

Cardiale neveneffecten van cholinesteraseremmers: een reden tot terughoudendheid in voorschrijven?

A.M. Salarbaks,^a C.M.Boomkamp-Snoeren,^a E van Puijenbroek,^b P.A.F. Jansen,^c R.J. van Marum^c

Cardiac effects of cholinesterase inhibitors: a reason for restraint?

Cholinesterase inhibitors are prescribed in the treatment of mild or moderate Alzheimer's dementia. Little is known about the cardiac safety of these drugs. We present two different cases in which cardiac events occurred during the use of a cholinesterase inhibitor. The pathophysiology, the effects of these drugs on the heart, information about the reports of side effects in pharmacovigilance databases and known literature are discussed. Although cardiac risks of cholinesterase inhibitors seem small, we advise to monitor cardiac effects of cholinesterase inhibitors carefully in patients with existing cardiac disease, especially in those using concomitant drugs known to interact with the cardiac risks of cholinesterase inhibitors.

Keywords: dementia, cholinesterase inhibitors, cardiac safety, side effects.
Tijdschr Gerontol Geriatr 2009; 40: 00-00

Samenvatting

Cholinesteraseremmers worden voorgeschreven bij de behandeling van lichte tot matig ernstige dementie. Er is nog relatief weinig bekend over de veiligheid van deze groep ge-

neesmiddelen bij patiënten met cardiale aandoeningen. In deze les presenteren wij twee patiënten waarbij het starten van een cholinesteraseremmer werd gevolgd door een acute cardiovasculaire aandoening. Wij beschrijven de cardiale effecten van cholinesteraseremmers en geven informatie over gerapporteerde cardiale bijwerkingen en potentiële geneesmiddeleninteracties met cardiale consequenties. Hoewel het absolute risico op cardiale bijwerkingen gering is, lijkt het verstandig de cardiale functie goed te monitoren bij patiënten met cardiale problemen, met name indien zij medicatie gebruiken die de negatieve potentiële cardiale effecten van

^a AIOS klinische geriatrie UMC Utrecht, afdeling Geriatrie

^b Huisarts, Nederlands bijwerkingencentrum Lareb

^c Klinisch geriater-klinisch farmacoloog, UMC Utrecht, afdeling Geriatrie

Correspondentie dr R. J. van Marum, klinisch geriater-klinisch farmacoloog, Universitair Medisch Centrum

Utrecht, afdeling Geriatrie. Email:

r.j.vanmarum@umcutrecht.nl

cholinesteraseremmers kunnen versterken.

Dames en Heren,

Begin 70-er jaren werd in hersenen van patiënten met de Alzheimer dementie (AD) degeneratie van acetylcholine (ACh) producerende neuronen aangetoond. Naar aanleiding hiervan werd de cholinerge hypothese geformuleerd die postuleerde dat stimulatie van het cholinerge systeem in de hersenen zou moeten leiden tot functioneel herstel.¹ Dit leidde tot ontwikkeling van geneesmiddelen die het cholinerge systeem moesten stimuleren. De eerste hiervoor commercieel beschikbare geneesmiddelen remmen het enzym cholinesterase (ChE), dat verantwoordelijk is voor de afbraak van ACh in de synaptische spleet. In Nederland zijn twee ChE-remmers voor de behandeling van matige tot ernstige AD geregistreerd: rivastigmine sinds 1998 en galantamine sinds 2003. Rivastigmine is daarnaast ook geregistreerd voor de behandeling van Parkinsondementie. Onder andere als gevolg van de gemelde oversterfte bij galantaminegebruik ten opzichte van placebo in twee studies bij patiënten zonder dementie maar met matige cognitieve stoornissen (MCI) zijn toenemend vragen gerezen over de cardiovasculaire veiligheid van deze middelen (<http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/F31CBCAA-D7A7-478A-B1EA-8BA828FDEC6B/o/20051026ddremcade4.pdf>). Wij beschrijven twee ziektegeschiedenissen waarbij gebruik van een ChE-remmer (in beide gevallen gaat het om galantamine) mogelijk geleid heeft tot cardiale bijwerkingen. Daarnaast bespreken wij het effect van ChE-remmers op de hartfunctie en de literatuur betreffende cardiale risico's van ChE-remmers.

Patiënt A, een 70-jarige man, werd verwezen naar de geheugenpolikliniek van het Universitair Medisch Centrum Utrecht voor medicamenteuze behandeling van een eerder dat jaar elders gestelde diagnose AD. Zijn voorgeschiedenis vermeldt een acuut myocardinfarct 20 jaar geleden, hypertensie, nefrectomie in verband met een Grawitz tumor en status na ileus. Hij gebruikte spironolacton, metoprolol, carbasalaatcalcium, losartan, hydrochloorthiazide, rosuvastatine en zo nodig een fentolamine/papaverine injectie. De score op de Mini Mental State Examination (MMSE) was 20/30. Neuropsychologisch onderzoek toonde meervoudige cognitieve stoornissen passend bij een beginnend dementiesyndroom met hoofdzakelijk een corticaal profiel. Bij lichamelijk onderzoek wordt een bloeddruk gemeten van 130/80 mmHg. Over het hart normale coronen, enkele extrasystolen zonder souffles. De geschatte renale klaring bedroeg 45 ml/min/1.73

m² conform eerder onderzoek. Overig laboratoriumonderzoek was niet afwijkend. Het elektrocardiogram (ECG) toonde een sinusritme, frequentie 53 slagen/min, horizontale hartas, eerste graads AV-blok en een matige R-progressie over de precordiale afleidingen. De QTc-tijd bedroeg 448 milliseconden. De MRI van de hersenen toonde atrofie van de temporaalhoornen beiderzijds en zeer geringe witte-stofafwijkingen in de waterscheidingsgebieden. De diagnose dementie bij waarschijnlijk AD werd gesteld en er werd gestart met galantamine 1 dd 8 mg. Drie weken na het starten van de galantamine overleed de patiënt aan een acute hartstilstand.

Patiënt B, een 77-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis een wervelkanaalstenose en urine incontinentie werd in 2007 gezien op de geheugenpolikliniek van de afdeling geriatrie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht in verband met geheugenklachten, concentratieproblemen, initiatiefverlies en gedragsproblematiek. Zij gebruikte op dat moment temazepam, diclofenac, paracetamol, pantoprazol en lactulose. Uit neuropsychologisch onderzoek blijken tekorten op meerdere cognitieve domeinen. De MMSE was 27/30. Bij lichamelijk onderzoek werd een tensie gemeten van 155/95 mmHg. Over het hart werd een systolische soufflé gehoord. Reflexen zijn beiderzijds goed opwekbaar, met een lichte hyperreflexie van de knie- en achillespeesreflex links. De renale klaring bedroeg 37ml/min/1.73 m², zonder afwijkingen bij echografie van de nieren. Er waren geen elektrolytstoornissen. Het ECG toonde een sinusritme, frequentie 77 slagen/min, met een linker anterior fascikelblok met negatieve T-toppen in de onderwandafleidingen. Een MRI van de hersenen in 2006 toonde minimale witte-stofafwijkingen en perifere en centrale atrofie. De diagnose mogelijk AD werd gesteld en er werd gestart met galantamine 1 dd 8 mg. Na 4 weken werd de dosering verhoogd naar 1 dd 16 mg. Een week na deze ophoging kreeg zij thoracale pijnklachten als gevolg van een non-ST elevatie myocardinfarct waarvoor zij werd opgenomen op de hartbewaking. Het ECG liet ten opzichte van eerdere ECG's enigszins gewijzigde negatieve T-toppen in V4 en V5 zien. De ChE-remmer werd gestaakt. Gezien de vermoede bijwerking is niet gestart met een andere ChE-remmer.

ACh is een neurotransmitter waarvoor in verschillende organen receptoren bestaan. Deze receptoren kunnen worden onderverdeeld in de nicotine- en de muscarinereceptoren. De nicotinereceptoren komen voor bij de neuromusculaire overgang, ganglionaire synapsen en in de hersenen. De muscarinereceptoren zijn onderverdeeld in M1 tot M5-receptoren. Stimulatie van de M1 receptor en/of antagonisme van de M2 receptoren leidt tot verbetering van cogni-

tief functioneren. De M₂ receptoren worden ook in het hart en glad spierweefsel gevonden. Stimulatie van deze receptoren geven o.a. inhibitoire effecten zoals vagale inhibitie op het hart. Antagonisme van M₂ en M₃ receptoren leidt o.a. tot verbeterde longfunctie bij COPD en verminderde contractiliteit van de blaas. Stimulatie van M₃ receptoren geeft gastrointestinale problemen als misselijkheid en diarree.²

Van ChE zijn twee sub-types bekend: butyrylcholinesterase (BuChE) en acetylcholinesterase (AChE). AChE kan weer onderverdeeld worden in drie verschillende isovormen: monomeren [G₁], dimeren [G₂] en tetrameren [G₄]. Galantamine en rivastigmine zijn beide reversibele inhibitoren van ChE. Galantamine potentieert de actie van AChE op de nicotinereceptor en remt alleen het AChE, rivastigmine remt zowel AChE als BuChE, maar heeft geen effect op de nicotinereceptor. De klinische consequenties van deze verschillen zijn onduidelijk. Anders dan rivastigmine wordt galantamine in de lever gemetaboliseerd door het cytochroom P-450 (2D6 en 3A4) enzym.^{3,4} Door gelijktijdige toepassing van inductoren van het CYP-2D6 (oa paroxetine, fluoxetine) en 3A4 (o.a. amiodarone, verapamil, erytromycine, ketoconazol) kan de spiegel van galantamine sterk toenemen.^{4,5} Beide middelen hebben sterkere centrale dan perifere werking. Desondanks zijn er cholinerge effecten op het hartritme.⁶ Deze effecten zijn o.a. gerelateerd aan stimulatie van de nervus vagus. Gepubliceerde studies naar cardiovasculaire veranderingen bij gebruik van galantamine en rivastigmine vonden géén significante veranderingen van hartritme, bloeddruk en ECG parameters.⁷⁻⁹ Studies met het niet in Nederland verkrijgbare donepezil lieten zien dat de verhoogde parasympatische activiteit leidde tot afname van de hartslag-variabiliteit (HRV).¹⁰ De aanwezigheid van enige HRV is een teken van cardiovasculaire gezondheid en afname hiervan geeft aan dat er sprake is van een slechte autonome homeostatische controle.

Geregistreerde cardiale bijwerkingen

Cardiale bijwerkingen zijn volgens de officiële productinformatie van rivastigmine zeldzaam tot zeer zeldzaam (angina pectoris < 1/1000, aritmieën en hypertensie < 1/10.000, syncope ≥ 1/1000 tot < 1/100) (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Exelon/H-169-PI-nl.pdf>). In de 1B-tekst van galantamine worden hogere prevalenties gemeld (atriale aritmieën, myocardinfarct of -ischemie en palpitaties > 1/1000; hypertensie ≥ 1/100 tot < 1/10; ernstige bradycardie < 1/1000; AV-blok < 1/10.000, syncope ≥ 1/100 tot < 1/10) (<http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h31374.pdf>). Er wordt dan ook geadviseerd voorzichtig te zijn met voorschrijven van galantamine bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, hartfalen NYHA

klasse III-IV, onstabiele angina pectoris, 2^o graads AV-blok en hernieuwd atriumfibrilleren). Bij rivastigmine wordt slechts gewaarschuwd voor rivastigmine gebruik bij patiënten met sick sinusyndroom of met geleidingsstoornissen (sinoatriaal blok, atrioventriculair blok).

Meerdere case-reports zijn verschenen waarin cardiale bijwerkingen bij gebruik van ChE-remmers beschreven worden. Het betreft hier veelal klachten bij bradycardie, syncope en verlenging van het QTc interval.¹¹⁻¹⁶ In twee gerandomiseerde dubbelblinde studies met galantamine bij patiënten met MCI bleken in de interventiegroep meer sterfgevallen op te treden dan in de placebogroep (1.4% t.o.v. 0.3%; RR [95% CI], 1.70 [1.00, 2.90]).¹⁷ Ongeveer de helft hiervan lijkt het gevolg te zijn van cardiovasculaire oorzaken. Hierbij moet worden opgemerkt dat het aantal sterfgevallen in de placebogroep lager lag dan verwacht. De resultaten van deze studie leidden in 2005 tot een "dear doctor letter" en een aankondiging van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen van nader onderzoek naar de veiligheid van galantamine ([http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/people/actueel/2005-03-09-CBG+onderzoekt+veiligheid+galantamine+\(Reminyl\)+na+verhoogde+mortaliteit+bij+Milde+Cognit/default.htm](http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/people/actueel/2005-03-09-CBG+onderzoekt+veiligheid+galantamine+(Reminyl)+na+verhoogde+mortaliteit+bij+Milde+Cognit/default.htm)). Hiervan zijn tot op heden geen uitkomsten gemeld. Een recente meta-analyse naar overlijdensrisico in twaalf grote gerandomiseerde dubbelblinde studies met galantamine liet echter voor de groep patiënten met galantamine (n = 4116) ten opzichte van placebogebruikers (n = 2386) geen verhoogde sterftekans zien.¹⁸ Ook zijn er geen aanwijzingen voor een verhoogde sterftekans bij het gebruik van rivastigmine of galantamine.¹⁹ Hierbij moet wel worden opgemerkt dat patiënten met ernstige cardiovasculaire morbiditeit vaak van deze onderzoeken zijn uitgesloten, zodat deze studies mogelijk geen goede inschatting geven van het risico in de praktijk.

Spontane meldingen van mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen in nationale databases.

In de Franse Farmacovigilantie database werden tot maart 2006 1058 spontane meldingen van bijwerkingen met ChE-remmers opgenomen. Ongeveer eenderde van de gemelde bijwerkingen was het resultaat van een geneesmiddeleninteractie. Cardiovasculaire medicatie (β-receptor antagonist, digoxine, amiodarone) bleek het meest frequent aanleiding te geven tot (farmacodynamische) geneesmiddeleninteracties met ChE remmers.⁴ Meer dan 50% van deze bijwerkingen betrof dan ook bradycardie. Farmacokinetische interacties (m.n. remming metabolisme galantamine) traden veel minder frequent op. In België werden tot april 2006 5 gevallen van bradycardie en 2 gevallen van AV-blok gemeld.²⁰

In de database van het Landelijk Bijwerkingencentrum Lareb zijn in de periode van mei 1999 tot februari 2008 37 meldingen van mogelijke cardiale bijwerkingen bij gebruik van ChE-remmers geregistreerd. Het betreffen bijwerkingen als acuut myocardinfarct, angina pectoris en ritmestoornissen (AV-blok, bradycardie, sinusaritmie en boezemfibrilleren). Eénmaal werd een verlengde QT-tijd gemeld. Sinds 2000 zijn er zeven meldingen van overlijden tijdens het gebruik van galantamine of rivastigmine. Het gemiddelde tijdsinterval tussen de start van de

ChE-remmer en het optreden van de vermoede bijwerking is ruim anderhalve maand, sterk variërend van 1 dag tot 1 jaar. De gemiddelde leeftijd van de betrokken patiënten is 76 jaar, variërend van 63 tot 94 jaar. De vraag blijft, zowel bij de meldingen van bijwerkingen als van overlijden, of er een werkelijke relatie is met het gebruikte middel, dan wel met de leeftijd, comorbiditeit of comedicaatie. Ondanks de forse stijging van het aantal gebruikers, lijkt het aantal meldingen in de afgelopen jaren niet toe te nemen (tabel 1).

Tabel 1 Aantal gebruikers ChE-remmers (www.gipdatabank.nl) ten opzichte van het aantal meldingen van bijwerkingen en overlijden (Lareb).						
jaar	aantal gebruikers		aantal meldingen cardiale bijwerkingen		aantal meldingen overlijden	
	Galantamine	Rivastigmine	Galantamine	Rivastigmine	Galantamine	Rivastigmine
2003	93	3708	0	1	0	0
2004	972	4297	2	3	1	1
2005	2433	4536	1	2	0	0
2006	4007	5667	3	5	0	1
2007	5708	6796	2	1	0	1

Ook beide patiënten in de casus hadden bij start van de ChE-remmer al cardiale afwijkingen. Bij patiënt A was er reeds sprake van een eerste graads AV-blok met een bradycardie bij gebruik van een betablokker en heeft galantamine mogelijk het onderliggend cardiaal lijden verergerd. Ook patiënt B had voor het starten met galantamine een afwijkend ECG met negatieve T-toppen. Gebruikmakend van het Naranjo-algoritme voor inschatting van de waarschijnlijkheid dat de gevonden effecten inderdaad geneesmiddelenbijwerkingen zijn, is in beide casus sprake van een “mogelijke” bijwerking.²¹

Conclusie:

Dames en Heren, hoewel ChE-remmers de cardiale functie kunnen beïnvloeden, is de gemelde incidentie van ernstige cardiale bijwerkingen bij gebruik van deze middelen laag. Echter, door de sterke groei in het voorschrijven van deze geneesmiddelen en het sinds april 2007 opheffen van nadere voorwaarden voor het voorschrijven hiervan (tot dan alleen door deskundige medisch specialist) neemt de kans op voorkomen van cardiale bijwerkingen toe. De vraag is of bij patiënten met onderliggende cardiale afwijkingen afgezien moet worden van therapie met ChE-remmers. De 1B-teksten van galantamine en ri-

vastigmine zijn daarbij weinig behulpzaam daar zij enkel adviseren tot voorzichtigheid zonder dat duidelijk is waaruit deze voorzichtigheid dient te bestaan. Richtlijnen betreffende het gebruik van ChE-remmers bij patiënten met hartproblemen ontbreken zodat de voorschrijver aangewezen is op eigen interpretatie van de veiligheid van deze middelen voor de individuele patiënt.

Ondanks het feit dat het aantal meldingen van cardiovasculaire bijwerkingen ten opzichte van het gebruik van ChE-remmers laag is, is het belangrijk alert te blijven bij het voorschrijven hiervan bij patiënten met cardiale morbiditeit. Totdat meer duidelijkheid bestaat over de cardiale risico's van ChE-remmers willen wij adviseren om in de volgende situaties voor het starten van rivastigmine of galantamine een ECG te verrichten en deze na enkele weken te herhalen :

1. bij patiënten met cardiale aandoeningen (ritme- of geleidingsstoornissen, angina pectoris, hartfalen) (geneesmiddel-ziekte interactie).
2. bij patiënten die geneesmiddelen krijgen voorgeschreven die bradycardie of verlenging van het QTc-interval kunnen geven (geneesmiddel-geneesmiddelinteractie)

Bij cardiaal belaste patiënten waarbij galantamine wordt voorgeschreven dient dit beleid ook te worden toegepast bij gebruik van medicatie met een belangrijk remmend effect op de af-

braak van galantamine via het cytochroom P450 enzymstelsel (tabel 2).

Bij het optreden of verergeren van een bradycardie of verlenging van de QTc-tijd dient de

voorschrijver zeer terughoudend te zijn met continueren of verder ophogen van de ChE-remmer.

Tabel 2 Geneesmiddelinteracties met potentieel effect op cardiale functie waarbij extra monitoring gewenst is.	
potentieel effect	galantamine
verhoging serumspiegels ChE-remmer (farmacokinetische interactie)	Inhibitie CYP-2D6 <i>sterk:</i> Bupropion Fluoxetine Paroxetine <i>matig:</i> Duloxetine Terbinafine Inhibitie CYP-3A4 <i>sterk:</i> Clarithromycine Itraconazol Ketoconazol <i>matig:</i> Aprepitant Erytromycine Fluconazol Verapamil Grapefruitsap
	Galantamine + rivastigmine
Bradycardie (farmacodynamische interactie)	Amiodarone β -blokkers Digoxine Diltiazem Verapamil
Qtc verlenging (farmacodynamische interactie)	Amiodarone Cisapride Clarithromycine Domperidon Erytromycine Sotalol Terfenadrine

Dankbetuiging

Literatuur

- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):137-47.
- Langmead CJ, Watson J, Reavill C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):232-43. Epub 2007 Dec 20.
- Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. *Drugs Aging*. 2004;21(7):453-78.

- 4 Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Montrastruc JL. Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Saf.* 2007;30(11):1063-71.
- 5 Bentué-Ferrer D, Tribut O, Polard E, Allain H. Clinically significant drug interactions with cholinesterase inhibitors: a guide for neurologists. *CNS Drugs.* 2003;17(13):947-63.
- 6 Masuda Y. Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease—from basic research to bedside. *Curr Alzheimer Res.* 2004 Nov;1(4):315-21.
- 7 Morganroth J, Graham S, Hartman R, Anand R. Electrocardiographic effects of rivastigmine. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(5):558-568
- 8 Ballard C, Lane R, Barone P, Ferrara R, Tekin S. Cardiac safety of rivastigmine in Lewy body and Parkinson's disease dementias. *Int J Clin Pract* 2006;60(6):639-645.
- 9 Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ* 2000; 321(7274):1445-1449
- 10 McLaren AT, Allen J, Murray A, Ballard CG, Kenny RA. Cardiovascular effects of donepezil in patients with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15(4):183-188
- 11 Bordier P, Garrigue S, Lanusse S et al. Cardiovascular effects and risk of syncope related to donepezil in patients with Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2006; 20(5):411-417.
- 12 Leentjes AFG, Kragten JA. Totaal atrioventriculair blok tijdens behandeling met galantamine. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.* 2006; 150:563-566.
- 13 Kayrak M, Yazici M, Ayhan SS, Koc F, Ulgen MS. Complete atrioventricular block associated with rivastigmine therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(11):1051-3.
- 14 Walsh E, Dourish J. Prolonged QT interval with rivastigmine. *Br J Psychiatry* 2002; 180:466.
- 15 Fisher AA, Davis MW. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. *Ann Pharmacother.* 2008;42(2):278-83.
- 16 Suleyman T, Tevfik P, Abdulkadir G, Ozlem S. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. *Emerg Med J.* 2006;23(8):641-2.
- 17 Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock GK, Truyen L, Mayorga AJ, Wang D, Brashear HR, Nye JS; The GAL-INT-11/18 Study Group. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology.* 2008;70(22):2024-2035.
- 18 Feldman HH, Pirttila T, Dartigues JF, Everitt B, Van Baelen B, Brashear HR, Berlin JA, Battisti WP, Kavanagh S. Analyses of mortality risk in patients with dementia treated with galantamine. *Acta Neurol Scand.* 2008 Jun 1. [Epub ahead of print]
- 19 López-Pousa S, Olmo JG, Franch JV, Estrada AT, Cors OS, Nierga IP, Gelada-Batlle E. Comparative analysis of mortality in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil or galantamine. *Age Ageing.* 2006;35(4):365-71.
- 20 Roisin T., van Ermen A., Rogiers A. Cardiac Adverse Effects with Cholinesterase Inhibitors. (abstract no 34). *Drug Safety* 2006;29(10):911-1011
- 21 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 1981;30(2):239-45.