

Misselijkheid en jeuk vaakst gemeld bij gebruik vortioxetine

Het antidepressivum vortioxetine staat op dit moment nog onder aanvullende monitoring (zwarte driehoek). Dit betekent dat het bijwerkingenprofiel nog niet geheel is opgehelderd. Bijwerkingencentrum Lareb roept daarom op alert te zijn en (vermoedens van) bijwerkingen, inclusief interacties, onmiddellijk te melden.

Auteurs **Corine Ekhart** en **Florence van Hunsel**

Vortioxetine (Brintellix) is een betrekkelijk nieuw geneesmiddel dat sinds 2013 in de handel is [1]. Het aantal gebruikers is nog betrekkelijk laag: in 2014 waren het er dertig, in 2015 1912 [2]. Vortioxetine is een niet-tricyclisch antidepressivum en is ingedeeld in de groep 'overige antidepressiva', bedoeld voor de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen.

Het werkingsmechanisme is gerelateerd aan de directe modulatie van de serotonerge receptor en remming van de serotoninetransporter (5-HT-transporter). Vortioxetine is een agonist voor de 5-HT_{1A}-receptor, een partiële agonist voor de 5-HT_{1B}-receptor en een antagonist voor de 5-HT_{1D}-, 5-HT₃- en 5-HT₇-receptoren. Daarnaast is het ook een 5-HT-transporterremmer. Dit leidt tot modulatie van neurotransmissie in verschillende systemen, waaronder voornamelijk de serotonine-, maar waarschijnlijk ook de norepinefrine-, dopamine-, histamine-, acetylcholine-, GABA- en glutamaatsystemen [3].

Bekende bijwerkingen

Volgens de productinformatie is misselijkheid de meest voorkomende bijwerking van vortioxetine. Dit komt zeer vaak voor ($\geq 1/10$). Vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$) worden gemeld: abnormale dromen, duizeligheid, diarree, constipatie, braken en (gegeneraliseerde) pruritus. Soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$) komen overmatig blozen en nachtzweeten voor. En als laatste hyponatriëmie, waarvan de frequentie niet

bekend is. Deze bijwerkingen zijn in het algemeen mild tot matig en van voorbijgaande aard [3].

In de rubriek 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' worden convulsies, serotoninesyndroom, manie/hypomanie, hemorragie, hyponatriëmie en zelfmoord(gedachten) genoemd [3].

Serotonine speelt een grote rol in de motorische en sensorische regulatie van het maagdarmkanaal. Geneesmiddelen die op serotoninereceptoren aangrijpen of die serotoninespiegels beïnvloeden, kunnen de maagdarmpiliteit beïnvloeden [4]. Misselijkheid is een bekend effect van middelen die de serotoninetransporter remmen en van selectieve 5-HT_{1A}-agonisten [5]. Serotonerge geneesmiddelen die aangrijpen op centrale 5-HT₃-receptoren leiden tot misselijkheid en braken [4].

Ondanks het feit dat vortioxetine de serotoninetransporter remt en een 5-HT_{1A}-receptoragonist is, wat voor misselijkheid zorgt, zou het 5-HT₃-receptorantagonisme van vortioxetine dit deels moeten tegengaan en juist voor minder misselijkheid zorgen [5,6]. Echter, misselijkheid kwam als vaakst voorkomende bijwerking uit studies. Deze misselijkheid liet een dosisafhankelijk effect zien en de meeste patiënten hadden er last van gedurende de eerste weken van de behandeling. De misselijkheid was veelal van voorbijgaande aard met een mediane duur van tien tot zestien dagen bij gebruik van doseringen van 5 tot 20 mg/dag [5].

Hyponatriëmie

Het mechanisme van SSRI-geïnduceerde hyponatriëmie is niet geheel opgehelderd maar kan komen doordat SSRI's de afgifte van antidiuretisch hormoon (ADH) verhogen of doordat de gevoeligheid voor ADH toeneemt wat resulteert in een klinisch beeld gelijk aan het syndroom van

**VORTIOXETINE IS EEN BETREK-
KELIJK NIEUW GENEESMIDDEL
MET NOG WEINIG GEBRUIKERS**

Veel klachten op psychisch vlak

Gemelde bijwerkingen bij vortioxetine in de Lareb databank ($n \geq 3$):

- **psychisch:** abnormale dromen (3), agressie (3), agitatie (3), angst (3), depressie (3), slapeloosheid (3), suïcidale ideeën (7), zelfmoord(poging) (4);
- **maagdarmstelsel:** diarree (4), misselijkheid (8);
- **huid en onderhuid:** hyperhidrose (3), nachtzweeten (3), pruritus (8);
- **zenuwstelsel:** duizeligheid (3), hoofdpijn (3);
- **algemene aandoeningen en injectieplaatsreacties:** geneesmiddelinteractie (3), heet gevoel (3);
- **onderzoek:** toegenomen gewicht (3).

de inadequate secretie van ADH (SIADH) [4]. Vooral bij risicopatiënten, zoals ouderen, patiënten met levercirrose of patiënten met comediatie die hyponatriëmie kan veroorzaken, moet men hierop alert zijn. In de literatuur vonden we tot nu toe een enkele casusbeschrijving van door vortioxetine geïnduceerde hyponatriëmie [7].

Potentiële bijwerkingen

Naast de bekende bijwerkingen die in de productinformatie worden genoemd, zijn er ook nog onbekende bijwerkingen die in theorie op grond van het werkingsmechanisme kunnen ontstaan. Hieronder wordt een aantal beschreven waarvoor alertheid nodig is.

Behandeling met antidepressiva die de serotoninespiegels in de hersenen verhogen, is in verband gebracht met het optreden van convulsies. In dierstudies zijn bij gebruik van hele hoge doses vortioxetine convulsies gezien, echter bij mensen is dit nog niet gemeld [8].

Het serotoninesyndroom is een geneesmiddelgerelateerd syndroom dat geassocieerd is met behandeling met geneesmiddelen die de serotoninespiegels in de hersenen verhogen. Het risico hierop is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een serotonerg effect (inclusief triptanen), geneesmiddelen die het serotoninemetabolisme remmen (MAO-remmers), antipsychotica en andere dopamineantagonisten. Het syndroom uit zich in neurotoxiciteit, psychiatrische symptomen en ontregeling van de lichaamstemperatuur. Ook bij gebruik van vortioxetine zou dit kunnen optreden [3;9].

Alle serotonerge antidepressiva zijn geassocieerd met een verhoogd bloedingsrisico. Dit komt door een verminderde serotonineheropname door de trombocyten, wat kan leiden tot een verminderde trombocytenaggregatie en een verhoogde bloedingsneiging [4]. Tijdens registratiestudies liet vortioxetine echter geen relevante invloed op de bloedplaatjes zien. Daarom heeft de Werkgroep Farmacotherapie

en Geneesmiddelinformatie besloten vortioxetine niet te koppelen aan de interactie van NSAID's met serotonerge middelen [10]. Dierstudies met hoge doses vortioxetine lieten zien dat twee metabolieten van vortioxetine kristallen vormden in de lever en nieren. Het is onduidelijk of dit ook bij mensen zal optreden, aangezien de concentratie van deze metabolieten bij mensen veel lager is [8].

Meldingen bij Lareb

Het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb ontving tot augustus 2017 56 meldingen over vortioxetine, waarin 144 bijwerkingen werden genoemd. De meest gemelde bijwerkingen waren misselijkheid en jeuk. Daarnaast werden diverse bijwerkingen van psychische aard gemeld. Het vaakst ging het om suïcidale ideeën, maar er waren ook meldingen van zelfmoord(poging).

De meldingen die Lareb heeft ontvangen komen grotendeels overeen met wat in de productinformatie staat. Echter, bij nieuwe geneesmiddelen zoals vortioxetine is het belangrijk alert te zijn op bijwerkingen, omdat het bijwerkingenprofiel bij grote groepen gebruikers nog niet helemaal is opgehelderd. Daarom is het belangrijk om (vermoedens van) bijwerkingen, inclusief interacties, bij gebruik van vortioxetine te melden bij Lareb. ■

Corine Ekhart en Florence van Hunsel (beiden apotheker) zijn werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb in Den Bosch.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

Ook 'gunstige' bijwerkingen

In de literatuur worden ook gunstige bijwerkingen van vortioxetine beschreven. Zo zou het middel positieve effecten op de cognitie hebben. Zowel direct, vanwege het 5-HT₃- en 5-HT₇-antagonisme, als ook indirect, via modulatie van de glutamaattransmissie [6,11]. Deze effecten zijn ook in diverse studies aangetoond [11].

Het optreden van slaapproblemen was gering; mogelijk spelen het 5-HT₃- en 5-HT₇-antagonisme hierin een rol [5]. En ook het optreden van seksuele disfunctie, een typische bijwerking veroorzaakt door verhoogde 5-HT-spiegel, was laag in diverse studies. Dit komt waarschijnlijk door het 5-HT_{1A}-receptoragonisme-activiteit van vortioxetine [5,6].

Het middel liet geen noemenswaardige onttrekkingsverschijnselen zien, waarschijnlijk door de relatief lange halfwaardetijd van 57 uur [5].

Echter, er is meer praktijkervaring nodig om dit te bevestigen.