

Onverwacht suïcidepogingen als bijwerking

# Bijwerkingen aripiprazol goed te voorspellen

J.J. de Langen-Wouterse  
A.C. van Grootheest

Lareb voorspelde in 2004 op theoretische gronden de bijwerkingen van het toen gelanceerde aripiprazol. Een jaar na dato werd de balans opgemaakt. De gemelde bijwerkingen bleken inderdaad zoals voorspeld, maar er waren ook onverwachte nieuwe bijwerkingen.

Van een nieuw geneesmiddel kan men op theoretische gronden voorspellen welke bijwerkingen het zal geven. Wanneer een geneesmiddel de  $\alpha_1$ -receptor blokkeert, kan bijvoorbeeld de bijwerking orthostatische hypotensie optreden. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb wil op deze manier gaan voorspellen wat de bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen zijn, reeds vóórdat ze op de markt komen. Dit zogenaamde 'theoretisch bijwerkingenprofiel' kan als hulpmiddel dienen bij het bewaken van de veiligheid van het nieuwe geneesmiddel [1].

Het eerste geneesmiddel waarvan Lareb een theoretisch bijwerkingenprofiel heeft opgesteld, was aripiprazol (Abilify) [2]. Dit nieuwe antipsychoticum werd in juni 2004 geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie en al in april 2004 publiceerde Lareb in het *Pharmaceutisch Weekblad* een theoretisch bijwerkingenprofiel [3]. Door zijn werkingsmechanisme werd aripiprazol beschouwd als vertegenwoordiger van een nieuwe generatie antipsychotica [2, 4]. De bijwerkingen van dit middel werden daarom met extra interesse gevolgd. Inmiddels is aripiprazol bijna een jaar op de markt en maakt Lareb de balans op. De orga-

Voor het voorspellen van bijwerkingen bestaan redelijk betrouwbare methoden.



nisatie vergelekt in hoeverre de voorspelling van vorig jaar overeenkomt met de meldingen van bijwerkingen die zij heeft ontvangen.

### Meldingen

Op 1 november 2005 bevatte de databank van Lareb 39 meldingen van aripiprazol, met in totaal 69 ongewenste effecten (tabel 1). De databank van het Uppsala Monitoring Centre (UMC) van de Wereldgezondheidsorganisatie bevatte op dat moment 3215 meldingen van aripiprazol afkomstig uit meer dan 70 landen. Hieronder zijn ook meldingen uit landen waar aripiprazol al langer op de markt is.

Alle theoretisch verwachte ongewenste effecten zijn inderdaad gemeld bij Lareb en/of het UMC. Deze meldingen betreffen bij Lareb 14,5% en bij het UMC 33,1% van het totale aantal meldingen op aripiprazol (tabel 2).

### Dopamine en serotonine

Aripiprazol is een partiële dopamine-2-agonist en op grond van dit werkingsmechanisme wordt verondersteld dat extrapiramidale stoornissen bij aripiprazol minder frequent zullen optreden [5]. Toch betreft een belangrijk deel van de gemelde ongewenste effecten extrapiramidale stoornissen: bij Lareb 8,7% en bij het UMC 17,9% van het totale aantal meldingen op aripiprazol. Het partieel dopamine-2-agonistisch effect voorkomt vrijzetting van prolactine. Metabole en endocriene effecten als gevolg van deze stijging, zoals hyperprolactinemie, gynaecomastie, galactorroe en menstruatiestoornissen, zijn bij Lareb dan ook niet gemeld. Bij het UMC zijn deze effecten wel gemeld: 25 keer (8%).

Aripiprazol heeft ook een partieel agonistisch effect op de serotonine-1A-receptoren. Naast antidepressieve en anxiolytische effecten, kan dit mogelijk ook het optreden van hypothermie veroorzaken [6]. Hypothermie is niet bij Lareb gemeld, maar bij het UMC is het 11 keer gemeld. Aripiprazol kan ook een toegenomen bloedingsneiging veroorzaken door een verminderde trombocytenaggregatie, zoals in het theoretisch profiel is beschreven. Dit is zowel bij Lareb als bij het UMC gemeld.

### Anticholinerge effecten en $\alpha_1$ -blokkade

Bijwerkingen ten gevolge van de anticholinerge effecten zijn bij Lareb niet gemeld, maar bij het UMC betreft 2,2% van de meldingen op aripiprazol anticholinerge effecten.

Hoewel aripiprazol slechts een lage affiniteit heeft voor de  $\alpha_1$ -receptoren, kan blokkade van deze receptoren leiden tot orthostatische hypotensie, duizeligheid en reflex tachycardie [7-9]. Bijwerkingen als gevolg van blokkade van  $\alpha_1$ -receptoren zijn tweemaal bij Lareb gemeld: een melding van reflex tachycardie en een melding van duizeligheid. Bij het UMC betreft 6,3% van de meldingen op aripiprazol effecten die passen bij  $\alpha_1$ -blokkade.

Tachycardie is bij het UMC 68 maal gemeld in relatie tot het gebruik van aripiprazol. Deze associatie komt statistisch significant vaker voor in de databank van het UMC dan andere associaties (*reporting odds ratio* 1,6; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,3-2,1). →

Tabel 1

#### Aantallen ongewenste effecten bij gebruik van aripiprazol gemeld bij Lareb

| Orgaansysteem                                    | Aantal ongewenste effecten |
|--|----------------------------|
| Psychiatrische effecten                          | 32                         |
| Centrale effecten                                | 15                         |
| Gastro-intestinale effecten                      | 5                          |
| Reacties van het lichaam als geheel              | 5                          |
| Letsels en intoxicaties                          | 3                          |
| Afwijkende resultaten onderzoek en testuitslagen | 3                          |
| Effecten op huid en onderhuid                    | 2                          |
| Respiratoire effecten                            | 1                          |
| Leverafwijkingen                                 | 1                          |
| Effecten van het oog                             | 1                          |
| Cardiale effecten                                | 1                          |
| Totaal   | 69                         |

Tabel 2

#### Vergelijking meldingen bij Lareb en bij het Uppsala Monitoring Centre (UMC) met het theoretisch bijwerkingenprofiel

| Effecten uit theoretisch profiel        | Aantal meldingen Lareb | Aantal meldingen UMC |
|---|------------------------|----------------------|
| $\alpha_1$ -blokkade                    |                        |                      |
| • orthostatische hypotensie             | 0                      | 12 (0,4%)            |
| • (reflex)tachycardie                   | 1 (1,4%)               | 68 (2,1%)            |
| • duizeligheid                          | 1 (1,4%)               | 101 (3,1%)           |
| • ejaculatiestoornissen                 | 0                      | 4 (0,1%)             |
| • nasale congestie                      | 0                      | 3 (0,1%)             |
| • onverschilligheid                     | 0                      | 0                    |
| • priapisme                             | 0                      | 16 (0,5%)            |
| Anticholinerge effecten                 |                        |                      |
| • droge mond                            | 0                      | 9 (0,3%)             |
| • mydriasis                             | 0                      | 9 (0,3%)             |
| • obstipatie                            | 0                      | 30 (0,9%)            |
| • urineretentie                         | 0                      | 24 (0,7%)            |
| Dopamine-2-agonisme (partieel)          |                        |                      |
| • galactorroe                           | 0                      | 4 (0,1%)             |
| • gynaecomastie                         | 0                      | 2 (0,1%)             |
| • hyperprolactinemie                    | 0                      | 5 (0,2%)             |
| • menstruatiestoornissen                | 0                      | 14 (0,4%)            |
| • verminderd libido                     | 0                      | 2 (0,1%)             |
| Dopamine-2-antagonisme (nigrostriataal) |                        |                      |
| • extrapiramidale stoornissen           | 6 (8,7%)               | 576 (17,9%)          |
| Histamine-1-antagonisme                 |                        |                      |
| • sedatie/slaperigheid                  | 0                      | 41 (1,3%)            |
| Remming serotonerge transmissie         |                        |                      |
| • toegenomen bloedingsneiging           | 1 (1,4%)               | 11 (0,3%)            |
| Serotonine-1A-agonisme (partieel)       |                        |                      |
| • hypothermie                           | 0                      | 11 (0,3%)            |
| Histamine-1-antagonisme                 |                        |                      |
| • toegenomen eetlust                    | 0                      | 24 (0,7%)            |
| • gewichtstoename                       | 1 (1,4%)               | 99 (3,1%)            |
| Totaal                                  | 10 (14,5%)             | 1065 (33,1%)         |

Tabel 3

## Bij Lareb gemelde, niet-voorspelde ongewenste effecten (n ≥ 3) bij gebruik van aripiprazol

| Niet-voorspelde ongewenste effecten | Aantal meldingen | Reporting odds ratio (95%-betrouwbaarheidsinterval) |
|-------------------------------------|------------------|---|
| Suïcidale gedachten en pogingen     | 7                | 50,9 (22,2-116,6)                                   |
| Depressie                           | 6                | 11,0 (4,6-26,3)                                     |
| Slapeloosheid                       | 5                | 12,7 (4,9-32,5)                                     |
| Angst                               | 3                | 10,2 (3,1-33,3)                                     |
| Rusteloosheid                       | 3                | 40,9 (12,4-134,9)                                   |

### Histamine-1-antagonisme

Ten slotte heeft aripiprazol ook een antagonistische werking op de histamine-1-receptoren. Blokkade van deze receptoren kan leiden tot slaperigheid en sedatie [8]. Het UMC ontving sinds het op de markt komen van aripiprazol 41 meldingen van slaperigheid of sedatie, bij Lareb werden slaperigheid en sedatie niet gemeld. Blokkade van histamine-1-receptoren kan ook bijdragen aan een toegenomen eetlust en gewichtstoename [8]. Het uiteindelijke effect van aripiprazol op het gewicht laat zich moeilijk voorspellen, omdat aripiprazol ook nog een partieel agonistisch effect op de serotonine-2C-receptoren heeft [10], wat mogelijk ook invloed op het gewicht heeft. Toegenomen eetlust en gewichtstoename zijn alleen bij het UMC gemeld: respectievelijk 24 maal (0,7%) en 99 maal (3,1%).

### Suïcidale gedachten en suïcidepogingen

Er zijn ook bijwerkingen bij Lareb en het UMC gemeld die niet waren verwacht. Tabel 3 geeft alle niet-verwachte effecten weer die drie of meer keer zijn gemeld bij Lareb. Hoewel suïcidepogingen en suïcide frequent voorkomen bij schizofreniepatiënten [11], is het relatief grote aantal meldingen van suïcidale gedachten en suïcidepogingen opvallend te noemen. Lareb heeft hiervan in totaal 7 meldingen ontvangen. In twee gevallen is de patiënt overleden. In de database van het UMC betreffen 84 van de 3215 meldingen op aripiprazol suïcidale gedachten en/of suïcidepogingen (reporting odds ratio 4,7; 95%-betrouwbaarheidsinterval 3,8-5,9). Een aantal van de bij Lareb gemelde casussen zijn recent beschreven door Scholten en Selten [12]. Zij beschrijven 5 patiënten bij wie gebruik van aripiprazol leidde tot suïcidale gedachten en/of suïcidepogingen. Alle patiënten hadden slaapproblemen (slapeloosheid) en gevoelens van onrust voorafgaand aan de suïcidale gedachten of suïcidepogingen.

Depressieve klachten, slapeloosheid, angst en rusteloosheid zijn bij Lareb allemaal drie of meer keer gemeld. Slapeloosheid en rusteloosheid zijn beschreven in de officiële productinformatie, de andere klachten niet [7]. Even als bij suïcidale gedachten en suïcidepogingen kan in dit geval het onderliggende ziektebeeld een rol gespeeld hebben bij het optreden van de klachten. Het is farmacologisch gezien echter opmerkelijk dat depressieve klachten diverse malen bij Lareb zijn gemeld, aangezien het partieel serotonine-1A-agonistisch effect juist antidepressieve eigenschappen doet verwachten.

### Beschouwing en conclusie

De resultaten van de analyse van de Lareb-databank en de UMC-databank laten zien dat alle verwachte bijwerkingen ook daadwerkelijk zijn gemeld. Het percentage meldingen van verwachte bijwerkingen is beperkt: respectievelijk 14,5% bij Lareb en 33,1% bij het UMC. Deels is het beperkte percentage te verklaren doordat het theoretisch bijwerkingenprofiel niet alle mogelijk te verwachten effecten heeft bevat. Een deel van de ontvangen meldingen is ook niet te voorspellen geweest op grond van de farmacologische, farmacokinetische of chemische eigenschappen van aripiprazol, omdat het bijvoorbeeld een overgevoelheidsreactie betrof.

Meldingen van depressieve klachten werden niet verwacht, gezien het farmacologische effect van aripiprazol op de serotonine-1A-receptoren. Ten slotte kan er bij de meldingen van psychiatrische of centrale effecten sprake zijn geweest van indicatiebias, dat wil zeggen dat de onderliggende indicatie voor gebruik van aripiprazol bij het ontstaan van de gemelde ongewenste effecten een rol gespeeld kan hebben.

Lareb zal in de toekomst ook van andere nieuwe geneesmiddelen theoretische bijwerkingenprofielen opstellen. De profielen zullen regelmatig worden herzien en er zullen nieuwe inzichten in worden opgenomen uit postmarketingstudies, literatuur en case reports uit eigen en andere databanken. Hoewel slechts een beperkt deel van de gemelde bijwerkingen van aripiprazol is voorspeld, zijn we van mening dat het gebruik van theoretische bijwerkingenprofielen kan bijdragen aan een betere bewaking van het geneesmiddelengebruik in de dagelijkse praktijk ●

#### VERANTWOORDING

Drs. J.J. de Langen-Wouterse is apotheker en dr. A.C. van Grootheest is arts. Beiden zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

#### LITERATUUR

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

## LITERATUUR

- 1 Barnes J. From E2B to E2E: a new ICH topic on pharmacovigilance planning. *Reactions*. 2003;950(3):4.
- 2 Bowles TM, Levin GM. Aripiprazole: a new atypical antipsychotic drug. *Ann Pharmacother*. 2003;37:687-94.
- 3 De Langen-Wouterse JJ, Van Grootheest AC, Van Puijenbroek EP. Anticiperen op bijwerkingen aripiprazol. Pro-actieve bewaking van geneesmiddelveiligheid. *Pharm Weekbl*. 2004;139(16):550-4.
- 4 Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(12):923-4.
- 5 Keck PE, McElroy SL. Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert Opin Invest Drugs*. 2003;12(4):655-62.
- 6 Leonard BE. Serotonin receptors – where are they going? *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9(suppl 1):7-17.
- 7 EPAR Abilify (versie 4 jun 2004). <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm>.
- 8 Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics:relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(10):5-14.
- 9 Informatorium Medicamentorum 2005. Den Haag: WINAp; 2005. p. 876.
- 10 Shapiro LE, Knowles SR, Weber E, et al. Safety of celecoxib in individuals allergic to sulfonamide. *Drug Saf*. 2003;26(3):187-95.
- 11 Meltzer HY, Alphs L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82-91.
- 12 Scholten MRM, Selten JP. Suïcidale ideaties en suicidepogingen na instelling op aripiprazol, een nieuw antipsychoticum. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149(41):2296-8.