

Ook nieuw anti-rookmiddel geeft bijwerkingen

Stoppen blijft lastig, o

Van het relatief nieuwe varenicline, dat wordt gebruikt om te stoppen met roken, zijn nog niet alle bijwerkingen bekend. Bovendien is het lastig onderscheid te maken tussen bijwerkingen van dit middel enerzijds en klachten die ontstaan door het stoppen met roken anderzijds. Hieronder een bespreking van de bijwerkingen die zijn te verwachten.

Tekst | Ingrid Oosterhuis en Kees van Grootheest

Van de Nederlandse bevolking rookt 28% [1]. Roken verhoogt de kans op hart- en vaatziekten, ademhalingsproblemen en maligniteiten en vormt hiermee een belangrijk gezondheidsrisico [2, 3]. Voor stoppen met roken zijn diverse geneesmiddelen beschikbaar, waaronder varenicline (Champix), dat sinds 2007 op de markt is.

De behandeling met varenicline bestaat uit een dosering van 2 mg per dag gedurende twaalf weken. In de eerste week wordt de dosering opgebouwd. Vier dagen na starten met varenicline is de gewenste plasmaconcentratie bereikt. In de tweede week van de behandeling moet de patiënt stoppen met roken [4].

Varenicline heeft een ander werkingsmechanisme dan de al bestaande geneesmidde-

len voor deze indicatie, die vooral selectief catecholaminen zoals dopamine en norepinefrine remmen. Dit artikel bespreekt de bijwerkingen die aan de hand van het werkingsmechanisme theoretisch te verwachten zijn en welke bijwerkingen aan Lareb gemeld zijn.

Werking

Tijdens het roken wordt nicotine afgegeven, een stof die voornamelijk de nicotinerge acetylcholinereceptoren van het mesolimbische dopaminerge systeem (het 'beloningscentrum') in de hersenen stimuleert. Hierdoor komen acetylcholine, (nor)epinefrine, dopamine en serotonine vrij [1]. Voornamelijk door dopamine ontstaat een prettig gevoel.

Vaker roken leidt tot een verminderde gevoeligheid van de nicotinereceptoren (desensitisatie) en voor toename van het aantal nicotinereceptoren, waardoor meer nicotine nodig is voor hetzelfde prettige gevoel en afhankelijkheid optreedt. Ontwenningsschijnselen bij het stoppen met roken duren ongeveer een maand. De psychische ontwenningsschijnselen kunnen echter langer aanhouden [1].

Varenicline is de eerste specifieke partiële agonist van de nicotine-acetylcholinereceptor. Door de partiële agonistische werking van varenicline komt circa 30-60% van de hoeveelheid dopamine vrij die vrijkomt bij het gebruik van nicotine, een volledige agonist. Varenicline heeft een hogere affiniteit

voor de $\alpha_4\beta_2$ -nicotinereceptor dan nicotine. Hierdoor verdringt varenicline nicotine van de receptor, waardoor de aangename effecten van het roken afnemen [2].

Misselijkheid is de meest voorkomende dosisafhankelijke bijwerking bij het gebruik van varenicline, de literatuur geeft percentages tot 40% [2]. Andere bijwerkingen die bij meer dan 10% van de gebruikers voorkomen zijn hoofdpijn, slapeloosheid en abnormale dromen [4]. Onderscheid maken tussen bijwerkingen enerzijds en klachten die ontstaan door het stoppen met roken anderzijds is lastig.

Bijwerkingenprofiel

Door het gebruik van varenicline zal er minder dopamine vrijkomen dan wanneer er gerookt wordt. Hierdoor nemen ook de concentraties van acetylcholine, (nor)epinefrine en serotonine af en kunnen ongewenste effecten ontstaan.



Nog depressiever

Een 47-jarige man, bekend met een stabiele depressie waarvoor hij citalopram 20 mg per dag gebruikt, ontwikkelt toenemende klachten van depressiviteit sinds de start van varenicline. De huisarts meldt dat varenicline meerdere malen gestopt en herstart is, wat steeds resulteerde in een afname van de klachten na staken en een terugkeer van de klachten na herstarten. Naast citalopram gebruikt deze man ook omeprazol en simvastatine.

ok met varenicline

• **Acetylcholine en (nor)epinefrine.** De acetylcholinereceptor bestaat uit nicotinerge en muscarinerge receptoren. Roken stimuleert de nicotinerge receptoren. Nicotine zorgt voor verlaagde absorptie en verminderde werking van insuline, waardoor rokende patiënten met diabetes type 1 15-20% meer insuline nodig hebben [5]. Stoppen met roken zorgt ervoor dat er minder insuline nodig is, terwijl de dosering van insuline vaak niet aangepast wordt en hypoglykemie kan optreden.

De muscarinerge receptoren zijn vermoedelijk betrokken bij het geheugen en de bewegingsfunctie. [3] (Nor)epinefrine is voornamelijk betrokken bij bloeddrukverhoging, alertheid, stemming en is onderdeel van het beloningssysteem.

Een tekort aan acetylcholine en (nor)epinefrine kan leiden tot klachten ten gevolge van verminderde sympathicusactiviteit, zoals spierzwakte en amnesie bij acetylcholine en

Rokers die varenicline (Champix) gebruiken, moeten in de tweede week van de behandeling stoppen met roken.



Meest gemeld: neerslachtigheid en misselijkheid

Naar aanleiding van het gebruik van varenicline zijn tot 1 september 2009 door Lareb negentig meldingen ontvangen van zorgverleners en patiënten. Neerslachtigheid, misselijkheid (ieder acht meldingen) en abnormaal dromen en slapeloosheid (alle zeven meldingen) zijn het meest gemeld, gevolgd door hoofdpijn (zes meldingen), depressie (vijf meldingen), spierspasmen, huiduitslag en suïcidale gedachten (ieder vier meldingen). De meeste gemelde bijwerkingen zijn bekende bijwerkingen van varenicline of kunnen samenhangen met het stoppen met roken.

Van de theoretisch te verwachten bijwerkingen ontving Lareb twee meldingen van geheugenproblemen en een melding van hypoglykemie bij een patiënt met diabetes type 1.

Varenicline wordt sinds december 2008 gevolgd met Lareb Intensive Monitoring (LIM), waaraan ruim 56% van alle apotheken in Nederland deelneemt. In het eerste half jaar hebben meer dan tweehonderd deelnemers zich aangemeld, met een gemiddelde leeftijd van 50 jaar. De meeste bijwerkingen die met LIM worden gemeld betreffen misselijkheid, hoofdpijn en slaapproblemen.

bloeddrukverlaging, verminderde alertheid of neerslachtigheid bij (nor)epinefrine [3].

• **Dopamine en serotonine.** Dopamine en serotonine zijn betrokken bij emotionaliteit en stemming. Ook is dopamine betrokken bij het bewegingsapparaat en de hormoonsecretie, waardoor tekorten kunnen leiden tot bewegingsstoornissen en minder hormoonsecretie van bijvoorbeeld prolactine [3]. Serotonine is betrokken bij onder meer de handhaving van waaksaapritme, lichaamstemperatuur, eetpatroon en gedrag. Bij een tekort aan serotonine ontstaan klachten als slaapstoornissen, hypothermie, gewichtstoename, gedragsveranderingen en depressie of suïcidaliteit [3].

De Food and Drug Administration heeft eind 2007 gewaarschuwd voor het gebruik van varenicline en voor een verhoogd risico op gedragsveranderingen, agitatie, stemmingswisselingen en suïcidale gedachten [6]. De officiële productinformatie van varenicline is hierop aangepast. Het is echter moeilijk vast te stellen hoe groot het risico is, omdat ook stoppen met roken een rol kan spelen bij deze gedragsveranderingen [2].

In de officiële productinformatie van varenicline zijn geen relevante CYP-interacties beschreven [4]. Maar roken induceert CYP1A2. Stoppen met roken kan daarom

leiden tot hogere plasmaspiegels van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP1A2. De klinische relevantie hiervan is niet duidelijk [5].

Een aantal van bovenstaande hypothetische bijwerkingen staat beschreven in de officiële productinformatie van varenicline [4]. Spierzwakte, amnesie, hypoglykemie, ADHD en hypotensie zijn niet beschreven.

Lareb Intensive Monitoring

Omdat varenicline een betrekkelijk nieuw geneesmiddel is, zijn mogelijk nog niet alle bijwerkingen bekend en is aanvullend onderzoek wenselijk. Daarom is varenicline opgenomen in het programma Lareb Intensive Monitoring (LIM). Op deze wijze kan het bijwerkingenprofiel van varenicline in kaart worden gebracht en kan het beloop van deze bijwerkingen in de tijd worden gevolgd.

Als apothekers deelnemen aan LIM dragen zij bij aan meer kennis over veilig geneesmiddelengebruik.

I. Oosterhuis is apotheker, A.C. van Grootheest is arts. Beiden zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

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