

Stoppen met roken induceert neveneffecten

L. de Graaf, M.H. Monster-Simons, *Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's Hertogenbosch*

Bupropion (Zyban®) als hulpmiddel bij het stoppen met roken geeft nogal eens aanleiding tot klachten over bijwerkingen. In veel gevallen is het onduidelijk of deze klachten een bijwerking zijn van bupropion of het gevolg zijn van de onttrekking van nicotine.

In december 1999 werd bupropion (Zyban®), toegelaten tot de Nederlandse markt als hulpmiddel bij het stoppen met roken. Bupropion is een selectieve heropnameremmer van norepinefrine en dopamine, heeft minimale effecten op de heropname van serotonine en heeft geen anticholinerge eigenschappen of effecten op MAO-A- en B-activiteit [1]. Oorspronkelijk werd bupropion ontwikkeld als antidepressivum; patiënten die bupropion gebruikten bleken echter spontaan te stoppen met roken [2]. Dit is farmacologisch verklaarbaar omdat noradrenaline en dopamine een sleutelrol spelen in de ontwikkeling van (nicotine) afhankelijkheid [2].

In de afgelopen jaren heeft het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb eerder aandacht besteed aan de neuropsychiatrische bijwerkingen van bupropion [3, 4], waarbij met name het optreden van convulsies veel aandacht kreeg. Drie jaar na introductie op de Nederlandse markt willen we in dit artikel een overzicht geven van de bij Lareb gemelde neuropsychiatrische bijwerkingen van bupropion.

Meldingen bij Lareb

Vanaf het moment van registratie tot 31 januari 2003 zijn bij Lareb 384 meldingen gedaan van vermoede bijwerkingen op bupropion, waarbij in totaal

Tabel 1

OVERZICHT VAN DE BIJ LAREB GEMELDE NEUROPSYCHIATRISCHE BIJWERKINGEN OP BUPROPION

Groepsnaam	Onder andere gemeld	Aantal	Bijwerkingen optredend ≤ 7 dagen	
			aantal	%
Neurologische stoornissen	duizeligheid, paresthesieën,	45	20	44
Slaapstoornissen	slapeloosheid, slaperigheid, abnormaal dromen	45	27	60
Angststoornissen	angst, agitatie, nervositeit	42	17	41
Depressieve stemmingsstoornissen	depressie	26	12	46
Bewegingsstoornissen	tremor, extrapiramidale stoornissen	22	11	50
Cognitieve dysfunctie	geheugen- en concentratiestoornissen	22	9	41
Convulsies (incl. subtypen)	convulsies	15	3	20
Overige stemmingsstoornissen	apathy, emotionele labiliteit, euforie	14	7	50
Hoofdpijn	hoofdpijn	13	11	85
Verwardheid en delirium	verwardheid	8	6	75
Denk- en perceptiestoornissen	hallucinaties	8	6	75
Persoonlijkheids- en gedragsstoornissen	agressie	7	3	43
Suïcidaal en automutilerend gedrag	suïcide neigingen	6	1	17
Dissociatieve stoornissen	depersonalisatie	4	3	75
Psychoses	(paranoïde) psychoses	3	3	100
Sexuele stoornissen	verminderd libido	2	2	100
Reuk/smaakstoornissen	parosmie	5	-	0
Overig	syndroom van Horner globus hystericus, CVA, dysfonie	4	2	50
Totaal		291	141	49

744 klachten werden gemeld. Van deze bijwerkingen betroffen 154 klachten het (centrale) zenuwstelsel en 137 klachten waren van psychiatrische aard. Deze bijwerkingen betroffen respectievelijk 124 en 100 patiënten (waarvan 43 patiënten zowel psychiatrische klachten als klachten op het zenuwstelsel meldde). Een overzicht van deze neuropsychiatrische klachten wordt gegeven in tabel 1.

Vrouwen melden bijna tweemaal zo vaak neuropsychiatrische klachten als mannen (117:63). Deze verhouding is nagenoeg gelijk aan de man/vrouw-verhouding die gezien wordt bij alle andere meldingen bij Lareb. De leeftijd van de patiënten varieerde tussen de 21 en 80 jaar met een gemiddelde van 45 jaar. Van 23 patiënten was de leeftijd niet bekend. 71 patiënten (18,5%) gebruikten naast bupropion geen andere geneesmiddelen. Zeven melders gaven naast bupropion een ander geneesmiddel ook als verdacht op en in twee gevallen was bupropion opgegeven als interagerend middel. De co-medicatie van de 110 patiënten die wel een ander geneesmiddel gebruikten naast bupropion staat weergegeven in tabel 2.

Vanaf het moment van registratie is bij Lareb 15 maal een epileptisch insult gemeld. Van deze 15 personen (10 vrouwen en 5 mannen) werden er drie behandeld voor epilepsie of hadden eerder een insult doorgemaakt. Vier personen hadden andere risicofactoren voor het ontwikkelen van een convulsie (alcoholgebruik, familiale belasting, diabetes), van twee was dit onbekend. Van tweederde van de patiënten is ons bekend dat zij na staken van bupropion geen convulsie meer hebben doorgemaakt.

Literatuur

De productinformatie vermeldt dat neuropsychiatrische bijwerkingen kunnen optreden bij gebruik van bupropion als hulpmiddel bij het stoppen met roken. Slapeloosheid, tremor, hoofdpijn, duizeligheid, agitatie, concentratie- en angststoornissen en depressie worden beschreven als relatief vaak (bij 1 tot 10% van de gebruikers) voorkomende klachten. Soms (0,1 tot 1%) treedt verwardheid op en zelden (0,01 tot 0,1%) komen hallucinaties en convulsies voor. In de productinformatie wordt uitdrukkelijk gewaarschuwd

In de produktinformatie wordt uitdrukkelijk gewaarschuwd voor toepassing van bupropion bij verhoogd risico op convulsies

voor toepassing van bupropion bij personen met een verhoogd risico op convulsies. Daarnaast dient bupropion niet te worden voorgeschreven voor personen met een psychiatrische voorgeschiedenis of met een voorgeschiedenis van een bipolaire stoornis, omdat het middel een manische fase of een psychotische episode kan uitlokken [1].

Een aantal studies vergeleken de werkzaamheid en veiligheid van bupropion met placebo en nicotine-suppletie. Hieruit blijkt dat bupropion in het algemeen

goed verdragen wordt: in klinisch onderzoek stopte slechts een laag percentage van de gebruikers wegens bijwerkingen [5]. Neuropsychiatrische bijwerkingen die tijdens deze onderzoeken voorkwamen, waren geprikkeldheid, opwinding, angst, rusteloosheid en zelden convulsies [6, 7].

Beschouwing

Tijdens gebruik van bupropion als hulpmiddel bij het stoppen met roken worden regelmatig neuropsychiatrische klachten gemeld. In veel gevallen is het onduidelijk of deze klachten een bijwerking zijn van bupropion of het gevolg van nicotine onttrekking. Tot de onthoudingsverschijnselen van nicotine behoren angst, concentratiestoornissen, vergeetachtigheid, onrust en depressie [8]. Aangezien aangeraden wordt pas te stoppen met roken nadat bupropion een week is gebruikt, is het toch mogelijk aan de hand van de latentietijd de bijwerking in meerdere of mindere mate te relateren aan het gebruik van bupropion of aan nicotineonttrekking. Uit de gegevens van Lareb blijkt dat klachten die gerelateerd kunnen zijn aan het stoppen met roken, zoals angststoornissen, depressieve stemmingsstoornissen en cognitieve dysfunctie, bij de meeste patiënten pas na 8 dagen ontstaan. Andere neuropsychiatrische bijwerkingen ontstaan vaak al binnen een week na start met bupropion.

Bupropion dient niet te worden voorgeschreven aan personen met een psychiatrische of een bipolaire stoornis in hun voorgeschiedenis, aangezien het middel een manische of psychotische episode kan uitlokken. De →

Tabel 2

OVERZICHT VAN DE MEDICATIE DIE NAAST BUPROPION GEBRUIKT WERD

ATC-code		Aantal maal gebruikt
A	maagdarmkanaal en metabolisme	26
B	bloed en bloedvormende organen	15
C	hartvaatstelsel	46
D	dermatologica	3
G	urogenitale stelsel en geslachtshormonen	40
H	systemische hormoonpreparaten	
	excl. geslachtshormonen	9
J	systemische antimicrobiële middelen	8
M	skeletspierstelsel	9
N01	anesthaetica	1
N02	analgetica	4
N03	anti-epileptica	3
N05A	antipsychotica	2
N05B	anxiolitica	18
N05C	hypnotica en sedativa	8
N06A	antidepressiva	10
N07	overige middelen werkzaam op CZS	1
P	antiparasitica	2
R	ademhalingstelsel	56
Y	niet classificeerbaar	1
Totaal		262



NIEUW VERBAND VOOR CHRONISCHE WONDEN

Contreet Schuimverband is een nieuw verband voor chronische wonden met zilver als actieve component, aldus een bericht van fabrikant Coloplast op 26 mei 2003. Naar schatting lijden in Nederland 200.000 mensen aan chronische wonden, zoals een open been, doorligwonden en diabetische voetwonden. Contreet Schuimverband biedt volgens de fabrikant optimale omstandigheden voor de vochtige wondbehandeling. Het zorgt voor een effectieve werking tegen een groot aantal bacteriën, waaronder resistente stammen. Zilverionen zouden de ademhaling van bacteriën remmen. De zilverafgifte in de wond vindt plaats gedurende zeven dagen, naar gelang de hoeveelheid vocht in de wond. 90-99% van het opgenomen zilver wordt binnen 2 tot 4 dagen via de ontlasting uitgescheiden. Het verband vermindert het gemiddelde wondgebied met 56% en vergroot de hoeveelheid gezond granulatieweefsel in twee weken met 30%. Ook de geur van de wond verbetert. Het schuimverband bestaat in een klevende en een niet-klevende variant.



TACROLIMUS VOOR 16 JAAR EN OUDER

Het ministerie van VWS heeft besloten tacrolimus (Protopic®) per 1 juli 2003 te vergoeden, mits voorgeschreven door dermatologen voor patiënten van 16 jaar en ouder. Dit meldde fabrikant Fujisawa op 12 juni 2003 in een persbericht. Tacrolimus is een hormoonvrije behandeling voor atopisch eczeem, die in de plaats kan komen van zalven met corticosteroiden. Corticosteroiden veroorzaken relatief ernstige bijwerkingen en de effectiviteit neemt in de loop van de tijd af. Tacrolimus heeft minder bijwerkingen en zou effectief blijven. Het middel kwam in december 2002 op de Nederlandse markt voor behandeling van kinderen van twee jaar en ouder.

Patiënten begrijpen volgens het persbericht niet waarom de overheid het nu alleen voor volwassenen wil vergoeden. Met name kinderen zouden behoefte hebben aan een behandeling zonder bijwerkingen, vooral als ze ook corticosteroiden gebruiken voor bijvoorbeeld astma. Fabrikant en patiënten hopen dat deze ongelijkheid kan worden opgeheven.

meldingen van psychose, depersonalisatie en verwardheid die Lareb heeft ontvangen, ondersteunen deze waarschuwing.

Ondanks de voorzorgsmaatregelen om convulsies te voorkomen, waren in 7 van de 15 meldingen van convulsies bij Lareb één of meerdere risicofactoren, zoals genoemd in de productinformatie, aanwezig. Kennelijk is een waarschuwing in de productinformatie toch onvoldoende om de voorschrijvers en apothekers te informeren over de risicofactoren [9].

Opvallend is dat een groot aantal maal bewegingsstoornissen zijn gemeld als vermoedelijke bijwerking van bupropion. Het Informatorium Medicamentorum beschrijft de toepassing van bupropion als antidepressivum bij Parkinsonpatiënten vanwege het dopaminerge effect van dit middel. Juist deze dopaminerge werking kan acute dystonieën veroorzaken [10]. Geen van de patiënten die last van bewegingsstoornissen had, gebruikte overigens antiparkinsonmedicatie.

Besluit

Bupropion is aanvankelijk ontwikkeld als antidepressivum. Het middel oefent zijn werking als hulpmiddel bij het stoppen met roken uit door effecten op het centraal zenuwstelsel. Gezien de oorspronkelijke indicaties is het niet verwonderlijk dat neuro-psychiatrische bijwerkingen regelmatig voorkomen. Bijna 40% van de klachten die bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb gemeld worden op bupropion betreffen bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel. De helft van deze klachten treedt op binnen 7 dagen na start van bupropion, hetgeen voor een causale relatie pleit. Uit de aard van de gemelde bijwerkingen bij Lareb kunnen we concluderen dat men zich lang niet altijd voldoende bewust is van comediatie en andere relatieve contra-indicaties. Een aantal bijwerkingen kan wellicht voorkomen worden wanneer bij de uitgifte van bupropion gelet wordt op de waarschuwingen uit de productinformatie ●

LITERATUUR

- 1 Dutch SPC Zyban® version 31-05-2001 (<http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>).
- 2 Van den Berkmortel FWPJ, Bootsma GP, Heijdra YF, et al. Smoking cessation: which aids are worthwhile? *Neth J Med* 2000;57:198-205.
- 3 Kwan AL, Meiners AP, Van Grootheest AC. Convulsies bij gebruik van amfebutamon. *Pharm Weekbl* 2000;135(48):1774.
- 4 Bupropion (Zyban®): epileptische aanval als bijwerking. *Geneesmiddelenbulletin* januari 2001.
- 5 Aubin HJ. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* 2002;62 Suppl 2:45-52.
- 6 Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000;59(4):1007-24.
- 7 Patten CA, Rummans TA, Croghan IT, et al. Development of depression during placebo-controlled trials of bupropion for smoking cessation: case reports. *J Clin Psychiatry* 1999;60(7):436-41.
- 8 Toering DJ. De nicorette-inhaler. Hulpmiddel voor nicotinenisten. *Pharm Weekbl* 1998;133(7):302.
- 9 Van Grootheest AC, Edwards I. Labelling and 'Dear Doctor' letters, are they noncommittal? *Drug Saf* 2002;25(15):1051-65.
- 10 De Graaf L, Van Puijtenbroek EP. Ballism associated with bupropion use. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003;37(2):302-3.