

Antidepressivum kan ernstige hepatotoxiciteit geven

Alert op leverschade bij

De bij Lareb gemelde bijwerkingen van het antidepressivum agomelatine komen grotendeels overeen met de bijwerkingen zoals beschreven in de productinformatie. Bijzondere aandacht verdienen de ernstige bijwerkingen die dit middel kan hebben op de lever.

Tekst | Leàn Rolfes en dr. Eugène van Puijenbroek

In Nederland leidt naar schatting ongeveer 6% van de bevolking van 18 tot 65 jaar aan een stemmingsstoornis waarvan depressie de meest voorkomende is [1]. Sinds 2009 is agomelatine (Valdoxan, Thymanax, 25-50 mg) in Nederland geregistreerd voor de behandeling van depressieve episoden bij volwassenen [2,3].

Agomelatine heeft in vergelijking met de reeds bestaande antidepressiva een nieuw werkingsmechanisme. Het is een synthetisch analoog van het hormoon melatonine dat een rol speelt in de regulatie van het circadiane ritme. Bij patiënten met depressie zijn verstoringen in dit ritme waargenomen [4].

Agomelatine heeft een stimulerende werking op de melatonine-MT₁- en -MT₂-receptoren en een inhiberende werking op de serotonine 5HT_{2c}-receptoren. Stimulatie van MT₁- en MT₂-receptoren zorgt voor normalisatie van een verstoord circadiaan ritme. Antagonisme van 5HT_{2c}-receptoren is geassocieerd met een antidepressief en anxiolytisch effect. Verder zorgt dit voor een verhoging van de *slow-wave* slaap, welke verminderd kan zijn bij depressie.

Agomelatine heeft geen direct effect op de opname van serotonine, noradrenaline of dopamine. Door antagonisme van de 5HT_{2c}-receptoren kan dit middel secundair wel de noradrenaline- en dopamineconcentratie in de frontale cortex verhogen. Dit draagt mogelijk bij aan het antidepressieve effect [2,5].

Een aantal studies onderzocht de kortetermijneffecten van agomelatine. De meest voorkomende bijwerkingen waren: hoofd-

pijn, misselijkheid, duizeligheid, droge mond, diarree, slapeloosheid, vermoeidheid, maagklachten en angst. Deze bijwerkingen kwamen bij agomelatine niet significant vaker voor dan bij placebo. Bijwerkingen die wel significant vaker voorkwamen bij het gebruik van agomelatine waren: duizeligheid, paresthesie en wazig zicht. Bijwerkingen kwamen iets vaker voor bij 50 mg

Agomelatine moet worden gestopt wanneer de transaminasen-serumspiegel driemaal zo hoog is als normaal

agomelatine in vergelijking met 25 mg. Dit artikel beschrijft de bijwerkingen van agomelatine die zijn gemeld bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Ernstige bijwerkingen

Lareb ontving tot februari 2013 ruim negentig meldingen van bijwerkingen bij gebruik van agomelatine. Daarvan viel 35% in de categorie 'ernstig'. Volgens internationale criteria zijn bijwerkingen 'ernstig' als ze hebben geleid tot ziekenhuisopname of verlenging hiervan, aangeboren afwijkingen, arbeidsongeschiktheid of invaliditeit, een levensbedreigende situatie of overlijden [6].

Lareb ontving meldingen van diverse soorten bijwerkingen, bijvoorbeeld maag-darm-

klachten, leveraandoeningen, klachten gerelateerd aan het zenuwstelsel en psychische klachten. Voorbeelden van psychische klachten zijn zelfdodingsgedachten (negen keer gemeld) en slapeloosheid (zeven keer gemeld). De bij Lareb gemelde psychische klachten traden over het algemeen binnen één tot twee weken op na start van agomelatine. Bij bijna 75% van de patiënten werd gemeld dat de klachten herstelden na staken van agomelatine. De overige 25% van de patiënten herstelde niet of hierover is geen informatie voorhanden.

Terugkeer van de klachten na staken van



j slikken agomelatine

het verdachte geneesmiddel is een sterke indicatie voor een oorzakelijk verband met de klacht. Bij een aantal van de gemelde psychische klachten is een rol van de onderliggende ziekte niet uitgesloten. Dat maakt antononen van een oorzakelijk verband met het geneesmiddel lastig [2,3].

Lever

Bijwerkingen op de lever verdienen bijzondere aandacht. Sinds de registratie van agomelatine in februari 2009 heeft de fabrikant meerdere meldingen ontvangen van ernstige gevallen van hepatotoxiciteit bij gebruik van agomelatine, waaronder zes meldingen van leverfalen. Daarom heeft de fabrikant deze bijwerkingen recent in een *Direct Healthcare Professional Communications*-brief onder de aandacht gebracht [7]. Om leverschade te voorkomen is controle van de leverfunctie belangrijk.

De behandeling met agomelatine dient te worden gestopt wanneer de transaminasenserumspiegel driemaal zo hoog is als normaal of wanneer er klachten zijn die wijzen

Vijf meldingen over tinnitus na gebruik agomelatine

Lareb ontving vier meldingen van tinnitus en één van verergering van tinnitus na gebruik van agomelatine. De klachten traden één dag tot één week na de start van agomelatine op. Bij één patiënt is het gebruik van agomelatine gestaakt, bij twee patiënten is de dosis verlaagd en bij twee patiënten is geen actie ondernomen. Op het moment van melden, waren de klachten bij geen enkele patiënt hersteld.

Tinnitus wordt niet beschreven in de productinformatie van agomelatine. Ook in de literatuur komt deze klacht niet aan de orde [2,3,8]. Een causaal verband tussen tinnitus en agomelatine kon tot op heden niet worden aangetoond.

op een mogelijke leverbeschadiging.

Lareb ontving tot op heden elf meldingen van levertoxiciteit variërend van lichte tot ernstige afwijkingen in de leverenzymwaarden. Eén van de meldingen betrof een 52-jarige vrouw met sterk verhoogde leverenzymwaarden, vermoeidheid en pruritus na

Eén melding betrof een 52-jarige vrouw met sterk verhoogde leverenzymwaarden, vermoeidheid en pruritus

gebruik van agomelatine en irbesartan. Op het moment van het optreden van de klachten gebruikte de patiënt ongeveer elf weken agomelatine en ongeveer negen dagen irbesartan. De patiënt herstelde na staken van agomelatine en irbesartan. Co-medicatie was levonorgestrel/ethinylestradiol, levothyroxine, hydrochloorthiazide, metoprolol en zopiclon.

Naast de in de bijsluiter vermelde bijwer-

kingen ontving Lareb ook meldingen van bijwerkingen die niet staan beschreven in de productinformatie van agomelatine, waaronder: acuut nierfalen, vochtretentie, hoesten en tinnitus. Van de meeste van deze bijwerkingen ontving Lareb slechts één melding, een causaal verband kon tot op heden niet worden aangetoond. Tinnitus vormt hierop een uitzondering, dit is reeds vijf keer gemeld. Voor een uitgebreidere beschrijving van deze meldingen, zie het kader.

Betrekkelijk nieuw

Agomelatine is een betrekkelijk nieuw geneesmiddel dat kan worden ingezet voor de behandeling van depressie. De bij Lareb gemelde bijwerkingen komen grotendeels overeen met de bijwerkingen zoals beschreven in de productinformatie.

Bij nieuwe geneesmiddelen kan het zo zijn dat het bijwerkingenprofiel nog niet volledig bekend is. Lareb is daarom erg geïnteresseerd in mogelijke bijwerkingen van agomelatine. Om deze reden is agomelatine opgenomen in het programma *Lareb Intensive Monitoring* (LIM).

Leàn Rolfes is apotheker bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb in 's-Hertogenbosch. Dr. Eugène van Puijenbroek, arts en klinisch farmacoloog, werkt eveneens bij Lareb. Correspondentie: l.rolfes@lareb.nl.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.



Agomelatine (Valdoxan, Thymanax, 25-50 mg) is sinds 2009 in Nederland geregistreerd voor de behandeling van depressieve episoden bij volwassenen. Het middel is een synthetisch analoog van het hormoon melatonine.

LITERATUUR

1. Nationaal Kompas Volksgezondheid: Hoe vaak komt depressie voor en hoeveel mensen sterven er aan? Schoemaker C, Poos MJJC, Spijker J, et al. 2012.
2. Officiële productinformatie Valdoxan European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema>, geraadpleegd 29 januari 2013.
3. Officiële productinformatie Thymanax. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema>, geraadpleegd 29 januari 2013.
4. Boyce P, Barriball E. Circadian rhythms and depression. *Aust Fam Physician* 2010;39(5):307-10.
5. Howland RH. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression. *Drug Saf* 2011;34(9):709-31.
6. CIOMS Working Groups IV. Benefit-risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. Geneva: CIOMS Working Group IV, 1998.
7. Nieuwe informatie betreffende het risico op hepatotoxiciteit met agomelatine (valdoxan). *Servier Nederland Farma B.V.* 2012 Oct 22.
8. PubMed, www.pubmed.com, geraadpleegd 10 januari 2013.