

- ¹⁴ Robinson J, Lemay M, Vaudry WL. Congenital rubella after anticipated maternal immunity: two cases and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:812-5.
- ¹⁵ Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ* 1999;319:1462-7.
- ¹⁶ World Health Organization. Strategic plan for the elimination of measles in the European region. CMDS 010106/10. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1997.

- ¹⁷ Centers for Disease Control. Measles epidemic in the Netherlands among persons refusing vaccination: magnitude and severity of disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:299-303.
- ¹⁸ Christenson B, Böttiger M. Changes of the immunological patterns against measles, mumps and rubella. A vaccination programme studied 3 to 7 years after the introduction of a two-dose schedule. *Vaccine* 1991;9:326-9.

Aanvaard op 12 juli 2000

Bijwerkingen van geneesmiddelen

Risico van convulsies bij gebruik van bupropion als hulpmiddel bij het stoppen met roken

A.L.KWAN, A.P.MEINERS, A.C.VAN GROOTHEEST EN J.F.F.LEKKERKERKER

Bupropion, een selectieve norepinefrine- en dopamineheropnameremmer, werd in december 1999 in Nederland geregistreerd voor de indicatie 'hulpmiddel bij het stoppen met roken'.¹ Het is het eerste middel voor deze indicatie dat geen nicotine bevat. In de Verenigde Staten is bupropion sinds 1985 geregistreerd als antidepressivum en sinds 1997 als 'hulpmiddel bij het stoppen met roken'.

Convulsies bij bupropiongebruik. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat het gebruik van bupropion samengaat met het optreden van convulsies.² Meestal zijn de convulsies gegeneraliseerde tonisch-klonische epileptische aanvallen. Aangenomen kan worden dat er een verband is tussen het risico van convulsies en de hoogte van de bloedspiegel.³⁻⁶ Voor de indicatie 'hulpmiddel bij het stoppen met roken' is een preparaat met vertraagde afgifte ontwikkeld met het doel een lagere maximale bloedspiegel te bereiken.

MELDINGEN VAN CONVULSIES UIT NEDERLAND

Het aantal gemelde convulsies in verband met bupropion is in Nederland niet hoger dan de achtergrondincidentie in de VS.⁷ Ook blijft de incidentie van meldingen lager dan vermeld in de productinformatie. Toch is het opvallend dat in de korte tijd dat dit middel op de markt is, in Nederland 7 gevallen zijn gemeld. Hiervan betroffen 4 gevallen beschrijvingen van gegeneraliseerde tonisch-klonische epileptische aanvallen ('grand mal'-insulten) bij patiënten die geen andere medicatie gebruikten en die niet bekend waren wegens epilepsie. Het is denkbaar dat bupropion in analogie met de nicotinekauwgum per abuis als kauwtablet is gebruikt met als

SAMENVATTING

Bupropion is een nieuw hulpmiddel bij het stoppen met roken. Sinds het middel vanaf december 1999 in Nederland verkrijgbaar is, zijn 7 meldingen gedaan van (mogelijke) convulsies. Bij 3 meldingen bestond er een contra-indicatie (epilepsie in de voorgeschiedenis). Bij de 4 overige meldingen waren er gegeneraliseerde tonisch-klonische epileptische aanvallen ('grand mal') bij patiënten die geen epilepsie in de voorgeschiedenis hadden en geen andere medicatie gebruikten. Gezien de ernst van deze, al langer bekende, bijwerking van dit geneesmiddel dient men opmerkzaam te zijn op patiënten bij wie het risico op deze bijwerking verhoogd is. Tevens dient men de patiënt erop te wijzen dat bupropion als tablet met vertraagde afgifte in zijn geheel moet worden doorgeslikt en derhalve niet vergeleekbaar is met nicotinekauwgum.

gevolg te hoge initiële bloedspiegels. Hier is echter in geen van de gevallen specifiek naar gevraagd.

In de overige 3 gevallen had bupropion volgens de productinformatie (IB-tekst) niet voorgeschreven mogen worden. Twee vrouwen van 40 en 44 jaar oud hadden eerder epilepsie gehad, maar gebruikten geen medicatie meer. Eén van hen bleek een arachnoïdale cyste te hebben. Bij haar ontwikkelde zich een status epilepticus. Bij beide vrouwen werd het gebruik van bupropion gestaakt en hierna traden geen convulsies meer op. De 3e patiënt, een 56-jarige man met bekende epilepsie, gebruikte naast bupropion carbamazepine, fluoxetine, oxazepam, budesonide en formoterol. Hij had het gevoel dat hij een insult zou krijgen, 2 uur na inname van zijn eerste tablet. Het gebruik van bupropion werd gestaakt en de patiënt had verder geen klachten meer.

BESCHOUWING

Bij nieuwe middelen worden altijd wat vaker mogelijke bijwerkingen gemeld, zelfs als deze al opgenomen zijn in de productinformatie. Uit de meldingen van convulsies bij bupropion komt echter naar voren dat in een aantal gevallen onvoldoende rekening is gehouden met waar-

College ter beoordeling van geneesmiddelen, Postbus 16229, 2500 BE Den Haag.

Mw.A.L.Kwan, arts; A.P.Meiners en dr.J.F.F.Lekkerkerker, internisten.

Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB). A.C.van Grootheest, huisarts.

Correspondentieadres: mw.A.L.Kwan (al.kwan@cbg-meb.nl).

schuwingen en contra-indicaties. Het is daarnaast mogelijk dat patiënten onvoldoende zijn voorgelicht over de juiste wijze van gebruik van bupropion.

De productinformatie van bupropion vermeldt dat convulsies bij ongeveer 1:1000 gebruikers optreden. Ter vermindering van het risico hierop is bupropion gecontraïndiceerd voor patiënten met in de voorgeschiedenis convulsies of eetstoornissen (anorexia of boulimia) en voor patiënten met ernstige levercirrose. Daarnaast stelt de productinformatie dat waakzaamheid op zijn plaats is in de volgende gevallen: hersenletsel na hoofdtrauma,⁸ tumor in het centrale zenuwstelsel, gebruik van medicatie die de drempel voor convulsies verlaagt (antipsychotica, antidepressiva, theofylline, systemische corticosteroiden), gebruik van centraal werkende eetlustremmende of -stimulerende middelen, en 'andere klinische omstandigheden die gepaard gaan met een verhoogd risico'. Voorbeelden van zulke klinische omstandigheden zijn het vóórkomen van convulsies in de familie, de situatie dat ooit een abnormaal EEG is gevonden, bij koorts, gebruik of onttrekking aan drugs, bij overmatig gebruik of onttrekking aan alcohol of benzodiazepinen, bij diabetes met een groot risico op hypoglykemie. Wanneer in deze gevallen toch besloten wordt tot het voorschrijven van bupropion, dient de patiënt wellicht gewezen te worden op de mogelijkheid dat convulsies kunnen optreden. Daarnaast dient het voorschrijven van een hogere dan de aanbevolen dosis (overdosis) vermeden te worden.

CONCLUSIE

Gezien de ernst van convulsies als bijwerking in vergelijking met de indicatie 'hulpmiddel bij stoppen met roken', is het van belang om het risico op convulsies bij gebruikers van bupropion zo klein mogelijk te houden. De arts dient bij het voorschrijven van bupropion zich ervan te overtuigen dat de betreffende patiënt geen verhoogd risico van convulsies heeft. Daarbij moet gelet worden op de contra-indicaties en de waarschuwingen in de productinformatie. Uit de meldingen blijkt dat dit niet altijd gebeurt. Verder is het verstandig om de patiënt duidelijk uit te leggen dat bupropion niet vergelijkbaar is met nicotinekautum, dat de tabletten niet kapot gekauwd mogen worden, maar in zijn geheel moeten worden doorgeslikt. Wanneer desondanks convulsies optreden,

is het van groot belang om deze goed te documenteren en de medicatie te stoppen. Mogelijke bijwerkingen kunnen worden gemeld aan het landelijk meldpunt voor bijwerkingen van geneesmiddelen (Stichting LAREB). Meldingsformulieren zijn te vinden achter in het *Farmaco-therapeutisch Kompas*, in het *Geneesmiddelenbulletin*, of op de website van Stichting LAREB (<http://www.lareb.nl>).

ABSTRACT

Risk of convulsions during use of bupropion as an aid in giving up smoking. – Bupropion is a new aid in smoking cessation. Since marketing of this product in the Netherlands (from December 1999 on), 7 cases of (possible) convulsions have been reported. In 3 cases there was a contraindication in the form of a history of epilepsy. The four other cases concerned tonic-clonic epileptic seizures in patients with no history of epilepsy and no combination with other medication. In view of the seriousness of this, already known, side effect of bupropion, physicians ought to be sensitive to situations with increased risk of this side effect. In addition it is advised to explain to the patient the proper use of bupropion, which is not comparable to nicotine chewing gum and should be swallowed whole due to the slow release properties of the tablet.

LITERATUUR

- 1 Heijdra YF, Spiegel PI van, Bootsma GP, Berkmortel FPWJ van den, Wollersheim H. Bupropion: een effectief nieuw hulpmiddel bij het stoppen met roken. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2138-42.
- 2 Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000;59:1007-24.
- 3 Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:366-73.
- 4 Settle jr EC. Bupropion sustained release: side effect profile. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 4:32-6.
- 5 Storrow AB. Bupropion overdose and seizure. *Am J Emerg Med* 1994;12:183-4.
- 6 Spiller HA, Ramoska EA, Krenzelok EP, Sheen SR, Borys DJ, Villalobos D, et al. Bupropion overdose: a 3-year multi-center retrospective analysis. *Am J Emerg Med* 1994;12:43-5.
- 7 Annegers JF, Dubinsky S, Coan SP, Newmark ME, Roht L. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in multiethnic, urban health maintenance organizations. *Epilepsia* 1999;40:502-6.
- 8 Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;338:20-4.

Aanvaard op 13 december 2000

Bladvulling

Bier in Nederland

Het bestuur van den *Volksbond, Vereniging tegen drankmisbruik*, heeft een commissie benoemd om een onderzoek in te stellen naar de kwaliteit en de quantiteit van het hier te lande gebruikte bier. Daarin hebben, met de twee bekende scheikundigen Dr. FILIPPO en Dr. LAM, zitting Dr. CH. ALI COHEN, Dr. H. G. RINGELING en arts WALBURGH SCHMIDT.

(Berichten Binnenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1901;45I:918.)

Duur medicijn

Een patiënt, ROBERTSON geheeten, wien door zijn dokter een drankje was toegedacht, kreeg bij vergissing een voor den Heer ROBINSON bestemd liniment van chloroform, belladonna en aconitum. Hij nam er een klein slokje van, werd daarop eenige weken lang ziek en de apotheek moest hem 700 P. St. schadevergoeding uitkeeren.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1901;45I:1188.)