

Hallucinaties mogelijk gerelateerd aan rivaroxabangebruik

D. Mitrovic ^{a*}, T. ter Riele ^b en F. Beintema ^c

^a Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog/promovendus, Ziekenhuis Tjongerschans, Heerenveen.

^b Masterstudent Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

^c Klinisch geriater, Ziekenhuis Tjongerschans, Heerenveen.

* Correspondentie: darko.mitrovic@tjongerschans.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Mitrovic D, ter Riele T, Beintema F. Hallucinaties mogelijk gerelateerd aan rivaroxabangebruik. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2020;5:a1729.

KERNPUNTEN

- Bij het gebruik van rivaroxaban kunnen hallucinaties optreden.
- Het werkingsmechanisme van hallucinaties bij rivaroxaban is niet bekend.
- Hallucinaties verdwijnen kort na het stoppen met rivaroxaban.
- Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van rivaroxaban bij oudere patiënten met verschillende uitlokkingsfactoren.

INLEIDING

Rivaroxaban remt de geactiveerde stollingsfactor Xa en behoort tot de groep van direct werkende orale anti-coagulantia (DOAC's). Samen met vitamine K-antagonisten (VKA's) zijn DOAC's eerstekeusgeneesmiddelen ter preventie van trombo-embolische voorvallen bij atriumfibrilleren [1]. Het aantal gebruikers van rivaroxaban was 145.000 in 2019 met een toename van 22% ten opzichte van 2018. Rivaroxaban staat op nummer 1 op de lijst van pakketgeneesmiddelen met de hoogste uitgaven (€ 85 miljoen in 2019) [2].

Een hallucinatie, gedefinieerd door de vierde editie van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-4), is een zintuigelijke beleving die niet overeenkomt met wat er in werkelijkheid gebeurt [3]. Bij een hallucinatie als waarneming ontbreekt de prikkel uit de buitenwereld. Hallucinaties kunnen op alle zintuigen

ABSTRACT

Hallucinations following rivaroxaban use

Introduction

This case report describes the occurrence of a specific adverse event during rivaroxaban use.

Description

A 77 year old patient presents himself at the geriatric department of hospital Tjongerschans with cognitive decline, character changes, and psychotic experiences. Six months after the start of using rivaroxaban 20 mg once daily the patient developed hallucinations. All other probable causes for these events were ruled out through comprehensive medical examination. Hallucinations diminished quickly after discontinuation of rivaroxaban.

Discussion

We found no references about hallucinations due to rivaroxaban use in literature or in product information. Several cases of hallucination during rivaroxaban use were described in pharmacovigilance databases of the Netherlands, France, World Health Organization. The mechanism involved in rivaroxaban-induced hallucinations is not known. The adverse event for our patient was possibly caused by use of rivaroxaban (Naranjo score 1-4).

Conclusion

Although there is still no strong evidence that can relate hallucinations to rivaroxaban use, and their occurrence is probably multifactorial, this adverse event should be kept in mind when prescribing this drug to older patients.

TABEL 1
CASUÏSTIEK VAN HALLUCINATIES GERELATEERD AAN RIVAROXABANGEBRUIK

Geslacht	Leeftijd	Dosis	Indicatie	Comedicatie	Bijwerking	Latentietijd	Interventie	Uitkomst
Lareb-database [6]								
Man	> 70 jaar	1 dd 20 mg	AF	onbekend	hallucinatie	6 maanden	rivaroxaban gestopt	hersteld
Vrouw	40-50 jaar	1 dd 20 mg	na heup-OK	onbekend	hallucinatie	12 uur	rivaroxaban gestopt	hersteld
Vrouw	> 70 jaar	1 dd 20 mg	AF	<ul style="list-style-type: none"> • simvastatine • pantoprazol • metoprolol • foliumzuur • calciumfosfaat • amlodipine • aciclovir 	hallucinatie visueel	12 dagen	rivaroxaban gestopt	hersteld
Vrouw	50-60 jaar	1 dd 10 mg	na knie-OK	onbekend	hallucinatie visueel	9 uur	rivaroxaban gestopt	onbekend
Franse farmacovigilantiedatabase [7]								
Man	78	1 dd 20 mg	AF	onbekend	hallucinatie visueel	1 maand	rivaroxaban gestopt	<ul style="list-style-type: none"> • onbekend • Naranjo-score 1-4
Vrouw	85	1 dd 15 mg	na knie-OK	onbekend	Hallucinatie visueel en auditief	2 dagen	rivaroxaban gestopt	<ul style="list-style-type: none"> • onbekend • Naranjo-score 5-8
Man	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	hallucinatie	onbekend	onbekend	<ul style="list-style-type: none"> • onbekend • Naranjo-score 0
Man	70	1 dd 20 mg	onbekend	onbekend	hallucinatie visueel	10 dagen	onbekend	<ul style="list-style-type: none"> • onbekend • Naranjo-score 0
Man	88	1 dd 10 mg	AF	onbekend	hallucinatie visueel en auditief	1 dag	onbekend	<ul style="list-style-type: none"> • onbekend • Naranjo-score 0
Man	35	1 dd 15 mg	na knie-OK	onbekend	hallucinatie	43 dagen	onbekend	<ul style="list-style-type: none"> • onbekend • Naranjo-score 0

AF: atriumfibrilleren.

betrekking hebben – visueel, auditief, reuk, smaak en somatisch – en kunnen veroorzaakt worden door gebruik van onder andere hallucinogene middelen, alcohol, geneesmiddelen, slaapdeprivatie of delier. Het optreden van hallucinaties zonder gebruik van drugs of geneesmiddelen of invloeden van buitenaf is een symptoom dat meestal op een ernstig psychisch of lichamelijk probleem wijst [3].

Tot op heden zijn adverse effects op het centraal zenuwstelsel, behalve als het gaat om intracerebrale bloedingen, hoofdpijn en duizeligheid, geen onderdeel van het bijwerkingenprofiel van rivaroxaban en andere DOAC's [4]. In dit artikel beschrijven we hallucinaties bij rivaroxa-

bangebruik aan de hand van een casus uit eigen praktijk en de casussen die gemeld zijn bij het Lareb, in de World Health Organization (WHO)-bijwerkingendatabank en Franse farmacovigilantiedatabase. Hierbij moet gemeld worden dat bij de meldingen die bovengenoemde instanties hebben ontvangen, de causaliteit tussen de gemelde klacht en het geneesmiddel niet vast staat. Het is een verdenking van de melder dat het geneesmiddel heeft bijgedragen aan de klachten. Verder zegt het aantal meldingen niets over de kans op optreden of krijgen van een bijwerking of de frequentie van optreden [5]. Tot op heden zijn geen wetenschappelijke artikelen omtrent dit onderwerp gepubliceerd.

TABEL 2 AANTAL GEMELDE BIJWERKINGEN VAN HALLUCINATIES GERELATEERD AAN RIVAROXABANGEBRUIK

Vermoede bijwerking rivaroxaban	Lareb-database (n)	WHO-bijwerkingendatabank (n)
Wanen	2	16
Hallucinaties	2	112
• auditief	• 0	• 12
• smaak	• 0	• 0
• reuk	• 0	• 0
• tastgevoel	• 0	• 1
• visueel	• 2	• 34
• gemixt beeld	• 0	• 5
Persoonlijkheidsverandering	1	26
Bijwerkingen centraal zenuwstelsel (totaal)	88	3100

CASUSBESCHRIJVING

Wij zagen een 77-jarige man met in de voorgeschiedenis permanent atriumfibrilleren, hartfalen, hypertensie en slaapapneu die door middel van *continous positive airway pressure* (CPAP) goed onder controle is. De patiënt gebruikte thuis rivaroxaban, metoprolol, bumetanide, omeprazol, simvastatine, perindopril en digoxine. Patiënt is gestopt met roken, gebruikt geen alcohol, is niet bekend met allergieën en is therapietrouw. Rivaroxaban is sinds zes maanden in gebruik voor indicatie atriumfibrilleren. Daarvoor gebruikte patiënt sinds 2008 acenocoumarol zonder bijwerkingen of problemen met het instellen van de juiste INR-waarde.

Bovengenoemde patiënt werd verwezen voor analyse van zijn cognitieve achteruitgang. Er is sprake van een kort ziektebeloop, waarbij de klachten pas zes maanden bestaan en de laatste acht weken sprake is van bijkomende (visuele) hallucinaties en achterdocht. Als differentiaal diagnose werd gedacht aan delier, niet goed ingestelde CPAP en subduraal hematoom (vanwege gebruik antistolling). Bij herhaald lichamelijk en aanvullend lab- en urine-onderzoek werd geen onderliggend somatisch substraat voor delier gevonden. De CPAP was goed ingesteld voor de behandeling van slaapapneu. MRI toonde geen verse bloedingen of ischemie. Op de geheugenpoli zijn geheugen- en concentratiestoornissen geconstateerd waarbij het beloop waarschijnlijk al langer aanwezig was (sinds twee tot drie jaar). Dementie met lichaampjes van Lewy is wegens gebrek aan tandrad-

fenomeen minder waarschijnlijk. Bij heteroanamnese meldt de dochter van de patiënt dat zij het idee heeft dat de veranderingen in gedrag zijn ontstaan na het starten van rivaroxaban en dat haar vader deze bijwerkingen niet tijdens het gebruik van acenocoumarol had.

Poliklinisch is rivaroxaban in overleg met cardioloog gestaakt. De hallucinaties verdwenen ongeveer 48 uur na stoppen. Olanzapine werd een paar dagen voor het stoppen van rivaroxaban gestart en ongeveer 10 dagen na het starten gestaakt in verband met het verbeterd psychisch beeld. In de anamnese, een maand later, vertelt patiënt dat het een stuk beter met hem gaat en dat hallucinaties na het stoppen van rivaroxaban en later olanzapine over zijn. Hij meldt dat hij nog moeite heeft met geheugen en onthouden. Inmiddels is patiënt ingesteld op acenocoumarol, waarbij hij geen bezwaar heeft tegen bloedprikken in verband met de INR-bepaling. In de heteroanamnese bevestigen echtgenote en dochter het bovenbeschreven beeld. Drie maanden later meldt de patiënt tijdens een polibezoek dat eenmalig sprake was van hallucinaties na een *major life event*.

WERELDWIJDE CASUÏSTIEK

Tussen 2008 en 2020 hebben het Nederlandse bijwerkingencentrum Lareb [6] en zijn Franse tegenhanger respectievelijk vier en zes meldingen ontvangen van hallucinaties die mogelijk gerelateerd zijn aan rivaroxabangebruik (tabel 1) [6,7].

In tabel 2 zijn alle meldingen van hallucinaties gerelateerd

aan rivaroxabangebruik uit de WHO-bijwerkingendatabank en Lareb-database naast elkaar gezet [8,6].

SMPC, EPHOR-APP EN LITERATUUR

Hallucinaties als zodanig zijn niet gemeld als bijwerking in de Summary of Product Characteristics van rivaroxaban [4].

In de applicatie van het expertisecentrum farmacotherapie bij ouderen (Ephor-app) onder het kopje 'bijwerkingen en veiligheid' staan geen literatuurgegevens omtrent hallucinaties bij rivaroxaban [9]. Tot op heden zijn geen wetenschappelijke artikelen gepubliceerd omtrent dit onderwerp.

VERMOEDELIJK MECHANISME

Het mechanisme waardoor rivaroxaban hallucinaties veroorzaakt is niet bekend. Uit dierstudies is gebleken dat, ondanks hun lipofiele karakter, DOAC's nauwelijks de bloedhersensbarrière passeren (naar schatting minder dan 7% voor rivaroxaban) [10,11]. Dit zou gedeeltelijk verklaard kunnen worden door de feit dat DOAC's substraten zijn voor P-glycoproteïne, een ATP-afhankelijk membraaneiwit dat alle lichaamsvreemde stoffen uit de cel pompt waardoor cerebrale weefselperfusie wordt beperkt [12].

BESCHOUWING

Om te bepalen of hallucinaties in onze casus van de 77-jarige patiënt gerelateerd zijn aan rivaroxabangebruik is de Naranjo-score bepaald [13]. Deze score loopt van ≤ 0 tot > 9 waarbij de zekerheid op een verband tussen het gebruik van rivaroxaban met het optreden van hallucinaties toeneemt bij een toenemende score. In

onze casus valt de Naranjo-score in de schaal tussen 1 en 4 wat duidt op een mogelijk verband. Dit komt deels overeen met de meldingen uit de Franse database.

In tabel 1 valt op dat de meldingen afkomstig zijn van patiënten ouder dan 70 jaar en dat de latentietijd enorm varieert (van uren tot maanden). Als we verder kijken naar de WHO-database in tabel 2, zien we dat visuele hallucinaties het meest gemeld worden. Hallucinaties vormen qua aantal gemelde bijwerkingen een substantieel onderdeel van het totaal aantal meldingen betreffende het centraal zenuwstelsel.

In de SmPC, Ephor-app en literatuur zijn geen meldingen of referenties gevonden die hallucinaties bij rivaroxabangebruik hebben vastgelegd of die hiervoor waarschuwen. Dit in tegenstelling tot bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel, zoals hoofdpijn en duizeligheid, die veel vaker voorkomen en mogelijk in kleinere populaties sneller opgespoord kunnen worden. Opvallend detail uit het voorlopige rapport van het Lareb Intensive Monitoring (LIM)-programma van bijwerkingen van DOAC's is dat de meeste gemelde bijwerkingen van rivaroxaban het centraal zenuwstelsel betreffen [14].

CONCLUSIE

Ondanks het feit dat het mechanisme van optreden van hallucinaties bij rivaroxaban onbekend is en dat meerdere uitlokkende factoren mogelijk zijn – onder andere leeftijd, cognitieve achteruitgang, interacties, *major life events* – blijft het iets waarmee rekening gehouden moet worden in de praktijk, met name als het om oudere patiënten gaat. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.



Zelf een wetenschappelijk artikel publiceren in het NPFO? Neem contact op met de NPFO-redactie via npfo@npfo.nl.