

# Gebelik ve Emzirme Döneminde Aripiprazol Kullanımının Güvenlik Profili: 2 Olgu Sunumu



Manoj Kumar SAHOO<sup>1</sup>, Harshita BISWAS<sup>2</sup>, Sandeep GROVER<sup>3</sup>

## ÖZET

İkinci nesil bir antipsikotik (SGA) olan aripiprazol, şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan etkili bir ilaçtır. Ancak gebelik ve emzirme üzerindeki etkileri henüz tam olarak belirlenmemiştir. Aripiprazol 2002 yılından beri kullanımda olduğu halde bu tedavinin gebelik döneminde uygulanmasından doğan riskler ve faydalara yönelik sınırlı bilgi mevcuttur. Mevcut bilgilerin çoğu nüfus temelli malformasyon riski çalışmaları, olgu sunumları veya küçük olgu serilerinden edinilmiştir. Bu konudaki bilgi birikimi halen yetersiz olup literatürün zenginleştirilmesi gerekmektedir. Bu yazıda gebelik ve emzirme döneminde aripiprazole maruz kalmış iki olguyu sunmaktayız. Her iki vakamızda da teratojenik etki bildirilmemiştir ve annelerde gestasyonel diyabet gelişmemiş olması güven vericidir. Ancak, her iki hasta da emzirmede başarısız olduklarını bildirmişlerdir.

**Anahtar Sözcükler:** Akıl hastalığı, antipsikotikler, aripiprazol, gebelik

## ABSTRACT

### Safety Profile of Aripiprazole During Pregnancy and Lactation: Report of 2 Cases

Aripiprazole, a second-generation antipsychotic (SGA) medication, is an efficacious treatment for schizophrenia and bipolar disorder. However, its effects on pregnancy and lactation are not yet fully documented. Despite aripiprazole being available since 2002, there is only limited information on the risks and benefits of this treatment during pregnancy. Most of the information is limited to population-based studies examining malformation risk or case studies or small case series. The knowledge in this topic is still insufficient and there is a need to expand the literature. In this report, we present 2 cases exposed to aripiprazole during pregnancy and lactational period. In both our cases of aripiprazole exposure, no teratogenic effects were reported, and it was reassuring that the mothers did not develop gestational diabetes. However, both patients reported lactation failure.

**Keyword:** Mental illness, antipsychotics, aripiprazole, pregnancy

## GİRİŞ

İkinci nesil bir antipsikotik (SGA) olan aripiprazol, şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan etkili bir ilaçtır. Ancak gebelik ve emzirme üzerindeki etkileri henüz tam olarak belirlenmemiştir (Gentile 2004). Genellikle gebelikte antipsikotik tedavisi potansiyel obstetrik, teratojenik, nöro-davranışsal riskler ve neonatal toksisite riski ile ilişkilendirilmektedir. Bu risklerin ve psikozun tedavi edilmemesi durumunda doğabilecek risklerin klinisyenler ve hastalar tarafından etraflıca değerlendirilmesi gerekmektedir (Klier ve Lanczik 2005). 2001 - 2010 yılları arasında hamile kadınlarda SGA kullanım miktarını inceleyen yakın zamanda gerçekleştirilmiş bir çalışmada, gebelikte SGA kullanımı %0,4'ten %1,3'e çıkarak üç kat artarken birinci nesil antipsikotiklerin (FGA) %0,1'lik bir oran ile sabit miktarlarda reçete edildiği

gösterilmiştir. Ketiapin ve aripiprazol en sık verilen ilaçlar olarak belirlenmiştir (Park ve ark. 2017).

Ayrıca, kısmen antipsikotik ilaç kullanımından kaynaklanan hiperprolaktinemiye bağlı olarak antipsikotik ilaç tedavisi gören kadınlarda fertilitenin kontrol gruplarına oranla daha düşük olduğu bilinmektedir. Ancak aripiprazolün prolaktin seviyelerini yükseltme olasılığı düşük olduğundan gebe kalma olasılığı diğer antipsikotiklere oranla daha yüksek olabilir (Paulus 2013, Jones ve ark. 2014).

Aripiprazol 2002 yılından beri kullanımda olduğu halde bu tedavinin gebelik döneminde uygulanmasından doğan riskler ve faydalara yönelik sınırlı bilgi mevcuttur (Gentile 2014a). Mevcut bilgilerin çoğu nüfus temelli malformasyon riski çalışmaları, olgu sunumları veya küçük olgu serilerinden edinilmiştir (Gentile 2014b, Huybrechts ve ark. 2016, Gentile ve ark.

**Geliş Tarihi:** 01.06.2021, **Kabul Tarihi:** 10.08.2021, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 14.04.2023

<sup>1</sup>Kıdemli Danışman ve Bl. Bşk., Tata Main Hastanesi, Psikiyatri Bl.; Doç., Manipal Tata Tıp Fak., Jamshedpur, Hindistan, <sup>2</sup>Klinik Psikolog, Tata Main Hastanesi, Psikiyatri Bl., Jamshedpur, Hindistan, <sup>3</sup>Prof., Lisansüstü Tıp Eğitimi ve Araştırma Enstitüsü (PGIMER), Psikiyatri Bl., Chandigarh, Hindistan.

**Dr. Manoj Kumar Sahoo, e-posta:** drmanojkumar@gmail.com

2011). Bu çalışmalarda maruz kalmanın zamanlaması ve dozu, ruh sağlığı endikasyonları, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanımı gibi hamilelikte karıştırıcı faktörler ve diğer eşlik eden maruz kalma durumlarına ilişkin bilgiler sıklıkla eksiktir (Huybrechts ve ark. 2016, Bellet ve ark. 2015). Bu konudaki bilgi birikimi halen yetersiz olup literatürün zenginleştirilmesi gerekmektedir. Bu yazıda gebelik ve emzirme döneminde aripiprazole maruz kalmış iki olguyu sunmaktayız.

## OLGU

**Olgu 1:** 29 yaşındaki ilk kez gebe kalan bayan RK, gebeliğinin 10'uncu haftasında hastanemizin antenatal bölümüne başvurmuştur. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, onuncu revizyona (ICD-10) göre şizofreni tanısı konulan hasta son 7 yıldır işitme varsanları, kötülük görme sanrıları ve sosyal geri çekilme belirtileri ile psikiyatri polikliniğinde takip edilmekteydi. Gebelik tespit edildiği dönemde hasta klinik remisyondaydı ve düzenli olarak 1 yıldır günde 20 mg tablet aripiprazol ve günde 10 mg tablet essitalopram kullanmaktaydı. Kontrol için psikiyatri polikliniğine sevk edilmiştir. Hasta her iki ilaca da gebeliğin 10 haftası boyunca maruz kaldığından hastaya ve aile bireylerine fetüsün her iki ilaca da maruz kalmasının yaratabileceği riskler açıklanmıştır. Gebeliği devam ettirmenin risklerini, olumlu ve olumsuz yönlerini anladıktan sonra hasta ve aile bireyleri gebeliğin devam ettirilmesine karar vermiştir. İki ilaca da psikotik ve yakın zamandaki depresif belirtilerin nüksünü önlemek adına devam edilmiştir. Günde 20 mg tablet aripiprazol ve günde 10 mg tablet essitaloprama gebelik boyunca devam edilmiş ve hiçbir psikiyatrik semptom artışı gözlenmemiştir.

Hastanın 12. haftada yapılan rutin ultrasonografisinde, 18. haftada yapılan anomali taramasında ve kromozomal anormallikler için yapılan üçlü tarama testlerinde herhangi bir anormallik tespit edilmemiştir. Kan şekeri ve diğer rutin kan testlerinde de herhangi bir anormallik saptanmadı. Hasta 33. haftada fetal hareketlerde azalma şikayetiyle hastanemize yatırılmıştır. Koruyucu yaklaşım izlenerek takip edilmiştir. Ultrasonografin normal, hastanede kaldığı süre boyunca yapılan tüm kardiyotokografilerin (CTG) reaktif, 1 hafta sonra taburcu edildiğinde fetüs hareketlerinin iyi durumda olduğu gözlenmiştir. Gebeliğin 38. haftasında hastaneye yatırılıp spontane normal vajinal doğum yapmıştır. 2,69 kg doğan bebek doğumdan hemen sonra ağlamış ve bebeğin doğumdaki APGAR skoru 6 olarak kaydedilmiştir. Anne, tüm çabalarına rağmen yetersiz süt gelmesi nedeniyle bebeğini emzirememiştir. Bebek şu an 16 aylık olup öykü ve fiziki muayenelerde görüldüğü üzere gelişimsel bir problemi yoktur.

**Olgu 2:** Bayan LP, 24 yaşında, kadın, ilk başvuru sırasında katatonik belirtiler, sosyal geri çekilme, apati, işitme varsanı ve halüsinatör davranış öyküsü vardı. Kapsamlı klinik geçmiş ve muayene sonrasında şizofreni tanısı konmuştur. Son 5 yıldır psikiyatri polikliniğinde tedavi görmekteydi. En az iki yıldır günde 10 mg aripiprazol tablet ile tedavisine başarılı bir şekilde devam edilmekteydi. Aripiprazol kullanırken

gebelikten korunması tavsiye edildiği halde evlendikten 6 ay sonra gebe kalmıştır. Gebelik öğrenildiğinde durumun riskleri konuşulmuştur. Hasta ve eşi gebeliğe ve ilaç tedavisine devam etme kararı almıştır. İlaça devam edilmesiyle doğacak riskler aile bireylerine açıklanmıştır. Hasta antenatal kontrollere gebelik boyunca devam etmiştir. Hastanın 12. haftadaki rutin ultrasonunda, 18. haftadaki anomali taramasında ve kromozomal anomalilere yönelik üçlü tarama testlerinde herhangi bir anomali tespit edilmemiştir. Antenatal süreçte kan şekeri ve diğer rutin kan testlerinin sonuçları normal düzeyde seyretmiştir. Bu dönemde herhangi bir komplikasyon gözlemlenmemiştir. Hasta, gebeliğinin 38. haftasında spontane doğum başlangıcıyla hastanemize yatırılmıştır. Doğum sırasında kooperasyonu bozulan hasta ajite olmuş ve saldırganlaşmıştır. Genel anestezi altında obstetrik forseps kullanılmıştır. Doğumdan sonra bebek entübe edilerek bebek bakım odasına alınmıştır. 2,7 kg doğan bebeğin durumu bebek bakım odasında geçirdiği 3 gün içinde iyiye gitmiştir. Postpartum dönemde annenin psikiyatri polikliniğinde takibi sağlanmış ve günde 10 mg aripiprazol tablet ile tedavisine başarılı bir şekilde devam edilmiştir. Yetersiz süt gelmesi nedeniyle anne bebeğini emzirememiştir. Öykü ve fiziki muayenelerde görüldüğü üzere bebek sağlıklı olup normal gelişim göstermektedir. Şu an 1 yaşında olan bebeğin hiçbir gelişimsel problemi yoktur.

## TARTIŞMA

Şizofreninin gebelikteki seyri iyi tanımlanmamış olsa da bu gebelikler yüksek riskli olarak kabul edilmelidir (Howard 2005). Şizofreni hastası kadınların çocuklarında düşük APGAR skoru, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği, erken doğum, ölü doğum, malformasyon ve bebek ölümü riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir (Howard, 2005).

Klozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon ve ketiapin gibi ikinci nesil antipsikotiklerin (SGA) gebelik sırasında kilo artışı riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Nasrallah 2003). Aripiprazol en sık reçete edilen psikotropiklerden biri haline gelmiştir.

Olanzapin ve klozapin gibi SGA'ların kullanımında gestasyonel diabetes mellitus bildirilmiştir (Goldstein ve ark. 2000); hastalarımızda aripiprazol ile gestasyonel diabetes mellitus gelişmemiş olması güven vericidir. Benzer bulgular daha önceki olgu sunumlarında da belirtilmiştir (Mendhekar ve ark. 2004, Bellet ve ark. 2015).

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI'lar) depresyon tedavisinde ilk başvuru ilaçları olup gebelik sırasında tercih edilen antidepresanlardır. Özellikle essitalopram gebelik ve emzirme döneminde kullanıma yönelik iyi bir güvenlik profili sergilemektedir. İlk hastamızda tablet essitaloprama literatürde belirtilen güvenlik profili göz önünde bulundurularak devam edildi (Trifun ve ark. 2020).

Her iki hastamızda da gebelik literatürde tanımlandığı gibi güvenli şekilde sonuçlanmıştır (Mervak ve ark. 2008, Paulus

2013, Bellet ve ark. 2015) ancak ilk hasta gebeliğin 33. haftasında fetal hareketlerde azalma şikayetiyle hastaneye yatırılmıştır. Literatürde bu durumu açıklayacak bir kanıt mevcut olmadığından bu hastada fetal hareketlerin azalmasının nedenini aripiprazole bağlamak mümkün değildir (Cuomoet ve ark. 2018). Freeman ve ark. (2021), ilk trimesterde aripiprazole maruz kalan 158 kadını 690 kontrolle karşılaştırdıkları yakın tarihli bir çalışmada, ilk trimesterde aripiprazole maruz kaldıktan sonra majör malformasyon riskinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu sonuçlar güven verici olsa da nispeten düşük katılımcı sayısı sınırlı olduğundan bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, literatürde aripiprazole bağlı düşük insidansında artış da tanımlanmıştır ve bunun sebebinin prolaktin seviyelerindeki düşüğe bağlı olabileceği ifade edilmiştir (Sakai ve ark. 2017).

Her iki hastamızda da yetersiz süt gelmesi gözlemlenmiştir. Komaroff (2021) tarafından yakın zamanda gerçekleştirilen ve hastanın 10 mg aripiprazol ile tedavi edildiği bir çalışmada da benzer bir yetersiz emzirme durumu görülmüş, geçmişte birkaç başka olguda da benzer bulgular bildirmiştir (Mendhekar ve ark. 2004, Lutz 2010, Nordeng 2014). Yetersiz süt gelmesinin önemli klinik nedenleri olabilmektedir. Olası bir açıklama, aripiprazolün tuberoinfundibular dopaminerjik sistemdeki kısmi agonistik etkisidir. Bu durum prolaktin salınımını engelleyerek emzirmenin gerçekleştirilememesine neden olur. Bu bağlamda klinik çalışmalar aripiprazol tedavisinin prolaktin seviyelerini düşürebileceğini kanıtlamıştır (Kane ve ark. 2002, Potkin ve ark. 2003). Emzirmenin veya ilacın kesilip kesilmeyeceğine ya da her ikisine birden devam edilmesine ilişkin bir karar ancak ilacın annenin klinik ihtiyacı ve edineceği faydalar, bebeklerde görülebilecek ciddi yan etki riski ve emzirmenin faydaları gibi çeşitli değişkenler göz önünde bulundurulduktan sonra verilebilir (American Academy of Pediatrics Committee on Drugs 2001). Klinisyenler, gebe kalmak isteyen veya gebeliğinin erken dönemlerinde olan aripiprazol kullanıcılarına ileriye dönük rehberlik sağlamalı ve ilaç alternatifleri konusunda bilgi vermelidir (Komaroff 2021).

Ek olarak doğumdan hemen sonraki dönemde annede nüks riski göz önünde bulundurulmalıdır. Annede nüks riski ve diğer antipsikotiklerin yan etki profilinden ötürü kullanılmayacak olmasından dolayı iki hastamızda da aripiprazol tedavisine devam edilmiştir.

## SONUÇ

Literatür, aripiprazole maruz kalan bebeklerde yan etki riskinin düşük olduğunu ve bu nedenle gebelik sırasında ilacın kesilmesinin yaratacağı risklerin ilaca devam etmenin riskleriyle etrafıca değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır ve ilacın güvenliği konusunda daha geniş bir veri tabanı oluşturulana kadar bu ilaç gebelik ve emzirme döneminde dikkatli kullanılmalı, kararlar vaka bazında verilmelidir.

- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs (2001) Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 108: 776–89.
- Bellet F, Beyens MN, Bernard N ve ark. (2015) Exposure to aripiprazole during embryogenesis: a prospective multicenter cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 24: 368–80.
- Cuomo A, Goracci, A, Fagiolini A (2018) Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice. *Journal of Affective Disorders* 228: 229–37.
- Freeman MP, Viguera AC, Góez-Mogollón L ve ark. (2021) Reproductive safety of aripiprazole: data from the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Arch Womens Ment Health* 24:659-67.
- Gentile S (2004) Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 38:1265–71.
- Gentile S (2014a) A safety evaluation of aripiprazole for treating schizophrenia during pregnancy and puerperium. *Expert Opin. Drug Saf* 13:1733–42.
- Gentile S (2014b) Pregnancy exposure to second-generation antipsychotics and the risk of gestational diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 13:1583–90.
- Gentile S, Tofani S, Bellantuono C (2011) Aripiprazole and pregnancy: a case report and literature review. *J Clin Psychopharmacol* 31:531–2.
- Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC (2000) Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 20: 399–403.
- Howard LM (2005) Fertility and pregnancy in women with psychotic disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 119:3–10.
- Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Paterno E ve ark. (2016) Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry* 73: 938–46.
- Jones II, Chandra PS, Dazzan P ve ark. (2014) Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 384:1789–99.
- Kane JM, Carson WH, Saha AR ve ark. (2002) Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 63: 763–71.
- Klier CM, Lanczik MH (2005) Psychopharmacological treatment of pregnant women and women of childbearing potential. *Psychiatrie & Psychotherapie* 1: 17 – 24.
- Komaroff A (2021) Aripiprazole and lactation failure: The importance of shared decision making. A case report. *Case Reports in Women's Health* 30: e00308
- Lutz UC, Hiemke C, Wiatr G (2010) Aripiprazole in pregnancy and lactation. A case report. *J Clin Psychopharmacol* 30:204-5
- Mendhekar DN, Sunder KR, Andrade C (2006) Aripiprazole use in a pregnant schizoaffective woman. *Bipolar Disorders* 8: 299–300.
- Mervak B, Collins J, Valenstein M (2008) Case report of aripiprazole usage during pregnancy. *Arch WomensMent Health* 11:249–50.
- Nasrallah H (2003) A review of the effects of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 28(Suppl.): 83–96.
- Nordeng H, Gjerdalen G, Brede WR (2014) Transfer of aripiprazole to breast milk. A case report. *J Clin Psychopharmacol* 34:272-5.
- Park Y, Huybrechts KF, Cohen ve ark. (2017) Antipsychotic medication use among publicly insured pregnant women in the United States. *Psychiatr. Serv* 68:1112-9
- Paulus W (2013) Is the use of aripiprazole safe during first trimester of pregnancy? *Reprod. Toxicol.*37: 87.
- Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ ve ark. (2003) Aripiprazole, an ntipychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60: 681–90.
- Sakai T, Ohtsu F, Mori C ve ark. (2017) Signal of Miscarriage with Aripiprazole: A Disproportionality Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Drug Saf* 40:1141-6.
- Trifu SC, Popescu A, Marian MA (2020) Affective disorders: A question of continuing treatment during pregnancy *Exp Ther Med* 20:3474-82.