

(Hypo)manie na gebruik van varenicline bij twee patiënten met een bipolaire stoornis

M.L. SLUYS, A. REMMERS, R.J. BEERTHUIS

SAMENVATTING Varenicline is een geneesmiddel dat is ontwikkeld als hulpmiddel bij stoppen met roken. De werkzaamheid is goed, maar door neuropsychiatrische bijwerkingen is de veiligheid bij psychiatrische patiënten omstreden. Hoewel in het Farmacotherapeutisch kompas en de Nederlandse richtlijnen gewaarschuwd wordt voor het gebruik bij mensen met ernstige psychiatrische aandoeningen, wordt varenicline wel voorgeschreven aan deze patiënten. Dit is niet zonder risico. Wij beschrijven twee patiënten met een bipolaire stoornis die tijdens gebruik van varenicline manische symptomen kregen. Voorschrijvers moeten vragen naar psychiatrische comorbiditeit. Bij aanwijzingen voor bipolaire stoornis dient men varenicline terughoudend voor te schrijven aan goed ingestelde patiënten in euthyme toestand, die men moet waarschuwen voor mogelijke neuropsychiatrische bijwerkingen. Bij optreden van manische symptomen dient de behandeling gestaakt te worden.

TUJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)11, 835-838

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, neuropsychiatrische bijwerkingen, varenicline



Er bestaan in Nederland richtlijnen voor de begeleiding van patiënten die willen stoppen met roken (CBO 2009, NHG 2011). Voor de farmacologische ondersteuning staan nicotinevervangende middelen als eerste keus en de medicamenten varenicline, bupropion en nortriptyline als tweede keus aangemerkt. Er zijn studies die aantonen dat de werkzaamheid van varenicline superieur is ten opzichte van die van andere medicamenteuze interventies (Cahill e.a. 2013a, 2013b; Gibbons & Mann 2013; Hugues e.a. 2014). Varenicline is een selectieve partiële agonist van $\alpha 4$ - $\beta 2$ -nicotinerge acetylcholinereceptoren en heeft een hogere affiniteit voor deze receptoren dan nicotine. De receptoren moduleren vrijmaking van dopamine. Als de receptoren bezet zijn door varenicline dooft de nicotinegeïnduceerde beloning uit en verminderen craving en onttrekkingsverschijnselen. De vrijmaking van dopamine geschiedt trager, waardoor het risico op misbruik klein is (Rollema e.a. 2007).

De veiligheid van varenicline bij psychiatrische patiënten is omstreden. Na toelating op de Amerikaanse markt in 2006 werden neuropsychiatrische symptomen tijdens gebruik van varenicline gemeld. Deze betroffen agitatie,

vijandigheid, agressie, depressieve stemming en suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag. Dit had in 2009 een waarschuwing van de FDA tot gevolg, die heden nog van kracht is (FDA 2011). Sindsdien is er een wetenschappelijk debat over de veiligheid van varenicline en deze mogelijke bijwerkingen.

Eenzijds werd er recentelijk een review gepubliceerd waarin geconcludeerd wordt dat varenicline geen verhoogd risico geeft op neuropsychiatrische bijwerkingen, ook niet bij mensen met een psychiatrische stoornis of een psychiatrische voorgeschiedenis (Gibbons & Mann 2013). In een editorial van het publicerende tijdschrift stelt Evins (2013) dat het tijd is om deze effectieve medicatie op grotere schaal te gebruiken.

Anderzijds is er een recente review van Ahmed e.a. (2013) waarin de auteurs concluderen dat er wel een verhoogd risico is op neuropsychiatrische bijwerkingen van varenicline, met name bij psychiatrische patiënten. De auteurs bevelen verder adequaat onderzoek aan om definitieve conclusies te kunnen trekken over incidentie, prevalentie en risicofactoren van neuropsychiatrische bijwerkingen bij psychiatrische patiënten.

Tegen deze achtergrond beschrijven wij twee patiënten met een bipolaire stoornis die wilden stoppen met roken en manische symptomen krijgen tijdens gebruik van varenicline.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 51-jarige gehuwde vrouw, werd sinds drie jaar poliklinisch behandeld voor een bipolaire I-stoornis. Haar ziektegeschiedenis begon met een depressieve episode op 18-jarige leeftijd waarvoor zij geen behandeling kreeg. De familieanamnese was positief voor bipolaire stoornissen. Somatisch was patiënte bekend wegens reumatoïde artritis en COPD. Drie jaar geleden meldde zij zich voor de eerste keer aan in de ggz met een ernstig manisch psychotisch toestandsbeeld. Patiënte werd met goed effect behandeld met olanzapine.

Na twee maanden werd de dosering op haar verzoek verlaagd, waarna een depressief beeld ontstond. Zij ging terug naar de oude dosering olanzapine, waaraan venlafaxine werd toegevoegd. Het psychiatrisch toestandsbeeld stabiliseerde geleidelijk. Na enkele maanden in stabiele toestand stopte patiënte op eigen initiatief al haar medicatie. In die periode begon zij ook met een nieuwe baan. Zonder medicatie bleef haar stemming gedurende vijf maanden normaal.

Toen meldde zij zich voortijdig op de polikliniek met sinds drie weken klachten van slecht slapen en een 'benauwend gevoel' door de grote hoeveelheid prikkels die zij ervoer. Haar omgeving had bemerkt dat zij verbaal drukker was. In gesprek liet zij zich nauwelijks onderbreken. Het psychiatrisch onderzoek toonde verder moeilijk te behouden aandacht, versneld, wijdlopig en verhoogd associatief denken, een verhoogde stemming en lichte agitatie. Het bleek dat patiënte op dat moment sinds vijf weken varenicline gebruikte in verband met een poging met roken te stoppen. Het voorschrift van varenicline kwam van een 'Stoppen-met-rokenpolikliniek' van een algemeen ziekenhuis. De varenicline werd gestaakt en de manie werd behandeld met olanzapine en valproïnezuur. Binnen een maand ging de manie volledig in remissie. Na een jaar had patiënte het roken nog steeds niet hervat.

Patiënt B, een 48-jarige gehuwde man, werd twee jaar geleden door zijn huisarts verwezen naar de polikliniek voor diagnostiek en behandeling. De familieanamnese was positief voor bipolaire stoornissen. Hij was sinds zijn 30ste levensjaar bekend wegens depressieve episoden. De laatste jaren waren deze in frequentie toegenomen en werden ze afgewisseld met maandenlange hypomanische episoden. Somatisch waren er geen bijzonderheden. De diagnose bipolaire II-stoornis werd gesteld. Aan het begin van de behandeling was er sprake van een

AUTEURS

MARIEKE L. SLUYS, arts in opleiding tot psychiater, GGZ inGeest, thans: psychiater, de Viersprong, Amsterdam.

ANNE-MARIE REMMERS, arts in opleiding tot psychiater, GGZ inGeest, thans: psychiater, GGZ inGeest, Hoofddorp.

VOS BEERTHUIS, psychiater en opleider psychiatrie, GGZ inGeest 'Opleiding Psychiatrie Geestgronden'.

CORRESPONDENTIEADRES

M.L. Sluys, de Viersprong, Wibautstraat 118, 1091 GP, Amsterdam.

E-mail: Marieke.Sluys@deviersprong.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-5-2015.

twee maanden durende depressieve episode. Patiënt gebruikte op dat moment al twee jaar sertraline via zijn huisarts. Hij werd ingesteld op lithium, met goed resultaat. De depressie ging binnen vier weken in remissie en de stemming bleef nadien stabiel. Drie maanden na de start van lithium werd sertraline in één week probleemloos afgebouwd en gestaakt. De lithiumspiegel was toen 0,69 mmol/l bij een dosering van 1200 mg.

Drie weken daarna vertelde patiënt bij poliklinische controle sinds acht dagen varenicline te gebruiken in verband met een poging het roken te stoppen. Sinds de start van dit medicijn ervoer hij 'een raar hoofd alsof hij weg ging raken', drukte in zijn hoofd, onrust in zijn lichaam, had hij moeite met inslapen en een geïrriteerde en wisselende stemming. Hij was op dat moment conform voorschrift sinds één dag gestopt met roken. Het voorschrift van varenicline kwam van een 'Stoppen-met-rokenpolikliniek' van een algemeen ziekenhuis. Om verdere decompensatie te voorkomen adviseerden wij hem te stoppen met varenicline. Na het staken van varenicline verdwenen zijn klachten na enkele dagen. Na twee maanden rapporteerde hij nog steeds een stabiele stemming. De lithiumspiegel was op dat moment 0,58 mmol/l. De lithiumspiegel was ten tijde van gebruik van varenicline niet bepaald, maar er waren geen aanwijzingen voor therapieontrouw. Patiënt bleek wel weer te roken.

DISCUSSIE

Wij beschreven twee patiënten met een bipolaire stoornis die zich in een periode van één maand meldden met manische symptomen die ontstonden tijdens het gebruik van varenicline. Onze gevalsbeschrijving doet een verband vermoeden tussen ontstaan van manische symptomen en

het gebruik van varenicline bij mensen met een bipolaire stoornis.


Dit verband wordt ook gesuggereerd in de review van Ahmed e.a. (2013), waarin zij alle gepubliceerde gevalbeschrijvingen over neuropsychiatrische bijwerkingen van varenicline van 2006 tot en met 2012 hebben geïnventariseerd. In 40% van deze 25 casussen was er sprake van manische symptomen. Van deze patiënten had 90% een belaste psychiatrische voorgeschiedenis met een (bipolaire)stemmingsstoornis. De casuïstiek werd geanalyseerd met de causaliteitsschaal van Naranjo (Naranjo e.a. 1981). Dit is een gemodificeerde schaal voor het vaststellen van een mogelijke bijwerking en de causaliteitsbepaling. Het verband tussen varenicline en neuropsychiatrische klachten werd in 76% van alle gevallen als 'waarschijnlijk causaal' getypeerd en in 12% als 'zeker causaal'.

Wij stelden met dezelfde schaal bij onze twee patiënten een 'mogelijk causaal' verband vast. De vermeende bijwerking trad op na het geven van het medicijn, de verschijnselen verminderden na het stoppen, maar bij beide patiënten waren ook alternatieve verklaringen voor de symptomen te bedenken. Zo was patiënt A vijf maanden gestopt met onderhoudsmedicatie en ervoer zij stress rondom een nieuwe baan. Patiënt B staakte drie weken eerder zijn antidepressivum.

Gibbons e.a. (2013) benadrukken in hun review dat varenicline geen verhoogd risico geeft op neuropsychiatrische bijwerkingen. Deze auteurs baseerden hun conclusie op de heranalyse van gegevens van 17 door de fabrikant van varenicline uitgevoerde RCT's en een grote observationele (retrospectieve cohort)studie. Slechts twee van deze RCT's waren specifiek uitgevoerd met patiënten met een psychiatrische stoornis, namelijk depressieve stoornis en schizofrenie. In de andere RCT's zat een kleine subpopulatie met

een psychiatrische voorgeschiedenis. Het is onduidelijk in hoeverre hier mensen met een bipolaire stoornis bijzaten. Nadien zijn twee kleine gerandomiseerde placebogecontroleerde trials gedaan waarin wel specifiek mensen met een bipolaire stoornis werden geïncludeerd (Chengappa e.a. 2014; Evins e.a. 2014). Auteurs van beide trials schrijven dat de power van hun studie te gering was om de veiligheid van varenicline wat betreft neuropsychiatrische bijwerkingen adequaat te kunnen bepalen.

Gezien voorgaande bevindingen pleiten wij voor waakzaamheid bij het voorschrijven van varenicline. Bij onze casuïstiek werd varenicline zonder meer voorgeschreven op een 'Stoppen-met-rokenpolikliniek' van een algemeen ziekenhuis. Dat suggereert dat waarschuwingen in richtlijnen en *Farmacotherapeutisch Kompas* niet goed bekend zijn, of niet serieus genomen worden. Voorschrijvers dienen expliciet te vragen naar psychiatrische comorbiditeit. Bij aanwijzingen voor het bestaan van een bipolaire stoornis is overleg met een psychiater wenselijk. In dat geval lijkt het verstandig varenicline alleen op dringende indicatie voor te schrijven aan patiënten die adequaat op medicatie zijn ingesteld en in euthyme toestand verkeren. Deze patiënten moet men waarschuwen voor mogelijke neuropsychiatrische bijwerkingen. Bij constateren van manische symptomen dient de behandeling veiligheids-halve gestaakt te worden.

 Prof. dr. R.W. Kupka, hoogleraar Bipolaire Stoornissen, VU Medisch Centrum, en psychiater, GGZ inGeest en Altrecht ggz, gaf feedback op het manuscript. H.M. Visser, psychiater, GGZ inGeest, stimuleerde ons bij het schrijven en M. van der Hooft, psychiater GGZ inGeest, droeg casuïstiek aan.

LITERATUUR

- Ahmed AI, Ali AN, Kramers C, Härmark LV, Burger DM, Verhoeven WM. Neuropsychiatric adverse events of varenicline: a systematic review of published reports. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 55-62.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD006103.
- Cahill K, Stevens S, Rerera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD009329.
- Centraal Bureau voor de Statistiek. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/home/default.htm>
- Chengappa KN, Perkins KA, Brar JS, Schlicht PJ, Turkin SR, Hetrick ML, e.a. Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 765-72.
- Evins AE. Reassessing the safety of varenicline. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1385-7.
- Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, e.a. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 145-54.
- Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1460-7.
- Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD000031.

- Kandel DB, Huang FY, Davies M. Comorbidity patterns between substance use disorders and psychiatric syndromes. *Drug Alcohol Depend* 2001; 64: 233-41.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, e.a. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
- NHG Standaard Stoppen met roken. 2011.
- Richtlijn Behandeling van tabaksverslaving. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Herziening 2009.
- Rollema H, Chambers LK, Coe JW, Glowa J, Hurst RS, Lebel LA, e.a. Pharmacological profile of the alpha4-beta2 nicotine acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 2007; 52: 985-94.
- US Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: Safety review update of Chantix (varenicline) and risk of neuropsychiatric adverse events. Silver Spring: FDA, 2011.

SUMMARY

Hypomania following the use of varenicline in two patients with bipolar disorder

M.L. SLUYS, A. REMMERS, R.J. BEERTHUIS

Varenicline is a drug that has been developed to help people stop smoking. Results regarding its efficacy are promising. The safety of the drug, however, is controversial when used for patients with mental illnesses because it can have neuropsychiatric side-effects. Although Dutch guidelines and the 'Farmacotherapeutisch Kompas' include warnings about the use of varenicline by people with severe mental illness, the drug is still being prescribed for this group of patients. This is not without risk. We illustrate this point by focusing on two patients with bipolar disorder who developed manic symptoms while using varenicline. We discuss relevant literature and make recommendations.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)11, 835-838

KEY WORDS adverse neuropsychiatric side-effects, bipolar disorder, varenicline