

Forgiftning med vareniclin i suicidalt øjemed

Freja Hemmingsen Sørup¹, Anders Bay Neumann² & Helle Holst¹

KASUISTIK

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Viborg

Ugeskr Læger
2014;176:V01140055

Vareniclin blev godkendt i EU i 2006 til rygeophør hos voksne [1]. Salget steg frem til 2011 til 1.033.000 definerede døgndoser (DDD) (26.157 personer), hvorefter det faldt i 2012 til 472.000 DDD (12.338 personer). Faldet kan skyldes den megen omtale af alvorlige bivirkninger eller et stigende forbrug af elcigaretter. Vareniclin binder specifikt til $\alpha_4\text{-}\beta_2$ -nikotinreceptorerne i hjernen (Figur 1), og det er fundet virksomt i placebokontrollerede undersøgelser [2]. Som partiel agonist blokerer det for nikotins virkning og nedsætter derved belønningsoplevelsen og rygningens selvforstærkende mekanisme, samtidig med at det lindrer symptomerne på rygetrang og abstinenser [1]. De hyppigste bivirkninger er kvalme, opkastninger og abnorme drømme.

Der er i litteraturen beskrevet få kasuistikker med

intenderet overdosering af vareniclin, en enkelt med dødelig udgang, og nedenfor beskrives et af de første kendte danske tilfælde.

SYGEHISTORIE

En 45-årig kvinde blev indlagt pga. veneficium medicamentale, efter at have indtaget 40-50 tabletter vareniclin 1 mg, der var udskrevet til hendes ægtefælle. Hun havde to år tidligere selv fået udskrevet vareniclin, men stoppede dengang behandlingen pga. bivirkninger i form af abnorme drømme. Frem til indlæggelsen var hun sygemeldt med depression og stress gennem et år, var i medikamentel behandling med citalopram 40 mg dagligt og blev fulgt af en psykolog. Ca. 20 år tidligere havde hun haft to tilfælde af parasuicidium med indtag af piller. Ved indlæggelsen angav hun, at personlige problemer havde ført til medicinindtag. Ca. 20 minutter efter indtaget af pillerne havde hun kastet voldsomt op. Ved indlæggelsen tog hun afstand fra sin handling, hun var samarbejdsvillig og medvirkede til behandling med aktivt kul. Der blev taget kontakt til Giftlinjen, der ikke havde yderligere behandlingsforslag. Patienten frembød intet abnormt under 12 timers klinisk og elektrokardiografisk observation. Paraklinisk fandt man normale levertal, væsketal, C-reaktivt proteinniveau, leucocytdifferentialtælling og rødt blodbillede. Der var umåleligt lav P-paracetamolniveau og lavt P-salicylatniveau. Der blev ikke målt serumkoncentration af vareniclin. Patienten blev udskrevet med opfølgende kontakt til det psykiatriske akutteam.

FIGUR 1

Vareniclins virkning. Stoffet binder specifikt til $\alpha_4\text{-}\beta_2$ -nikotinreceptorerne i hjernen.

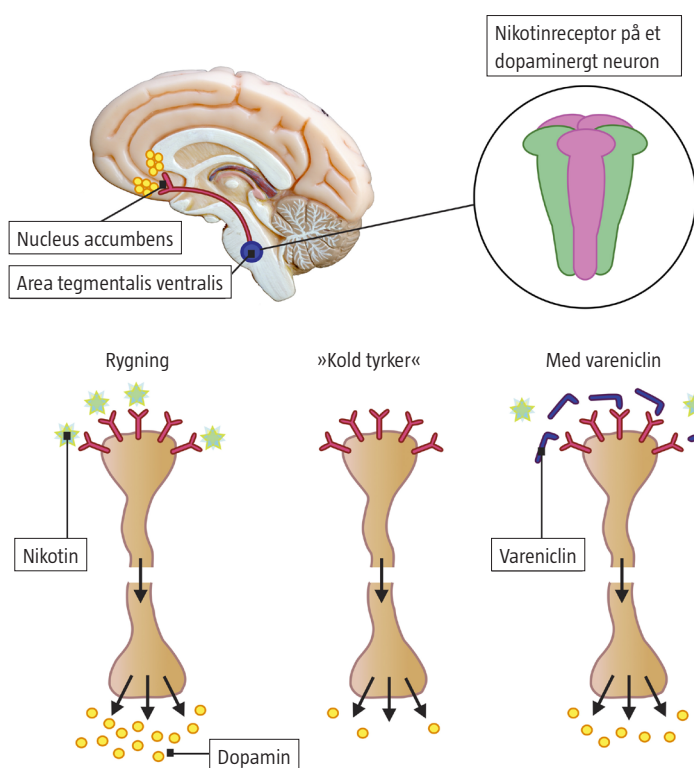


Illustration: Morten Hemmingsen Sørup efter Ash

DISKUSSION

Vareniclin har siden 2007 været under supplerende overvågning hos både Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA, og det amerikanske, FDA, pga. mistanke om en overhyppighed af alvorlige neuropsykiatriske bivirkninger i form af selvmordstanker og selvmordsforsøg, fra 2011 også pga. mistanke om en overhyppighed af kardiovaskulære bivirkninger. I flere studier, inklusive en nyligt publiceret Cochrane-metaanalyse, har man efterfølgende ikke kunnet bekræfte øget forekomst af alvorlige neuropsykiatriske bivirkninger, hverken sammenlignet med placebo eller andre rygeafvænningsmidler [2, 3]. Man har dog indtil videre fra myndighedernes side valgt at opretholde den supplerende overvågning og afventer yder-



Nikotin stimulerer frigivelsen af dopamin i nucleus accumbens. Ved rygestop er faldet i dopaminniveau med til at give abstinenser. Vareniclin blokerer for nikotin, men stimulerer samtidig frigivelsen af dopamin, dog i mindre grad end nikotin.

ligere studier. Patienterne bør informeres grundigt, inden man udskriver vareniclin.

I Danmark er vareniclinoverdosering ikke en hyppigt forekommende forgiftning. Hos Giftlinjen har man fået 15 henvendelser i årene 2008-2013 angående ti forskellige patienter. Fire af patienterne var førskolebørn, der accidentielt havde indtaget forældrenes medicin. Af de øvrige seks patienter var der tre, som havde indtaget en væsentlig højere dosis end anbefalet.

I flere tilfælde af overdoseringer, herunder intenderet i fase-I-studierne samt i ovenstående sygehistorie, er det beskrevet, at patienterne kaster voldsomt op kort efter indtag af større doser af lægemidlet. Dette skyldes formentlig aktivering af gastrointestinale 5-hydroxytryptamin₃-receptorer, idet vareniclin er en potent agonist til disse [4]. Man må antage, at opkastninger reducerer det systemiske tilbud af vareniclin og er en beskyttende mekanisme ved overdosering.

Vareniclin er et effektivt rygestopmiddel, der bør suppleres med rådgivning og støtte. Ved overdosering er behandlingen peroralt aktivt kul og i øvrigt symptomatisk, ved voldsomme gentagne opkastninger kan det være nødvendigt at supplere med væske. Symptomerne på forgiftning er ikke sikkert kendt, men de oplysninger, der findes, tyder på kvalme, opkastninger, sedation, hypotension, bradykardi, døsig- heds, hyperhidrose, agitation og angst [5]. Maksimal plasmakoncentration af lægemidlet opnås efter 3-4 timer og halveringstiden er ca. 24 timer. Ved symptom- givende forgiftning bør patienten altid indlægges til observation. Ved svære overdoseringer vil vareniclin kunne fjernes ved hæmodialyse [1].

SUMMARY

Freja Hemmingsen Sjørup, Anders Bay Neumann & Helle Holst:
Varenicline poisoning for a suicidal purpose
Ugeskr Læger 2014;176:V01140055

Varenicline is a partial agonist on cerebral nicotine receptors and is indicated for smoking cessation. There are only a few case reports of intended overdose of varenicline. We report a history of a 45-year-old woman who ingested 40-50 mg varenicline. She spontaneously vomited shortly after ingestion which may be due to varenicline's effect on gastrointestinal 5-hydroxytryptamine₃-receptors. At admission to hospital she received activated charcoal. ECG-monitoring and blood samples were all normal. She was discharged the following day.

KORRESPONDANCE: Freja Hemmingsen Sjørup, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV.
E-mail: fsoe0011@regionh.dk

ANTAGET: 26. februar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. juni 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på danmedj.dk

LITTERATUR

1. European Medicines Agency – Find medicine – Champix. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000699/human_med_000696.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (8. jan 2014).
2. Cahill K, Stevens S, Perera R et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329.
3. Thomas KH, Martin RM, Davies NM et al. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f5704.
4. Lummis SCR, Thompson AJ, Bencherif M et al. Varenicline is a potent agonist of the human 5-hydroxytryptamine₃ receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339:125-31.
5. Stove CP, De Letter EA, Piette MH et al. Fatality following a suicidal overdose with varenicline. *Int J Legal Med* 2013;127:85-91.