropathie als complicatie kan voorkomen (zie paragraaf Oorzaken). Uit fase II-onderzoeken kwamen al aanwijzingen dat bortezomib met name sensibele neuropathie veroorzaakt met paresthesieën en een doof gevoel in de onderste ledematen (*Gebu 2004; 38: 95-96*). In een open fase III-onderzoek werd nadien gevonden dat perifere neuropathie significant vaker voorkwam in de bortezomib- dan in de *dexamethason*groep (120/331 (36%) vs. 29/332 (9%)) (categorie A).[34](#)

Er is inmiddels een aantal meta-analysen gepubliceerd waarin de bijwerkingen van bortezomib zijn onderzocht bij patiënten met niet eerder behandeld multipel myeloom.[35-38](#) In de eerste meta-analyse werden vijf gerandomiseerde onderzoeken ingesloten met in totaal 1.477 patiënten.[35](#) 728 patiënten werden behandeld met bortezomib en *lenalidomide* of *thalidomide* (in Nederland alleen met een artsenverklaring verkrijgbaar) en 726 met bortezomib, of lenalidomide of thalidomide. Het aantal patiënten met perifere neuropathie verschilde niet-significant tussen beide groepen.[35](#) In de andere meta-analysen, waarin voor een deel dezelfde gerandomiseerde onderzoeken waren ingesloten, werd wel een statistisch significant verschil gevonden.[36-38](#) In één meta-analyse (3 ond., 1419 pat.) werd gevonden dat ernstige (graad 3 en 4) neuropathie voorkwam bij respectievelijk 84 van de 715 (11,7%) en 11 van de 704 (1,6%) patiënten, een significant verschil.[36](#) In een andere meta-analyse (3 ond. 1.572 pat.) kwam perifere sensibele of motorische neuropathie ongeacht de ernst voor bij respectievelijk 34 en 17% van de patiënten die met en zonder bortezomib waren behandeld.[37](#) In de laatste en meest recent gepubliceerde meta-analyse (4 ond., 2.169 pat.) kwam perifere neuropathie (graad ≥3) significant vaker voor als bortezomib onderdeel uitmaakte van de behandeling (OR 3,03 [1,97-4,32]) (categorie A).[38](#)

In de gerandomiseerde onderzoeken in de hierboven beschreven meta-analysen werd bortezomib intraveneus toegediend. Thans is één niet-geblinderd fase III-onderzoek gepubliceerd waarin 222 patiënten met multipel myeloom werden gerandomiseerd (verhouding 2:1) naar de subcutane of intraveneuze toedieningsvorm.[39](#) Patiënten met perifere neuropathie van graad 2 of hoger werden van deelname uitgesloten. Perifere neuropathie kwam voor bij 56 van de 147 patiënten (38%) die bortezomib subcutaan kregen en bij 33 van de 74 patiënten (53%) die dit middel intraveneus kregen, een significant verschil (categorie A).[39](#)

Eribuline. *Eribuline* is een middel dat soortgelijke farmacologische eigenschappen heeft als de taxanen, namelijk een cytotoxische werking door de mitose te remmen (type I/A-bijwerking).[7](#) Het middel is geregistreerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom bij patiënten die eerder zijn behandeld met een antracyclinederivaat of een taxaan.[40](#) Er is thans één gerandomiseerd open fase III-onderzoek met dit middel gepubliceerd.[41](#) Daarin werd eribuline vergeleken met een behandeling naar keuze van de arts (bv. taxanen (15%)) bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom. Patiënten met perifere neuropathie (graad >2) waren van deelname uitgesloten. Perifere neuropathie kwam significant vaker voor bij het gebruik van eribuline (174/503 (35%)) dan bij de controlebehandeling (40/247 (16%)).[41](#)

Thalidomide en lenalidomide. Thalidomide heeft onder meer een immunosuppressieve en immunomodulerende werking.[7](#) Er zijn aanwijzingen dat het middel schade aan zenuwcellen kan veroorzaken (type I/A-bijwerking).[6](#) Thalidomide is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom.[42](#) Het is tevens een lepramiddel.[7](#) In fase II-onderzoeken werd de incidentie bij patiënten met multipel myeloom die met thalidomide werden behandeld, geschat op negen tot 44%.[43](#) In 2012 werd een meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd waarin onder meer de bijwerkingen van een behandeling met thalidomide werden vergeleken met een behandeling zonder thalidomide of geen behandeling.[44](#) De risicoverschillen van vier gerandomiseerde onderzoeken (1.636 pat.) werden gepoold ofwel statistisch samengevat, waarbij een risicoverschil groter dan 0 duidt op een verhoogd risico in de thalidomidegroep. Het risicoverschil voor perifere neuropathie was 0,072 (0,049-0,095), hetgeen aangaf dat het risico groter was bij het gebruik van thalidomide (categorie A).[44](#)

In een observationeel onderzoek werden 411 patiënten met een nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom geselecteerd uit hetzelfde ziekenhuis en behandeld met thalidomide (183 pat.) of lenalidomide (228 pat.), beide in combinatie met dexamethason.[45](#) In de analyse werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, of patiënten een beenmergtransplantatie hadden ondergaan, en de dosering dexamethason. Perifere neuropathie kwam significant vaker voor bij gebruikers van thalidomide dan bij lenalidomide (10,4 vs. 0,9%) (categorie B).[45](#)

Antibiotica. Verschillende antibiotica worden in verband gebracht met perifere neuropathie. *Nitrofurantoïne* kan een ernstige en soms irreversibele perifere neuropathie veroorzaken, met name bij langdurig gebruik ([Gebu 2004; 38: 14-15](#)). Bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn tot op heden 81 meldingen van paresthesie en negen van perifere neuropathie verzameld bij het gebruik van nitrofurantoïne (categorie C).[46](#) Nitrofurantoïne is gecontraïndiceerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml>[7 47](#) In het bijwerkingengegevensbestand van Lareb is paresthesie meer dan tien maal of vaker gemeld bij *ciprofloxacin* (10 maal) en *doxycycline* (14 maal). Van doxycycline zijn bij de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) meer dan 200 meldingen gedaan (categorie C)[48](#) In het gegevensbestand van de Amerikaanse registratieautoriteit Food and Drug Administration (FDA) 'Adverse Event Reporting System' (FAERS), waar zorgverleners en patiënten bijwerkingen kunnen melden, zijn onderzoekers nagegaan hoe vaak perifere neuropathie en het syndroom van Guillain-Barré zijn gemeld bij het gebruik van chinolonen in de periode 1997 tot 2012.[49](#) In totaal waren er 539 meldingen van perifere neuropathie bij het gebruik van een chinolon, waarvan 9% een melding van het syndroom van Guillain-Barré betrof (categorie C).[46](#) Hoe antibiotica perifere neuropathie kunnen veroorzaken, is niet bekend (type II/B-bijwerking).

Antimalariamiddelen. *Mefloquine* kan worden gebruikt bij de profylaxe of de behandeling van malaria.[7](#) In het bijwerkingengegevensbestand van Lareb zijn tot op heden 23 meldingen van paresthesie en twee van perifere neuropathie gedaan (categorie C).[46](#) In de wetenschappelijke literatuur zijn verder alleen casuïstische mededelingen gepubliceerd. Het mechanisme waarmee mefloquine perifere neuropathie kan veroorzaken, is niet opgehelderd (type II/B-bijwerking).

Antimycotica. *Itraconazol* is een triazool derivaat dat wordt toegepast bij verschillende schimmelinfecties.[7](#) Thans zijn bij Lareb 35 meldingen van paresthesie en tien van perifere neuropathie bekend, die al kunnen ontstaan bij kortdurend gebruik (categorie C).[46 50](#) Bij de WHO zijn meer dan 100 meldingen gedaan. Het mechanisme van de bijwerking is niet bekend (type II/B-bijwerking).[50](#) Van de andere triazoolderivaten is deze bijwerking amper of niet gemeld bij Lareb.[46](#)

Antiprotozoïca. *Metronidazol* behoort tot de groep van antiprotozoïca en wordt onder meer toegepast bij de behandeling van amoebiasis, giardiasis en trichomoniasis.[7](#) Thans zijn bij Lareb 15 meldingen van paresthesie gedaan (categorie C).[46](#) Het onderliggende mechanisme is niet bekend (type II/B-bijwerking).

Antiretrovirale middelen. Perifere neuropathie is de meest voorkomende neurologische complicatie bij patiënten met een infectie met HIV, door de aandoening zelf of door het gebruik van antiretrovirale middelen ([Gebu 2010; 44: 13-21](#)).[51](#) Met name de nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NRTI's, bv. *didanosine*) worden met deze bijwerking in verband gebracht. Onderzoekers wilden nagaan met welke frequentie er sprake was van perifere neuropathie tijdens een behandeling met didanosine.[52](#) Daartoe verzamelden zij vier gerandomiseerde fase II- en III-onderzoeken waarin dit middel werd vergeleken met zidovudine. Perifere neuropathie kwam voor bij zes tot 15% van de behandelgroepen, maar in geen enkel geval was het verschil statistisch significant (categorie A).[52](#) Van de andere middelen uit deze groep is alleen bewijs beschikbaar uit de lagere categorieën. Het onderliggende mechanisme is niet bekend (type II/B-bijwerking).

Tuberculosemiddelen. *Isoniazide* is geregistreerd voor de behandeling van tuberculose in combinatie met andere tuberculosemiddelen en wordt daarvoor tevens als profylaxe toegepast.[7](#) Het middel kan een pyridoxinedeficiëntie veroorzaken of verergeren, leidend tot perifere neuropathie (type I/A-bijwerking).[53](#) In de praktijk wordt geadviseerd om bij risicopatiënten, zoals patiënten met een verminderde nierfunctie, met een infectie met HIV of ouderen, pyridoxine als profylaxe toe te dienen.[7](#) In literatuuroverzichten wordt op basis van gegevens uit casuïstische mededelingen (categorie E) en kleine patiëntenseries (categorie B-E) aangegeven dat isoniazide met name paresthesieën veroorzaakt die binnen een aantal weken na het staken van het gebruik kunnen verdwijnen. De incidentie varieert van twee tot 44% (categorie B-E).[53](#) De bijwerking is dosisafhankelijk.[51 53](#)

Cardiovasculaire geneesmiddelen

Antihypertensiva. In het bijwerkingengegevensbestand van Lareb is van een aantal antihypertensiva uit verschillende groepen frequent (?10 maal) gemeld dat zij paresthesie kunnen veroorzaken, namelijk van de calciumantagonisten *amlodipine* (17 maal) en *nifedipine* (20 maal), de ACE-remmers *captopril* (10 maal), *enalapril* (16 maal) en *lisinopril* (12 maal), de angiotensine II-antagonist *losartan* (12 maal), het diureticum *hydrochloorthiazide* (10 maal), en β -blokkers waarvan het frequentst *metoprolol* (39 maal) (categorie C).⁴⁶ Het mechanisme dat deze bijwerking veroorzaakt, is niet bekend (type II/B-bijwerking).

Statinen. Statinen worden onder meer toegepast bij de preventie van cardiovasculaire incidenten bij patiënten met diabetes mellitus.⁷ Tot juli 2006 werd paresthesie bij Lareb bijna 50 maal gemeld bij het gebruik van een statine. 60% van de patiënten staakte het gebruik. Twee patiënten verlaagden de dosis en waren herstellende.⁵⁴ Thans zijn bij Lareb meer meldingen van paresthesie bekend, namelijk 44 bij *atorvastatine*, 15 bij *pravastatine* en *rosuvastatine*, en 51 bij *simvastatine*. Perifere neuropathie werd tien maal gemeld bij atorvastatine, drie maal bij pravastatine en vier maal bij simvastatine (categorie C).⁴⁶ Deze bijwerking komt met name voor na langdurig gebruik (gem. 23,4 mnd.) (categorie C).⁵⁵ In een cohortonderzoek gingen onderzoekers na wat de relatie was tussen het gebruik van een statine en perifere neuropathie.⁵⁶ Zij corrigeerden in de analyse onder meer voor diabetes mellitus, het gebruik van vitamine B12, alcoholgebruik en hypertensie. De resultaten toonden dat de prevalentie van perifere neuropathie significant hoger was bij patiënten die een statine gebruikten dan bij niet-gebruikers (23,5 vs. 13,5%) (categorie B).⁵⁶ Het onderliggende mechanisme is niet bekend (type II/B-bijwerking).

Overige middelen. *Metformine* kan vitamine B12-deficiëntie veroorzaken bij patiënten met diabetes mellitus.⁵⁷ Dit kan in theorie leiden tot perifere neuropathie (type I/A-bijwerking). Bij Lareb zijn zes meldingen gedaan van paresthesie bij het gebruik van metformine (categorie C).⁴⁶ Diabetes mellitus is de belangrijkste oorzaak voor het ontstaan van perifere neuropathie (zie ook paragraaf Oorzaken). Van *carbasaalcalcium* zijn 11 meldingen bekend bij Lareb (categorie C).⁴⁶ het onderliggende mechanisme is niet bekend (type II/B-bijwerking).

Middelen bij inflammatoire aandoeningen en analgetica

Tumornecrosefactor- β -remmers. Tumornecrosefactor (TNF)- β -remmers worden toegepast bij verschillende inflammatoire aandoeningen, zoals reumatoïde artritis.^{7 8} In het gegevensbestand FAERS hebben onderzoekers van 2000 tot en met 2009 gezocht naar neurologische bijwerkingen door TNF- β -remmers.⁵⁸ Perifere neuropathie was de frequentst gemelde bijwerking, namelijk 104 maal bij *etanercept*, 75 maal bij *infliximab* en 58 maal bij *adalimumab* (categorie C).⁵⁸ Bij Lareb zijn tot op heden tien meldingen van paresthesie gedaan bij adalimumab, 13 bij etanercept en drie bij infliximab (categorie C).⁴⁶ Het mechanisme van de bijwerking is niet bekend (type II/B-bijwerking).

Overige middelen. Langdurig gebruik van *colchicine* bij de behandeling van jicht brengt volgens de productinformatie een risico op perifere neuropathie met zich mee. Het herstel treedt langzaam in nadat het colchicinegebruik is gestaakt (categorie D) (*Gebu 2010; 44: 109-115*).^{59 60} Van diclofenac zijn bij Lareb 27 meldingen gedaan van paresthesie (categorie C).⁴⁶ Onbekend is hoe deze middelen perifere neuropathie kunnen veroorzaken (type II/B-bijwerking).

Psychofarmaca en anti-epileptica

Antidepressiva. Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) zijn middelen die onder meer worden toegepast bij de behandeling van depressie en angststoornissen.⁷ Bij Lareb zijn meldingen gedaan van paresthesie bij het gebruik van *fluvoxamine* (10 maal) en *paroxetine* (56 maal). Andere antidepressiva waarbij deze bijwerking is gemeld, zijn *bupropion* (14 maal), *duloxetine* (11 maal), *mirtazapine* (24 maal, waarvan 10 met paresthesie in de mond, het gehemelte of van de tong bij het gebruik van de zuigtablet⁶¹) en *venlafaxine* (55 maal) (categorie C).⁴⁶ Duloxetine is overigens ook geregistreerd voor de behandeling van diabetische perifere neuropathie.⁷ Bij bijna 40% van de patiënten werd het gebruik gestaakt. Op het moment van melden was de paresthesie bij ongeveer een derde van deze patiënten hersteld, bij ongeveer 10% was de bijwerking niet hersteld, en bij de overige patiënten was de afloop onbekend. Een derde van de patiënten staakte het gebruik niet en continueerde de behandeling. Van deze patiënten herstelde ongeveer 10%, 25% herstelde niet.⁵⁴ De manier waarop antidepressiva deze bijwerking kunnen veroorzaken, is niet bekend (type II/B-bijwerking).⁶²

Overige middelen. In het gegevensbestand van Lareb zijn voorts frequent (?10 maal) meldingen van paresthesie gedaan bij *methylfenidaat* (10 maal), *quetiapine* (12 maal) en *topiramaat* (29 maal) (categorie C).⁴⁶ maar onbekend is hoe deze bijwerking ontstaat (type II/B-bijwerking).

Vaccins

In casuïstische mededelingen is het syndroom van Guillain-Barré gemeld bij sommige *influenzavaccins*, maar een causaal verband is moeilijk aannemelijk te maken (*Gebu 2011; 45: 109-117*). In *Gebu 2013; 47: 1-10* werd een Canadees cohortonderzoek besproken.⁶³ De resultaten toonden dat binnen een periode van zes maanden na de vaccinatie er 83 nieuwe gevallen van het syndroom van Guillain-Barré waren, waarvan 25 patiënten een pandemisch influenzavaccin hadden gekregen maximaal acht weken hieraan voorafgaand. Er konden twee per miljoen gevallen van dit syndroom worden toegewezen aan vaccinatie. Gedurende vier weken na de vaccinatie was het risico licht maar statistisch significant verhoogd (RR 3,02 [1,64-5,56]) (categorie B).⁶³ Bij Lareb is paresthesie 18 maal gemeld bij gezuiverd antigeen (influenza), 106 maal bij het pandemische influenzavaccin (categorie C).⁴⁶

In *Gebu 2009; 43: 69-76* werd aangegeven dat er geen verhoogd risico op het syndroom van Guillain-Barré is bij patiënten die zijn gevaccineerd tegen het humaan papillomavirus (HPV) vergeleken met de algemene populatie. In het Amerikaanse gegevensbestand 'Vaccine Adverse Event Reporting System' werden tussen 2006 en 2009 69 gevallen van het syndroom van Guillain-Barré gemeld, voor het grootste deel binnen zes weken na de vaccinatie (categorie C).⁶⁴ In een Amerikaans cohortonderzoek kon echter geen associatie aannemelijk worden gemaakt tussen HPV-vaccinatie en deze bijwerking.⁶⁵ Er werden gegevens verzameld van meisjes en vrouwen (9-26 jr.) die tussen 2006 en 2009 werden gevaccineerd tegen HPV. Meer dan 600.000 vaccins werden in deze periode toegediend. Er werd één geval van het syndroom van Guillain-Barré vastgesteld. Het risico was statistisch niet-significant.⁶⁵

Er zijn voorts tien meldingen van deze bijwerking gedaan bij het gebruik van het *hepatitis B-vaccin* (categorie C).⁴⁶ Het mechanisme waarmee vaccins mogelijk perifere neuropathie kunnen veroorzaken, is niet bekend (type II/B-bijwerking).

Overige middelen

Van de protonpompremmer *omeprazol* zijn bij Lareb 32 meldingen bekend van paresthesie.[46](#) Dit middel kan bij langdurig gebruik vitamine B12-deficiëntie veroorzaken ([Gebu 2012; 46: 119](#)) (type I/A-bijwerking).

Maatregelen

Er dient rekening te worden gehouden met het risico op een perifere neuropathie door het gebruik van een geneesmiddel, met name bij patiënten met andere risicofactoren hierop, zoals diabetes mellitus of alcoholgebruik, of als het aannemelijk is dat er sprake is van een vitamine B-deficiëntie (bv. personen met insufficiënte voeding of een resorptiestoornis in de darm¹). Ook als middelen worden gecombineerd die beide perifere neuropathie kunnen veroorzaken, is het risico in theorie verhoogd. In het geval van een verminderde nierfunctie kan het noodzakelijk zijn om de dosering aan te passen om het risico op een verhoogde plasmaconcentratie en dus een bijwerking te voorkomen (bv. nitrofurantoïne). Het verdient daarom aanbeveling gegevens hierover vast te leggen in het huisarts- en apotheekinformatiesysteem, zodat hierop kan worden bewaakt. Patiënten moeten over het mogelijke risico op perifere neuropathie van deze middelen worden geïnformeerd, zodat zij de symptomen kunnen herkennen. Dit geldt voornamelijk voor de middelen waarvan het bewijs afkomstig is uit de hogere categorieën van wetenschappelijk bewijs, zoals een aantal oncolytica, maar waarvan de frequentie meestal niet goed bekend is.

Bij patiënten die zich presenteren met een perifere neuropathie moet worden gevraagd naar het geneesmiddelengebruik. Omvast te stellen dat het om een bijwerking gaat, is de tijdsrelatie van belang (zie kader over het oorzakelijk verband). Ook andere mogelijke oorzaken moeten worden nagegaan. Als een geneesmiddelengerelateerde oorzaak wordt vermoed, zijn er verschillende maatregelen die kunnen worden genomen, zoals het heroverwegen van het gebruik, het verlagen van de dosis of het staken van het gebruik van het geneesmiddel. Wanneer het noodzakelijk wordt geacht om een medicamenteuze behandeling te continueren, kan worden overwogen om het geneesmiddel te vervangen door een ander middel met dezelfde werkzaamheid maar zonder deze bijwerking of met een kleiner risico hierop.

Plaatsbepaling | [Terug naar boven](#) |

Een perifere neuropathie is een aandoening van de perifere zenuwen die sensibele en motorische klachten kan veroorzaken. In ernstige gevallen kan dit zelfs leiden tot verlamming. Een perifere neuropathie is vaak het gevolg van aandoeningen, zoals diabetes mellitus of multipel myeloom, infecties (bv. herpes zoster, HIV), maar kan ook worden veroorzaakt door metabole oorzaken (bv. vitamine B6-deficiëntie).

Veel verschillende geneesmiddelen, zoals een aantal antibiotica, antidepressiva of vaccins, worden in verband gebracht met de bijwerking perifere neuropathie. Gegevens hierover, onder meer over een mogelijke dosis-effectrelatie of reversibiliteit, zijn meestal afkomstig uit de lagere categorieën van wetenschappelijk bewijs, zoals patiëntenseries of meldingen bij bijwerkingencentra. Van deze middelen is vaak niet bekend welk onderliggend mechanisme de bijwerking kan veroorzaken. Ook is een causaal verband niet bewezen. Soms kan de neuropathie samenhangen met zowel de aandoening als de therapie. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de behandeling van een infectie met HIV met antiretrovirale middelen, of de behandeling van hypercholesterolemie met een statine bij patiënten met diabetes mellitus. Als er gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar zijn, dan zijn deze primair niet opgezet om verschillen in bijwerkingen te toetsen. Al deze onduidelijkheden bemoeilijken het geven van een praktisch advies.

Voor een aantal oncolytica, zoals de platinaverbindingen en de taxanen, geldt dat er bewijs is uit meta-analysen van gerandomiseerd onderzoek, de hoogste categorie van wetenschappelijk bewijs, dat ze neuropathieën kunnen veroorzaken. Ook bij deze middelen is de vraag in hoeverre er sprake is van paraneoplastische verschijnselen en tumordoorgroei in de zenuwen die kunnen hebben bijgedragen aan de neuropathie.

Als een patiënt zich presenteert met een perifere neuropathie moet ook een geneesmiddel als oorzaak worden overwogen. In het

geval dat het aannemelijk is gemaakt dat het om een bijwerking gaat, kan worden overwogen de dosis te verlagen of het middel te staken. Artsen en apothekers dienen deze bijwerking dan te melden bij bijwerkingencentra.

Trefwoorden: perifere neuropathie, geneesmiddelen, antibiotica, antidepressiva, oncolytica, vaccins

image not found or type unknown



Literatuurreferenties | [Terug naar boven](#) |

1. Chaudhry V. Peripheral neuropathy. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. (red.). Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 2008: 2651-2667.
2. Kuks JBM, Snoek JW (red.). Klinische neurologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2012.
3. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11: 521-534.
4. [Common Terminology Criteria for Adverse Events \(CTCAE\) version 3.0](#) [PDF]. National Cancer Institute.
5. Aronson JK (red.). Meyler's side effects of drugs used in cancer and immunology. Amsterdam: Elsevier, 2009.
6. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 419-437.
7. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2014.
8. Sitsen JMA, Cohen AF, Franson KL, Smits P, Struijker Boudier HAJ, Bortel LM van (red.). Farmacologie. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2009.
9. Productinformatie carboplatine (merkloos), via: cbg-meb.nl, Geneesmiddeleninformatiebank.
10. Productinformatie cisplatine (merkloos), via: cbg-meb.nl, Geneesmiddeleninformatiebank.
11. Productinformatie oxaliplatine (Oxalisin®), via: cbg-meb.nl, Geneesmiddeleninformatiebank.
12. LoMonaco M, Milone M, Batocchi AP, Padua L, Restuccia D, Tonali P. Cisplatin neuropathy: clinical course and neurophysiological findings. *J Neurol* 1992; 239: 199-204.
13. Cavaletti G, Marzorati L, Bogliun G, Colombo N, Marzola M, Pittelli MR, et al. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity is dependent on total-dose intensity and single-dose intensity. *Cancer* 1992; 69: 203-207.
14. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, Rørth M, Krarup C. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. *Brain* 2007; 130: 1076-1088.
15. Schlippe M von, Fowler CJ, Harland SJ. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumour: time course and prognosis. *Br J Cancer*. 2001; 85: 823-826.
16. D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2926-2936.
17. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008; 59: 1-11.
18. Castria TB de, Silva EM da, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD009256.
19. Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, Aliberti C, Fiorentini G. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2011; 14: 50-55.
20. Productinformatie cabazitaxel (Jevtana®), via: ema.europa.eu, human medicines, EPAR's.
21. Productinformatie docetaxel (Taxotere®), via: ema.europa.eu, human medicines, EPAR's.
22. Productinformatie paclitaxel (Paclitaxin®), via: cbg-meb.nl, Geneesmiddeleninformatiebank.
23. Lipton RB, Apfel SC, Dutcher JP, Rosenberg R, Kaplan J, Berger A, et al. Taxol produces a predominantly sensory neuropathy. *Neurology* 1989; 39: 368-373.
24. Forsyth PA, Balmaceda C, Peterson K, Seidman AD, Brasher P, DeAngelis LM. Prospective study of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with quantitative sensory testing. *J Neurooncol* 1997; 35: 47-53.
25. Postma TJ, Vermorken JB, Liefting AJ, Pinedo HM, Heimans JJ. Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol* 1995; 6: 489-494.
26. Winer EP, Berry DA, Woolf S, Duggan D, Kornblith A, Harris LN, et al. Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breastcancer: cancer and leukemia group B trial 9342. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2061-2068.
27. Bono JS de, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for

- metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-1154.
28. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Lonati V, Barni S. Mortality, leukemic risk, and cardiovascular toxicity of adjuvant anthracycline and taxane chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 335-346.
 29. Productinformatie vincristine (merkloos), via: cbg-meb.nl, Geneesmiddeleninformatiebank.
 30. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkuppe GJ, Heimans JJ. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol* 1993; 15: 23-27.
 31. Haim N, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Yarnitsky D, Simri W, Robinson E. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas. *Cancer* 1994; 73: 2515-2519.
 32. Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 2005; 64: 1076-1077.
 33. Productinformatie bortezomib (Velcade®), via: ema.europa.eu, human medicines, EPAR's.
 34. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-2498.
 35. Wang A, Duan Q, Liu X, Ding K, Han Y, Zhu W, et al. (Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs. (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2012; 91: 1779-1784.
 36. Zeng Z, Lin J, Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2013; 92: 935-943.
 37. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3279-3287.
 38. Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer* 2013; 119: 4119-4128.
 39. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 431-440.
 40. Productinformatie eribuline (Halaven®), via: ema.europa.eu, human medicines, EPAR's.
 41. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914-923.
 42. Productinformatie thalidomide (merkloos), via: ema.europa.eu, human medicines, EPAR's.
 43. Prince HM, Schenkel B, Mileskin L. An analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 46-55.
 44. Kagoya Y, Nannya Y, Kurokawa M. Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: meta-analysis. *Leuk Res* 2012; 36: 1016-1021.
 45. Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, Buadi F, Gertz MA, Kumar S, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood* 2010; 115: 1343-1350.
 46. Bijwerkingendatabank [internet]. Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Via: lareb.nl.
 47. Commentaren Medicatiebewaking 2012/2013. Houten: Health Base, 2013.
 48. [Doxycycline and paresthesia](#). Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.
 49. Ayad K. Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis. *Ann Epidem* 2014; 24: 279-285.
 50. [Itraconazole and paresthesias](#). Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.
 51. Watt JJ van der, Harrison TB, Benatar M, Heckmann JM. Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV/AIDS era: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 722-728.
 52. Kelleher T, Cross A, Dunkle L. Relation of peripheral neuropathy to HIV treatment in four randomized clinical trials including didanosine. *Clin Ther* 1999; 21: 1182-1192.
 53. Kass JS, Shandera WX. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs* 2010; 24: 655-667.
 54. [Sensorische stoornissen: paresthesie en neuropathie](#) [PDF]. Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.
 55. Langen JJ de, Puijtenbroek EP van. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands

Pharmacovigilance Centre. Neth J Med 2006; 64: 334-338.

56. Tierney EF, Thurman DJ, Beckles GL, Cadwell BL. Association of statin use with peripheral neuropathy in the U.S. population 40 years of age or older. J Diabetes. 2013; 5: 207-215.

57. Jager J de, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, Kolk J van der, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12-deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ 2010; 340: c2181

58. Deepak P, Stobaugh DJ, Sherid M, Sifuentes H, Ehrenpreis ED. Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 388-396.

59. Productinformatie colchicine (merkloos). Via: cbg-meb.nl, geneesmiddeleninformatiebank.

60. Aronson JK (red.). Meyler's side effects of analgesics and anti-inflammatory drugs. Amsterdam: Elsevier, 2009.

61. [Mirtazapine SolTab and mouth paraesthesia/anaesthesia](#). Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

62. [Serotonin Re-uptake Inhibitors \(SRI's\) and shock-like paraesthesias](#). Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

63. Wals P de, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher RM, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. JAMA 2012; 308: 175-181.

64. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, et al. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. Vaccine 2011; 29: 886-889.

65. Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine 2011; 29: 8279-8284.

Gerelateerde artikelen

- [Placebo's en placebo-effecten](#)
22-12-2016 | Mw L. Bogaard en mw J. Zaal
- [Welke prijs betalen we voor nieuwe geneesmiddelen?](#)
07-01-2016
- [Geneesmiddelenrelateerde cariës en erosie*](#)
30-07-2015
- [Geneesmiddelengeïnduceerde depressie en suïcidaliteit*](#)
30-06-2015
- [Geneesmiddelengeïnduceerde draaiduizeligheid](#)
04-06-2015
- [Geneesmiddelengeïnduceerde cornea-afwijkingen](#)
08-01-2015 | Dit artikel is onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie tot stand gekomen.
- [Geneesmiddeleninteracties en de rol van P-glycoproteïne](#)
27-11-2014
- [De behandeling van angststoornissen bij volwassenen](#)
13-11-2014
- [Behandeling van acne vulgaris](#)
16-10-2014 | mw drs D.E. Kraag
- [De behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij volwassenen](#)
11-09-2014
- [Geneesmiddelen en QT-intervalverlenging*](#)
27-03-2014 | *
- [Geneesmiddelen bij aandoeningen in de tandheelkunde](#)

26-10-2012 | prof. dr A.J. Vissink

- [Geneesmiddelengeïnduceerde fotodermatosen](#)
01-04-2010
- [Antidepressiva tijdens zwangerschap en borstvoeding](#)
01-06-2007 | dr D. Bijl, mw drs M.M. Verduijn
- [Ouderen en geneesmiddelen: duizeligheid en vallen](#)
01-09-2003 | mw drs J.O. Daal, dr J.J. van Lieshout
- [Antidepressiva bij depressie: een kritische beschouwing](#)
01-05-2002 | prof. dr W.M.A. Verhoeven, drs D. Bijl
- [Het prikkelbaredarmsyndroom: is er een plaats voor medicamenteuze therapie?](#)
01-02-2002 | mw dr H.E. van der Horst
- [Geneesmiddelen bij aandoeningen van mond, gebit en kaak](#)
01-11-2001 | dr A. Vissink, dr F.K.L. Spijkervet, dr B. Stegenga
- [Volksgezondheidsrisico's door antibioticumgebruik in de veehouderij](#)
01-08-2001 | dr A.E. van den Bogaard
- [Preventie bacteriële endocarditis](#)
08-11-1986
- [Het innemen van geneesmiddelen in relatie tot de maaltijd / Invloed van alcohol op de werking van geneesmiddelen](#)
07-06-1986
- [Antibiotica - toepassing met beleid](#)
13-04-1985
- [Invloed van geneesmiddelen op de seksualiteit](#)
30-03-1985
- [Recente antidepressiva](#)
22-09-1984
- [Medicamenteuze behandeling van acne vulgaris](#)
18-11-1982
- [Farmacotherapie van diepe mycosen](#)
03-06-1982
- [Cefalosporinen, een herwaardering](#)
08-04-1981
- [De behandeling van acute gastro-enteritis bij kinderen](#)
11-04-1980
- [Geneesmiddelgebruik en leverafwijkingen](#)
09-06-1978
- [Influenzavirusvaccins van 1977](#)
02-09-1977
- [Beter dan krabben? / Tweemaal geneesmiddelen-icterus](#)
12-07-1974
- [Bijwerkingen en kinderen / '3 dd'](#)
14-06-1974

- [Alcohol bij geneesmiddelen - geneesmiddelen bij alcohol / Nogmaals: corticosteroïden ter inhalatie](#)
05-04-1974
- [Geneesmiddelen laat in de zwangerschap](#)
21-12-1973
- [Oestrogenen rond de menopauze](#)
30-11-1973
- [Keuze van antibiotica bij stafylo- en streptokokkeninfecties](#)
24-08-1973
- [Geneesmiddelen, chromosomen, nageslacht](#)
01-06-1973
- [Overzicht tuberculostatica](#)
17-11-1972
- [Oogdruppels \(2\) / Clomipramine](#)
30-06-1972
- [Antidepressiva \(2\)](#)
08-10-1971
- [Antidepressiva \(1\)](#)
24-09-1971
- [In kort bestek de macrolides / Uitsluitend op recept](#)
10-04-1970
- [In kort bestek de penicillines en cefalosporines](#)
27-03-1970
- [Rifamycine](#)
17-01-1969
- [Ampicilline](#)
12-04-1968