

Pro-actieve bewaking van geneesmiddelveiligheid

Anticiperen op bijwerkingen aripiprazol

Op farmacologische gronden moet het mogelijk zijn bijwerkingen van geneesmiddelen te voorspellen en een risicoprofiel te schetsen. Op deze manier is beter in te spelen op bijwerkingen die zich in de praktijk voordoen. Als voorbeeld wordt hier voor aripiprazol een dergelijk profiel opgesteld.

J.J. de Langen-Wouterse, apotheker, wetenschappelijk medewerker,
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch
A.C. van Grootheest, arts, directeur,
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch
E.P. van Puijenbroek, huisarts, hoofd afdeling Analyse,
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch

Het melden van bijwerkingen is een belangrijk hulpmiddel bij het opstellen van een risicoprofiel.

Op het moment dat een nieuw geneesmiddel op de markt komt, is informatie over de ongewenste effecten ervan slechts beperkt [1]. Bijwerkingen uit preregistratiestudies komen door de beperkingen van deze studies niet altijd overeen met bijwerkingen die optreden in de dagelijkse praktijk [2]. Het is dus belangrijk nieuwe geneesmiddelen nauwlettend te volgen. Binnen de geneesmiddelenbewaking is een ontwikkeling gaande naar pro-actieve geneesmiddelenbewaking: niet passief afwachten welke meldingen van bijwerkingen er worden gedaan bij gebruik in de praktijk, maar reeds bij introductie van geneesmiddelen een veiligheidsprofiel opstellen. De pro-actieve surveillance wordt ook wel aangeduid met de term *risk management strategy* [3, 4].

Zowel in de Verenigde Staten als in Europa zijn stappen gezet om te komen tot een concreet *risk*

management-beleid [3, 5]. De International Conference on Harmonization heeft plannen voor het ontwikkelen van een richtlijn voor *prospective planning of pharmacovigilance* [4].

Op dit moment is de registratiehouder echter nog niet verplicht een risicoprofiel voor een geneesmiddel op te stellen en heeft het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb slechts de beschikking over de openbare gegevens uit preregistratiestudies. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zoekt naar methoden om een pro-actieve bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen te realiseren, zoals het opstellen van een theoretisch bijwerkingenprofiel.

Aripiprazol

In dit artikel wordt voor aripiprazol een profiel opgesteld van de theoretisch en farmacologisch te verwachten bijwerkingen, aan de hand van de beschikbare openbare gegevens uit preregistratiestudies, literatuur, farmacokinetische en farmacologische eigenschappen van aripiprazol en andere (gedeeltelijk) verwante geneesmiddelen en op basis van post-marketing ervaringen in het buitenland (figuur 1). Het spreekt vanzelf dat de beschreven bijwerkingen zich in de praktijk niet hoeven voordoen. Bovendien kunnen niet in het profiel beschreven bijwerkingen toch optreden. Maar het theoretische bijwerkingenprofiel kan als hulpmiddel dienen bij het actief bewaken op

Kernpunten

- Aripiprazol, een nieuw atypisch antipsychoticum, is een partiële agonist van D_2 -receptoren en $5HT_{1a}$ -receptoren met antagonistische activiteit op de $5HT_{2a}$ -receptoren.
- Bijwerkingen zullen een belangrijke rol spelen in de plaatsbepaling van aripiprazol in de therapie voor schizofrenie.
- Een theoretisch bijwerkingenprofiel kan als hulpmiddel dienen bij het actief bewaken van nieuwe geneesmiddelen.

bijwerkingen van aripiprazol en zo bijdragen aan veilig gebruik ervan.

Indicatie: schizofrenie

Schizofrenie is een relatief frequent voorkomende aandoening. De prevalentie wordt geschat op ongeveer één per 1000 voor mannen en vrouwen [6]. De symptomen vallen grofweg uiteen in twee categorieën: de positieve en de negatieve symptomen. De positieve symptomen worden gekenmerkt door een verstoring van het denkvermogen (wanen) en de perceptie (hallucinaties), van de taal en de communicatie (spraakstoornissen) en van het gedrag (chaotisch gedrag en

Vermindering van cognitieve functies wordt steeds meer beschouwd als een derde primair symptoom van schizofrenie

catatonie) [7]. De negatieve symptomen kenmerken zich door beperking of verlies van emotionele vaardigheden, denk- en spreekvaardigheden en gebrek aan initiatief [7]. Naast deze symptomen wordt vermindering van cognitieve functies steeds meer beschouwd als een derde primair symptoom van schizofrenie [8].

De pathofysiologie is nog niet opgehelderd [9]. Verondersteld wordt dat verstoring van de centrale dopaminerge activiteit een belangrijke rol speelt. Toegenomen dopaminerge activiteit in het mesolimbische gebied van de hersenen zou verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de positieve symptomen, terwijl een verminderde dopaminerge activiteit in de prefrontale

cortex zou bijdragen aan het ontstaan van de negatieve symptomen [10].

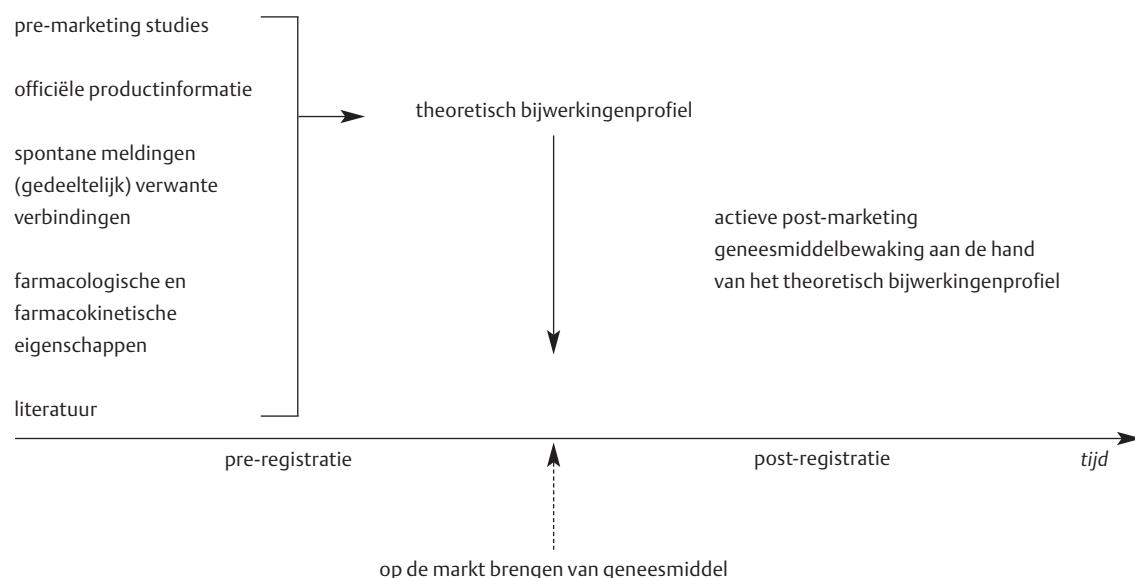
Klassieke antipsychotica zoals haloperidol verminderen – door antagonisme van de receptor van dopamine 2 (D₂) – de dopaminerge activiteit in het mesolimbische en mesocorticale gebied [8, 10]. Hierdoor zijn deze antipsychotica vooral effectief tegen de positieve symptomen van schizofrenie [8, 9] en minder tegen de negatieve symptomen [9]. Daarnaast is het antagonistische effect op de D₂-receptor ook verantwoordelijk voor ongewenste effecten, zoals extrapiramidale symptomen en hyperprolactinemie [9, 10]. De nieuwere ‘atypische’ antipsychotica, zoals clozapine, antagoneren behalve de D₂-receptoren ook de receptoren van serotonine 2_a (5HT_{2a}) [9] en zijn hierdoor effectief tegen de positieve, de negatieve én de cognitieve symptomen. Bovendien veroorzaken ze significant minder extrapiramidale symptomen [8, 9] en hyperprolactinemie [9]. Andere ongewenste effecten, zoals gewichtstoename en slaperigheid, dragen echter bij aan een verminderde therapietrouw met mogelijk een nieuwe verergering van de klachten ten gevolge [9].

Werkingsmechanisme

Aripiprazol is een atypisch antipsychoticum met een nieuw werkingsmechanisme. Aripiprazol doorloopt op dit moment de Europese registratieprocedure, maar is sinds begin 2003 verkrijgbaar in de Verenigde Staten, Argentinië, Brazilië en Australië. Aripiprazol is een partiële agonist van D₂-receptoren en 5HT_{1a}-receptoren. Door dit nieuwe werkingsmechanisme kan aripiprazol worden beschouwd als een vertegenwoordiger van een nieuwe generatie antipsychotica [8, 11]. →

Figuur 1

HET GEBRUIK VAN EEN THEORETISCH BIJWERKINGENPROFIEL ALS HULPMIDDEL BIJ POST-MARKETING GENEESMIDDELBEWAKING



Farmacokinetiek

ABSORPTIE EN DISTRIBUTIE

Aripiprazol wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en de biologische beschikbaarheid is circa 87% [8, 12]. De maximale plasmaconcentratie wordt na 3-5 uur bereikt [8, 12] en binnen 14 dagen worden *steady-state*-concentraties bereikt [8]. De farmacokinetiek is lineair bij een dosis van 2-30 mg [8] en in de *steady-state*-situatie evenredig aan de dosis [13]. Aripiprazol is een lipofiele verbinding en het gemiddelde verdelingsvolume bedraagt 4,9 l/kg [8, 12]. Bij therapeutische doseringen is de plasma-eiwitbinding groter dan 99% en vindt voornamelijk plaats aan albumine [8].

METABOLISME EN ELIMINATIE

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van aripiprazol is 75 uur [8, 12]. Aripiprazol wordt voor een groot deel gemetaboliseerd door de iso-enzymen CYP3A4 en CYP2D6. Interacties kunnen mogelijk

*Aripiprazol functioneert
in gebieden van toegenomen
dopaminerge activiteit als een D₂-antagonist*

optreden met andere geneesmiddelen die via deze route gemetaboliseerd worden [8, 12], zoals veel psychofarmaca. Dehydroaripiprazol is de belangrijkste actieve metaboliet [8, 12] en heeft een halfwaardetijd van circa 95 uur. Aripiprazol wordt voor circa 25% uitgescheiden via de urine en voor ongeveer 55% via de feces. Minder dan 1% wordt onveranderd via de urine uitgescheiden [12].

Therapeutische effecten

Aripiprazol is geen volledige D₂-antagonist, maar een partiële D₂-agonist [8, 14, 15]. Dit betekent dat aripiprazol, evenals de andere antipsychotica, in gebieden van toegenomen dopaminerge activiteit functioneert als een D₂-antagonist. Hierdoor vermindert aripiprazol de positieve symptomen van schizofrenie. Maar een partiële D₂-agonist zoals aripiprazol functioneert, anders dan volledige D₂-antagonisten, in gebieden met afgenomen dopaminerge activiteit als een D₂-agonist. Dit draagt bij aan een vermindering van de negatieve symptomen van schizofrenie [14].

Verder heeft aripiprazol sterke affiniteit voor de D₃-receptor van en matige affiniteit voor de D₄-receptor [15]. Deze receptoren komen veel voor in gebieden van de hersenen die betrokken zijn bij de cognitieve en emotionele functies, zoals het limbische systeem en de cortex [16]. De affiniteit van aripiprazol voor de D₁-receptor en de D₅-receptor is verwaarloosbaar.

Behalve effecten op het dopaminesysteem heeft aripiprazol ook effect op het serotoninesysteem [8]. Het heeft een antagonistisch effect op de 5HT_{2a}-receptoren [8, 9, 14]. Antagonisme van deze receptoren in de prefrontale cortex zou mogelijk het positieve effect van 5HT_{2a}-antagonisten op de negatieve symptomen van

schizofrenie verklaren [10]. Antagonisme van de 5HT_{2a}-receptor is bovendien geassocieerd met antidepressieve eigenschappen [15] en verkleint het risico op extrapiramidale verschijnselen [9, 14, 15] en tardieve dyskinesie [14]. Aripiprazol heeft ook partieel agonistische effecten op de 5HT_{1a}-receptor [8, 9, 14, 15]. Partieel agonisme van de 5HT_{1a}-receptor is geassocieerd met antidepressieve en anxiolytische effecten [9, 15] en voorkomt mogelijk insulineresistentie [14]. Verder vergroot partieel agonisme van de 5HT_{1a}-receptor de corticale dopamineafgifte, wat mogelijk bijdraagt aan verbetering van de negatieve en de cognitieve symptomen van schizofrenie [9, 15]. Bovendien leidt stimulatie van 5HT_{1a}-receptoren tot een toename van de dopaminerge transmissie in het nigrostriatale gebied. Dit indirecte effect op de dopaminerge transmissie verkleint mogelijk het risico op extrapiramidale symptomen [15].

Mogelijke bijwerkingen

In placebo-gecontroleerde, kortdurende studies kwamen de volgende bijwerkingen bij meer dan 2% van de gebruikers voor: hoofdpijn, asthenie, koorts, misselijkheid en braken, obstipatie, angst, slapeloosheid, licht gevoel in het hoofd, slaperigheid, acathisie, tremor, rhinitis, hoest, huiduitslag en wazig zien [13]. In de literatuur zijn nog geen ernstige bijwerkingen van aripiprazol bij gebruik in de dagelijkse praktijk beschreven. Op grond van de beschikbare gegevens worden de theoretisch mogelijke bijwerkingen op receptorniveau van aripiprazol in kaart gebracht.

DOPAMINERECEPTOREN

Behalve therapeutische effecten op D₂-receptoren in het mesolimbische gebied hebben antipsychotica ook effecten op D₂-receptoren in andere gebieden van de hersenen, die kunnen leiden tot ongewenste effecten. Blokkade van D₂-receptoren in het nigrostriatale gebied leidt tot extrapiramidale symptomen, zoals bekend een vaak voorkomende bijwerking van antipsychotica [12]. De atypische antipsychotica veroorzaken in het algemeen minder extrapiramidale klachten dan de klassieke antipsychotica, doordat deze antagonistische effecten op de D₂-receptor combineren met een antagonistisch effect op de 5HT_{2a}-receptor en antagonisme van deze receptoren draagt bij aan matiging van de extrapiramidale verschijnselen [10]. Dopamine-serotoninestabilisatoren zoals aripiprazol zouden theoretisch weinig tot geen extrapiramidale verschijnselen veroorzaken [8, 11]. Het partieel agonistische effect op D₂-receptoren draagt bij aan stabilisatie van de hypodopaminerge activiteit in de gebieden in de hersenen die verantwoordelijk zijn voor de motorische functies, zoals het nigrostriatale systeem [11].

Blokkade van de D₂-receptor in het tuberofundibulaire gebied leidt tot hyperprolactinemie [14, 17], een potentieel ongewenst effect van bijna alle antipsychotica [14]. Hyperprolactinemie kan ook optreden tijdens gebruik aripiprazol, maar door het partiële D₂-agonistische effect van aripiprazol is theoretisch het risico hierop kleiner dan bij andere antipsychotica.

Het partiële agonistische effect van aripiprazol voorkomt namelijk de vrijzetting van prolactine [14]. Klinische effecten van hyperprolactinemie, zoals menstruatiestoornissen, gynaecomastie en verminderd libido zullen theoretisch dan ook minder frequent optreden tijdens het gebruik van aripiprazol dan tijdens het gebruik van andere antipsychotica. Hoewel op grond van studies en eigenschappen van aripiprazol naar verhouding een geringer aantal extrapiramidale bijwerkingen en hyperprolactinemie te verwachten zijn, zijn deze effecten op grond van werkingsmechanisme niet uit te sluiten.

SEROTONINERECEPTOREN

De farmacologische effecten van aripiprazol op de $5HT_{1a}$ -, $5HT_{2a}$ - en $5HT_{2c}$ -receptoren hebben behalve therapeutische effecten ook ongewenste effecten tot

Antagonisme van de serotonerge neurotransmissie kan obsessief-compulsieve symptomen veroorzaken

gevolg. De belangrijkste perifere bronnen van serotonine als neurotransmitter en lokaal hormoon liggen in het maagdarmkanaal. Ook is serotonine opgeslagen in de circulerende bloedplaatjes en het pulmonaire neuro-epitheel en betrokken bij diverse fysiologische en pathofysiologische processen in het cardiovasculaire en renale systeem [18]. Antagonisme van de serotonerge neurotransmissie kan obsessief-compulsieve symptomen veroorzaken [19]. Blokkade van de $5HT_{2c}$ -receptoren in de hypothalamus door aripiprazol kan resulteren in toename van de eetlust en stijging van het lichaamsgewicht [20]. Agonisme van de $5HT_{1a}$ -receptoren is behalve met antidepressieve en anxiolytische effecten [9, 15] ook met hypothermie geassocieerd [20]. Verder kan een verhoogde bloedingsneiging voorkomen door verminderde plaatjesaggregatie onder invloed van $5HT_2$ -antagonisme [18].

α -ADRENOCEPTORS

Aripiprazol heeft in vergelijking met atypische antipsychotica lage affiniteit voor de α -receptor [14]. Significante blokkade van de α -receptor kan leiden tot

Tabel 1

THEORETISCH BIJWERKINGENPROFIEL ARIPIPRAZOL PER ORGAANSYSTEEM

Gastro-intestinale effecten

Weinig frequent*: droge mond, obstipatie door anticholinerge eigenschappen

Cardiovasculaire effecten

Minder frequent: orthostatische hypotensie, reflex-tacardie, toegenomen bloedingsneiging

Centrale effecten

Sedatie, slaperigheid, duizeligheid, hypothermie, toegenomen eetlust, gewichtstoename
Minder frequent: extrapiramidale stoornissen waaronder acute dystonieën, parkinsonisme, acathisie, het *rabbit*-syndroom, tardieve dyskinesie, tardieve dystonie

Metabole en endocriene effecten

Minder frequent: hyperprolactinemie, menstruatiestoornissen, gynaecomastie, galactorroe

Psychiatrische effecten

Onverschilligheid, obsessief-compulsieve symptomen

Effecten op urinewegen

Weinig frequent: urineretentie

Effecten op genitaliën

Verminderd libido, ejaculatiestoornissen, priapisme

Overige

Nasale congestie
Weinig frequent: mydriasis

* in vergelijking met de andere (atypische) antipsychotica

orthostatische hypotensie, duizeligheid, en reflex-tacardie [10, 12]. De kans hierop is groter bij cardiovasculaire aandoeningen en bij ouderen [12]. Ook nasale congestie is een mogelijk ongewenst effect van α -receptorblokkade [10]. Ten gevolge van blokkade van α -receptoren kunnen ook onverschilligheid, ejaculatiestoornissen en priapisme optreden [12]. De lage affiniteit van aripiprazol voor de α -receptoren suggereert dat de genoemde ongewenste effecten bij gebruik van ➔

SELECTIEMETHODE ANTIBIOTICA

Met een nieuwe selectiemethode kan beter worden bepaald welke patiënten met koorts veilig zonder antibiotica behandeld kunnen worden. Claudi Oude Nijhuis berekende dat deze methode kostenbesparend is, omdat de patiënten korter in het ziekenhuis hoeven te blijven. Kankerpatiënten die chemotherapie ondergaan, lopen een verhoogd risico op infecties door het afsterven van witte bloedcellen (neutropenie). Wanneer patiënten met neutropenie koorts hebben,

wordt dat beschouwd als teken van een mogelijk ernstige bacteriële infectie. De patiënten krijgen onmiddellijk in het ziekenhuis een infuus met antibiotica. Volgens de promovendus wordt een aanzienlijk aantal patiënten met koorts en neutropenie overbehandeld. Bovendien kleef aan overmatig gebruik van antibiotica het risico van resistentie. Claudi Oude Nijhuis promoveerde op 15 maart 2004 aan de faculteit medische wetenschappen van de

Rijksuniversiteit Groningen. Haar proefschrift was getiteld 'Fever and neutropenia in cancer patients: a risk-adapted approach'. Haar promotoren waren prof. dr. W.A. Kamps en prof. dr. E. Vellenga.



aripiprazol minder frequent zullen optreden in vergelijking tot de andere atypische antipsychotica.

H₁-RECEPTOREN

Receptoren van histamine 1 (H₁) in de hersenen zijn betrokken bij de regulatie van de eetlust en de alertheid. Antagonisme van de centrale H₁-receptoren door antipsychotica kan leiden tot sedatie, slaperigheid, toegenomen eetlust en gewichtstoename [10]. Aripiprazol heeft in vergelijking tot andere atypische antipsychotica weinig affiniteit voor de H₁-receptor [14]

De theoretische bijwerkingen kunnen in de praktijk uitblijven en niet genoemde bijwerkingen kunnen niet worden uitgesloten

en zou hierdoor theoretisch minder sederende en eetlustopwekkende effecten hebben dan de andere atypische antipsychotica [14, 15]. Het eetlustopwekkende effect ten gevolge van blokkade van 5HT_{2a}-receptoren maakt het echter moeilijk het uiteindelijke klinische effect op het gewicht te voorspellen.

MUSCARINEREGERECEPTOREN

In de hersenen zijn de meeste acetylcholinereceptoren van het muscarinetype. Deze muscarinerge receptoren zijn vermoedelijk betrokken bij de geheugenfunctie en de bewegingsfunctie. Perifeer zijn muscarinereceptoren onder meer betrokken bij de gastro-intestinale motiliteit en mictie [10]. Sommige (atypische) antipsychotica, zoals clozapine en olanzapine, hebben antimuscarinerge activiteit [10], maar de muscarinerge antagonistische

effecten van aripiprazol zouden verwaarloosbaar zijn [15]. Dit betekent dat anticholinerge effecten – zoals droge mond, mydriasis, obstipatie en urineretentie – in vergelijking met de atypische antipsychotica theoretisch minder frequent zullen optreden bij gebruik van aripiprazol. Maar vanzelfsprekend kunnen deze effecten niet uitgesloten worden.

Conclusie

Op grond van de beschikbare gegevens is in het kader van pro-actieve geneesmiddelenbewaking een theoretisch bijwerkingenprofiel opgesteld van aripiprazol (tabel 1). Verwacht kan worden dat de bijwerkingen een belangrijke rol zullen spelen in de plaatsbepaling van aripiprazol in de therapie voor schizofrenie. De beschreven bijwerkingen hoeven in de praktijk niet op te treden en bovendien kunnen bijwerkingen die niet in het profiel voorkomen niet worden uitgesloten. Het theoretische bijwerkingenprofiel van aripiprazol kan echter gebruikt worden als hulpmiddel om extra aandacht te geven aan de bijwerkingen die niet altijd in de officiële productinformatie staan, maar op theoretische gronden wel mogelijk zijn.

Het is van belang inzicht te krijgen welke bijwerkingen zich bij gebruik door grotere aantallen patiënten in de dagelijkse praktijk voordoen. Mochten arts en/of apotheker met deze bijwerkingen geconfronteerd worden, dan is extra alertheid geboden en dienen deze bijwerkingen gemeld te worden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ●

Correspondentie kan worden gericht aan mevr. drs. J. de Langen-Wouterse, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Goudsbloemvallei 9, 5237 MH 's-Hertogenbosch, e-mail j.delangen@lareb.nl.

LITERATUUR

- 1 Van Puijenbroek EP, Diemont WL, Van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Safety*. 2003;26(5):293-301.
- 2 Wieringa N. Connecting pre-marketing clinical research and medical practice. The case of the cardiovascular drugs (proefschrift). Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2001.
- 3 Head of Agencies. Establishing a European risk management strategy. Report of the Head of Agencies ad hoc Working Group. 2003. <http://heads.medagencies.org/heads/docs>.
- 4 Barnes J. From E2B to E2E: new ICH topic on pharmacovigilance planning. *Reactions*. 2003;950(3):4.
- 5 Peretto EM, Ellison R, Ackermann S, et al. Evidence-based risk management: how can we succeed? Deliberations from a risk Management Advisory Council. *Drug Inf J*. 2003;37(127):134.
- 6 Van de Lisdonk EH; Van den Bosch WJHM; Huygen FJA, et al. Ziekten in de huisartspraktijk. 3de ed. Maarssen: Elsevier/Bunge; 1999.
- 7 Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4de ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
- 8 Bowles TM, Levin GM. Aripiprazole: a new atypical antipsychotic drug. *Ann Pharmacother*. 2003;37:687-94.
- 9 Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(9):763-71.
- 10 Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(suppl 10):5-14.
- 11 Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics. Deel 2. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(12):923-4.
- 12 Informatorium Medicamentorum 2003. Den Haag: WINAp; 2003.
- 13 Productinformatie Abilify®. 2002. www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21436_Abilify_lbl.pdf.
- 14 Goodnick PJ, Jerry JM. Aripiprazole: profile on efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3(12):1773-81.
- 15 Keck PE, McElroy SL. Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert Opin Invest Drugs*. 2003;12(4):655-62.
- 16 Svensson KA, Franklin SR, Jenner P, et al. Dopamine receptor subtypes. Amsterdam: IOS Press; 1998. p. 147-61.
- 17 Farrison PJH. Dopamine and schizophrenia. Proof at last? *Lancet*. 2000;356:958-9.
- 18 Doggrell SA. The role of 5HT on the cardiovascular and renal systems and the clinical potential of 5HT modulation. *Expert Opin Invest Drugs*. 2003;12(5):805-23.
- 19 Wood JJA. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2003;348(1738):1749.
- 20 Leonard BE. Serotonin receptors. Where are they going? *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9(suppl 1):7-17.