

Februari 2002

Zyban® en ballisme

Inleiding

In december 1999 werd bupropion (Zyban®) in Nederland geregistreerd voor de indicatie *hulpmiddel bij het stoppen met roken*. Bupropion wordt in de Verenigde Staten tevens toegepast als antidepressivum. Het mechanisme dat verantwoordelijk is voor het effect bij het stoppen met roken is niet bekend. Wel is een farmacologische relatie tussen roken en depressie aangetoond: 'verslaafde' rokers hebben een lagere monoamine oxidase(MAO)-A- en -B-activiteit dan niet-rokers. De relatie tussen MAO-B-activiteit en depressie is in verscheidene studies aangetoond[1]. Bupropion is een selectieve heropname-remmer van noradrenaline en dopamine, twee monoamines. Het heeft minimale effecten op de heropname van serotonine, geen anticholinerge activiteit en geen effecten op MAO-A- en -B-activiteit [2]. Vanwege het veronderstelde ontbreken van extrapyramidale stoornissen (EPS), wordt bupropion ook toegepast bij therapieresistente depressie bij Parkinson patiënten[3]. Extrapyramidale bijwerkingen staan niet vermeld in de lb tekst van Zyban.

Meldingen

De stichting Lareb ontving de volgende melding van EPS tijdens het gebruik van bupropion: een 42-jarige vrouw gebruikte bupropion als hulpmiddel bij het stoppen met roken in de aanbevolen dosering van 1dd150 mg, op de vierde dag opgehoogd naar 2dd 150mg. Acht dagen na start meldde de vrouw zich op de spoedeisende hulp met een plotseling ontstane, onwillekeurige bewegingsdrang: zij maakte plotse salaamkramp-achtige bewegingen met de romp en slaande bewegingen met de armen en in mindere mate met de benen. Deze bewegingen werden herkend als ballisme en kwamen in korte aanvallen van 5-10 seconden, 10 tot 15 maal per uur. Tijdens de aanvallen was er een helder bewustzijn en was zij goed aanspreekbaar. Er waren geen stoornissen in cognitie of taal. Er was geen sprake van rigiditeit, tandradfenomeen of hypertonie in de extremiteiten. Naast bupropion gebruikte de vrouw alleen zo nodig sumatriptan, waarvan zij de laatste tablet vier dagen tevoren had ingenomen. Aanvullend hulponderzoek (laboratoriumonderzoek, CT-scan van de hersenen, EEG) leverde geen afwijkende bevindingen. Men weet de bewegingsstoornis aan het gebruik van bupropion en besloot het middel te staken. Daarnaast werd behandeling met haloperidol en oxazepam ingezet, waarop de onwillekeurige bewegingen binnen 3 uur verdwenen. Na 3 dagen werden haloperidol en oxazepam weer gestaakt.

Overige gegevens

Literatuur

De literatuur vermeldt vier casus van EPS tijdens gebruik van bupropion. In alle casus werd bupropion toegepast bij de behandeling van depressie en niet als hulpmiddel bij het stoppen met roken. De casus betroffen orofaciale dyskinesie en tremor bij een 70-jarige vrouw, retropulsie bij twee geriatrische patiënten (85 en 72 jaar) en rigiditeit van de romp en ledematen, amimie en onwillekeurige oogbewegingen bij een 60-jarige man [4,5,6]. De Physicians Desk Reference beschrijft hyperkinesie en hypertonie als mogelijke, zelden voorkomende bijwerkingen [7].

Databanken

Naast de beschreven melding heeft de stichting Lareb de volgende meldingen van EPS in vermoede samenhang met bupropion ontvangen: tremor (10), hyperreflexie/houterige loop (1), trismus (1), parkinsonisme (1) en hypokinesie (1).

In de WHO databank zijn 20 bijwerkingen te vinden die duiden op EPS, onder andere dys-, hyper- en hypokinesie, oculogyre crises en choreoathetose (op een totaal van 1018 gemelde bijwerkingen).

Mechanisme

Acute dyskinesieën zijn te verklaren vanuit de dopaminerge activiteit van bupropion. In tegenstelling tot bijvoorbeeld parkinsonisme, worden acute bewegingsstoornissen niet veroorzaakt door blokkade van dopamine-2-receptoren in het striatum, maar lijken zij samen te hangen met een verminderde neuronale activiteit in de nucleus subthalamus en de mediale globus pallidus [8] of met hypersensitiviteit van de dopamine-receptoren in het striatum [9]. Van andere dopaminerge geneesmiddelen, zoals levodopa en bromocriptine, is bekend dat zij acute dyskinesieën kunnen veroorzaken [10]. Een tweede verklaring kan gevonden worden in de structurele verwantschap van bupropion met amfetamine, een centraal zenuw stelsel (CZS) stimulerend middel. Van amfetamine en andere CZS-stimulantia worden EPS beschreven[11].

Beschouwing en conclusie

In deze casus is een causale relatie tussen het gebruik van bupropion en de bewegingsstoornis aannemelijk. Neurologisch onderzoek leverde geen afwijkingen op. De vrouw had behalve migraine een blanco voorgeschiedenis. Zij gebruikte behalve sumatriptan geen andere geneesmiddelen. Van sumatriptan, wat zij al langere tijd gebruikte, worden geen EPS beschreven. Het feit dat na staken de bewegingsstoornis verdween en zich geen nieuwe episode meer voordeed, versterkt de causaliteit. Uit deze casus blijkt dat men, ondanks of juist dankzij de dopaminerge activiteit van bupropion ook rekening dient te houden met acute dyskinesieën. Signaalwaarde: goed gedocumenteerde casus met 11 ondersteunende casus in Lareb databank, waarbij ook het mechanisme farmacologisch plausibel is.

referenties:

1. Berlin I, Said S, Spreux-Varoquaux O, Olivares R, Launay JM and Puech AJ. Monoamine oxidase A and B activities in heavy smokers. *Biol Psychiatry* 1995;38:756-61.
2. Dutch SPC Zyban® version 31-05-2001 (via <http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>)
3. KNMP. Informatarium Medicamentorum 2001. 's-Gravenhage.
4. Gardos G: Reversible dyskinesia during bupropion therapy (letter). *J Clin Psychiatry* 1997; 58:218.
5. Szuba MP and Leuchter AF. Falling backward in two elderly patients taking bupropion. *J Clin Psych* 1992;53(5):157-9.
6. Strouse TB, Salehmoghaddam S and Spar JE. *J Clin Psychiatry* 1993;54(12):489-90.
7. Physicians Desk Reference.
8. Crossman AR. Functional anatomy of movement disorders. *J Anat* 2000;196(Pt4):519-25.
9. Hugtenburg JG. Bewegingsstoornissen door geneesmiddelen. *Pharm Weekbl* 2001;136(6):202-7.
10. Masso JFM, Cundin GL. Drugs affecting autonomic functions or the extrapyramidal system. Ch13. 413-446. In: Dukes MNG, Aronson JK (ed) *Meyler's Side Effects of Drugs* 14th ed. Elsevier Amsterdam 2000.
11. Jiménez-Jiménez FJ, Garcia-Ruiz PJ and Molina JA. Drug-induced movement disorders. *Drug Safety* 1997;16(3):180-204.

