

Onrust over de veiligheid van bupropion als middel om te stoppen met roken onterecht

E.J.WAGENA, L.DE GRAAF, N.H.CHAVANNES, A.C.VAN GROOTHEEST EN C.P.VAN SCHAYCK

Bupropion werd in december 1999 door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen onder de merknaam Zyban in Nederland geregistreerd voor de indicatie 'hulpmiddel bij het stoppen met roken'.¹ Nederland was met deze registratie het eerste land binnen de Europese Unie. In tegenstelling tot in bijvoorbeeld Groot-Brittannië is bupropion in Nederland alleen op recept verkrijgbaar en wordt het niet vergoed door de ziektekostenverzekeraars. Registratie van bupropion als antidepressivum vond het eerste plaats in de Verenigde Staten. In 1985 werd bupropion daar geregistreerd als antidepressivum onder de merknaam Wellbutrin en sinds 1997 is het in de Verenigde Staten verkrijgbaar als 'hulpmiddel bij het stoppen met roken'. Sinds de registratie zouden er volgens de fabrikant wereldwijd ongeveer 17 miljoen patiënten bupropion hebben gebruikt als antidepressivum en 5 miljoen als antirookmiddel. Bupropion is het eerste middel voor de indicatie 'stoppen met roken' dat geen nicotine bevat.

Universiteit Maastricht, capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

E.J.Wagena, gezondheidswetenschapper; N.H.Chavannes, arts; prof.dr. C.P.van Schayck, epidemioloog.

Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB), Tilburg.

Mw.dr.s.L.de Graaf, apotheker; A.C.van Grootheest, arts.

Correspondentieadres: E.J.Wagena (edwin.wagena@hag.unimaas.nl).

Zie ook het artikel op bl. 1492.

In februari van dit jaar kwam bupropion voor het eerst negatief in het nieuws.² In april werd in de media de dood van 41 personen in verband gebracht met het gebruik van bupropion.³ Aanleiding voor deze berichten vormt de constatering dat het betreffende middel mogelijk veroorzaker is van ernstige bijwerkingen bij 37 personen die, sinds de introductie in Groot-Brittannië in juni vorig jaar, zijn overleden.⁴ Een mededeling hierover werd gedaan tijdens het gerechtelijk onderzoek naar de dood van Kerry Weston, een 21-jarige stewardess bij British Airways die in januari dood werd aangetroffen in haar hotelkamer in Nairobi, Kenia, twee weken nadat zij begonnen was met het slikken van bupropion.

Hoewel bupropion al sinds 1985 beschikbaar is, is nu dus in Groot-Brittannië en Nederland een publiciteitsgolf ontstaan over de vermeende relatie tussen het gebruik van bupropion als hulpmiddel bij het stoppen met roken enerzijds en het optreden van ernstige bijwerkingen (zoals convulsies)⁵ en bijwerkingen met dodelijke afloop anderzijds. De berichtgeving in de (Nederlandse en Britse) kranten doet het voorkomen alsof het gebruik van bupropion als hulpmiddel bij het stoppen met roken de oorzaak is van deze bijwerkingen. Is deze conclusie gerechtvaardigd en gaat het inderdaad om mogelijke bij-

werkingen waarvoor de gebruiker gewaarschuwd dient te worden? Of betreft het hier een voorbarige of onjuiste conclusie en spelen patiëntgebonden factoren een belangrijke rol?

Wij bespreken in dit artikel de veiligheid van het gebruik van bupropion voor de indicatie 'stoppen met roken' en gaan na in hoeverre een causaal verband tussen het gebruik van bupropion en overlijden aannemelijk is.

VERMOEDE BIJWERKINGEN VAN BUPROPIONGEBRUIK GEMELD BIJ DE STICHTING LAREB

Door de fabrikant worden in de productinformatie van bupropion (zogenaamde IB-tekst) veel (mogelijke) bijwerkingen genoemd.⁶ Deze lijst van bijwerkingen is sinds de registratie steeds aangevuld op basis van post-marketing-surveillance ('periodic safety update reports'). Tabel 1 bevat de lijst met bijwerkingen zoals die zijn vastgesteld tijdens klinisch onderzoek, ingedeeld naar lichaamsfunctie en frequentie. Om te achterhalen of er

TABEL 1. Aantal meldingen van bijwerkingen van bupropion voor de indicatie 'stoppen met roken' in de periode 1 december 1999-9 april 2001, gemeld door minimaal 2 personen en ingedeeld naar lichaamsfunctie en verwachte frequentie (op basis van klinisch onderzoek)

<i>bijwerkingen (frequentie)*</i>	<i>omschrijving (aantal meldingen)</i>
<i>algemene (> 1/100)</i>	
algemene (lichamelijke)	griepsymptomen (2)
gastro-intestinale	droge mond (12), misselijkheid (19), braken (0), abdominale pijn (3), constipatie (2), diarree (2)
van het centrale zenuwstelsel	slaapstoornissen (25), tremor (8), concentratiestoornissen (5), hoofdpijn (7), duizeligheid (19), depressie (15), opwindings/agitatie (11), angst (12), vergeetachtigheid (5), zenuwachtigheid (5), sensibiliteitsstoornis (5), euforie (3), sufheid (2), apathie (2)
van de huid/overgevoeligheid	acuut exantheem (16), erytheem (14), pruritus (5), zweten (8), overgevoelheidsreacties zoals urticaria (29) en oedeem (7), exacerbaties psoriasis (2)
van de zintuigen	smaakstoornissen (0)
<i>niet-algemene (> 1/1000, < 1/100)</i>	
algemene (lichamelijke)	pijn op de borst (18), asthenie, myalgie (4), gewrichtspijn (3)
cardiovasculaire	tachycardie (3), toegenomen bloeddruk (5), blozen (0), palpities (12), myocardinfarct (3)
van het centrale zenuwstelsel	verwardheid (5), hallucinaties (4), depersonalisatie (4), extrapiramideel syndroom (4)
endocriene en metabole	anorexie (0)
van de zintuigen	tinnitus (6), visusstoornissen (2)
<i>zeldzame (> 1/10.000, < 1/1000)</i>	
cardiovasculaire	vasodilatatie (0), orthostatische hypotensie (0), syncope (0)
van het centrale zenuwstelsel	convulsies (9)
van de huid/overgevoeligheid	ernstige overgevoelheidsreacties zoals angio-oedeem (6), dyspneu (15), bronchospasmen (0) en anafylactische shock (0)

*Verwachte frequentie op basis van klinisch onderzoek dat voorafging aan de registratie.

sinds de registratie van bupropion in Nederland bijwerkingen worden gerapporteerd die niet of wat betreft frequentie niet correct in de productinformatie zijn beschreven, hebben wij de inhoud geïnventariseerd van de meldingen die via spontane rapportage sinds de registratie bij de Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) zijn binnengekomen.

Voor de periode van 1 december 1999 (het moment van registratie in Nederland) tot en met april 2001 wordt geschat dat ongeveer 70.000 personen in Nederland bupropion hebben gebruikt als hulpmiddel bij het stoppen met roken (GlaxoSmithKline, schriftelijke mededeling, 2001). Sinds de registratie van bupropion zijn tot 10 april 2001 van 230 gebruikers bijwerkingen gerapporteerd. In totaal werd melding gemaakt van 435 bijwerkingen. De gemiddelde leeftijd van deze groep personen was 46,4 jaar (SD: 10,2). De jongste patiënt was 20 jaar en de oudste 80. Van de 230 meldingen zijn 135 afkomstig van vrouwen (58,7%). De frequentie van gerapporteerde bijwerkingen die door minimaal 2 personen zijn gerapporteerd, zijn weergegeven in tabel 1 (tussen haakjes).

Tot op heden is nog zeer weinig bekend over de werking van bupropion bij hoogrisicogroepen, zoals rokende patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD) of hart- en vaatziekten, terwijl juist voor deze groep patiënten het gebruik van het middel zeer relevant is. In één onderzoek is het effect van bupropion aangetoond onder patiënten met COPD.⁷

Het effect van bupropion is voornamelijk aangetoond in patiëntengroepen met een algemeen goede lichamelijke gezondheid. Vooralsnog is het niet duidelijk of mogelijke bijwerkingen bij risicogroepen, wat betreft type, ernst en incidentie, vergelijkbaar zijn aan de bijwerkingen zoals beschreven in de productinformatie. Bovendien is nog weinig bekend over de interactie van bupropion met de door deze patiëntengroepen veelgebruikte andere medicatie.¹ Aangezien het middel in Nederland alleen op recept verkrijgbaar is en niet wordt vergoed door de ziektekostenverzekeraars, is het echter waarschijnlijk dat het veelvuldig aan personen wordt voorgeschreven met aan roken gerelateerde aandoeningen zoals een coronaire hartziekte of COPD, voor wie het van essentieel belang is om te stoppen met roken. Het is dus ook waarschijnlijk dat de gerapporteerde bijwerkingen met name afkomstig zijn van personen uit de hoogrisicogroepen.

Comedicatie. Om te achterhalen uit welke patiëntengroep(en) de meldingen van bijwerkingen afkomstig zijn, hebben wij de rapportage van comedicates gebruikt (tabel 2). Er is gekozen voor een groepering van indicaties op basis van een verhoogd risico op gezondheidsschade door roken (bijvoorbeeld hart- en vaatziekten) en voor patiënten bij wie een (absolute) contra-indicatie voor bupropion bestaat (bijvoorbeeld epilepsie). Van de 230 personen die bupropion gebruikt of gebruikt hebben en van wie bijwerkingen zijn gerapporteerd, blijken 131 personen naast bupropion nog andere medicijnen te hebben gebruikt.

Uit de LAREB-meldingen blijkt dat relatief veel bijwerkingen worden gerapporteerd die betrekking heb-

TABEL 2. Comedicatie bij 230 gebruikers van bupropion bij wie sinds de registratie tot 10 april 2001 bijwerkingen werden gerapporteerd

<i>indicatie</i>	<i>voorbeeldmedicatie</i>	<i>aantal gebruikers*</i>
longaandoening	flioxotide, salbutamol, ipratropium, acetylcysteïne, prednison, theofylline	35
hart- en vaatziekte	acetylsalicylzuur, dipyridamol, simvastatine, acenocoumarol	30
hypertensie	hydrochloorthiazide, metoprolol, losartan, amlodipine	32
epilepsie	carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine	2
diabetes mellitus type 1	insuline	4
psychische stoornis	amitriptyline, paroxetine, fluoxetine, lithium	10

*Door combinaties van morbiditeit, zoals een hart- en vaatziekte en een longaandoening, zijn er dubbeltellingen van bupropiongebruikers.

ben op het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld 'slaapstoornissen' en 'duizeligheid') en de tractus digestivus (bijvoorbeeld 'droge mond' en 'misselijkheid'). Op basis van het klinische onderzoek was dit ook te verwachten (zie tabel 1), aangezien bupropion een (atypisch) antidepressivum is. Wat daarnaast opvalt, is een relatief hoge frequentie van meldingen in de categorie 'niet algemeen' uit tabel 1 (bijvoorbeeld 'pijn op de borst', 'palpitaties' en 'myocardinfarct'), die mogelijk wijzen op het gebruik van bupropion in de groep patiënten met cardiovasculaire aandoeningen. In de categorie 'zeldzaam' vinden wij een opvallend hoge rapportage van 'convulsies' en 'dyspneu'. Een mogelijke verklaring voor de rapportage van convulsies is het gelijktijdige gebruik van bupropion en een (ander) antidepressivum (10 patiënten), theofylline (1 patiënt) of insuline (4 patiënten), aangezien deze combinaties de kans op convulsies doen toenemen. Het relatief veel vóórkomen van dyspneu past bij de hoge frequentie van multiële luchtwegmedicatie als comedicatie, duidend op de aanwezigheid van een longziekte.

BESCHOUWING

Uit deze analyse van de spontane meldingen bij de Stichting LAREB blijkt dat de rapportages van bijwerkingen in meer dan de helft van de gevallen afkomstig zijn van patiënten die een verhoogd risico lopen op gezondheidsschade door roken. Het gaat daarbij met name om bijkomend medicijngebruik dat duidt op de volgende veelvoorkomende aandoeningen: longaandoeningen, hypertensie, hart- en vaatziekten en diabetes mellitus. Bij 2 patiënten was er waarschijnlijk gebruik van anti-epileptica, terwijl epilepsie een absolute contra-indicatie is voor het gebruik van bupropion. Voor de patiënten die al een (ander) antidepressivum, theofylline of insuline gebruiken, dient men voorzichtigheid in acht te nemen indien bupropion wordt voorgeschreven, aangezien deze combinaties de kans op convulsies doen toenemen.⁶

De resultaten lijken erop te wijzen dat de waarschuwingen en de voorzorgen uit de productinformatie wellicht niet in alle gevallen voldoende in acht worden genomen. Het is daarnaast mogelijk dat patiënten onvoldoende zijn voorgelicht over de juiste wijze van gebruik van bupropion. Bij het voorschrijven van bupropion dient de arts zich ervan te overtuigen dat voor de betreffende patiënt geen (relatieve) contra-indicaties bestaan. Daarbij moet men letten op de contra-indicaties en de waarschuwingen in de productinformatie. Uit de meldingen blijkt dat dit niet altijd gebeurt, zoals eerder in dit tijdschrift werd beschreven.⁵ Naast de rol van de huisarts in verband met de instructie van de patiënt over het gebruik van bupropion, speelt ook de apotheker een belangrijke rol om te voorkomen dat bupropion wordt gebruikt in combinatie met middelen waarvoor een (relatieve) contra-indicatie bestaat.

Weliswaar zijn er in Nederland en Groot-Brittannië tot op heden 38 meldingen van mogelijke ernstige bijwerkingen geweest met een dodelijke afloop, waaronder 1 geval in Nederland, maar op basis van de melding in Nederland is het niet waarschijnlijk dat er een oorzakelijk verband bestaat met het gebruik van bupropion. Bovendien geeft de Medicines Control Agency aan dat het in Groot-Brittannië in de meeste gevallen ging om patiënten van 40 jaar en ouder die probeerden te stoppen met roken en al dan niet bekend waren wegens vaatproblemen of andere risicofactoren. Dergelijke patiënten hebben een verhoogd risico op overlijden ten gevolge van bijvoorbeeld hart- of herseninfarcten. Daarnaast is bupropion aan een aantal personen voorgeschreven bij wie een contra-indicatie bestond, zoals een 21-jarige jongen uit Groot-Brittannië die bekend was wegens meerdere convulsies.

Tot op heden is er geen aanwijzing dat het gebruik van bupropion oorzakelijk gerelateerd is aan een verhoogd risico op overlijden. Deze conclusie wordt door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) onderschreven. Wat betreft het veiligheidsprofiel van bupropion is het CBG heel duidelijk: 'Mits gebruikt volgens voorschrift, rekening houdend met de productinformatie, wordt bupropion beschouwd als een effectief en voldoende veilig middel' (CBG, schriftelijke mededeling, 2001). Bovendien is het CBG van mening dat de productinformatie al zeer uitgebreide waarschuwingen en andere informatie bevat, waaraan niets toegevoegd hoeft te worden.

Wel zouden wij de fabrikant van bupropion (Glaxo-SmithKline) willen aanraden om duidelijke voorlichting te geven over het middel. Dit betreft onder andere de mededeling dat bupropion ook wordt voorgeschreven als antidepressivum en daarom niet gecombineerd zou moeten worden met andere antidepressiva, aangezien hierdoor de kans op convulsies kan toenemen. De fabrikant is terughoudend met deze voorlichting omdat men het middel voor patiënten liever niet in de hoek van de antidepressiva wil zien. Vanuit het oogpunt van patiëntenzorg is het belangrijk de patiënt optimaal te informeren. Ook daarin zou de fabrikant verantwoordelijkheid moeten dragen. In de praktijk gebeurt dit zelden.

Tenslotte willen wij onze bezorgdheid uiten over de ongenuanceerde berichtgeving in de pers over de (vermoede) bijwerkingen van bupropion. Jaarlijks sterven vele duizenden patiënten in Nederland aan de gevolgen van roken.⁸ Bupropion is, mits bij de juiste patiënten toegediend en in combinatie met goede voorlichting en ondersteuning (bijvoorbeeld in de vorm van de minimale-interventiestrategie),⁹ vooralsnog de effectiefste (geregistreerde) methode om te stoppen met roken. Dit zal de gezondheidszorg aanzienlijk verbeteren. Het is jammer als ongenuanceerde berichtgeving in de pers deze gunstige ontwikkelingen frustreren.

De auteurs hebben met de fabrikant van bupropion geen betrekking waardoor zij belang zouden hebben bij het schrijven van dit artikel.

ABSTRACT

Unrest about safety of bupropion as an aid to smoking cessation unwarranted. – A report in a national newspaper on Thursday 26 April 2001, linked the anti-smoking drug bupropion to 41 deaths. From the reports of suspected adverse reactions received by the Netherlands Pharmacovigilance Foundation, it appears that more than half the cases concerned patients at risk of developing smoking-related diseases. In 15 cases, the simultaneous use of bupropion and another antidepressant (10 patients), theophylline (1 patient) or insulin (4 patients) was reported, even though these combinations may lead to an increase in the risk of seizures. Furthermore, 2 patients were reported to have been taking anti-epileptics, despite the fact that use of bupropion is contra-indicated in patients with a seizure disorder. The results seem to illustrate that the guidelines

described in the product information are not being adhered to in all cases. Provided that bupropion is used according to the guidelines in the product information, this new aid in smoking cessation is considered an effective and safe drug. It is highly unlikely that bupropion has contributed to any deaths. If prescribed appropriately and in combination with counselling (e.g. minimal intervention strategy), bupropion is as yet the most effective aid in helping people stop smoking.

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 Geneeskd* 2000;144:2138-42.
- 2 Bouma J. Sterven door een pil tegen het roken? *Trouw* 21 februari 2001.
- 3 Steenhorst R. Doden na gebruik anti-rookmedicijn. *De Telegraaf* 26 april 2001.
- 4 Kelso P. Smoking pill link to 35 deaths. *The Guardian* 26 april 2001.
- 5 Kwan AL, Meiners AP, Grootheest AC van, Lekkerkerker JFF. Risico van convulsies bij gebruik van bupropion als hulpmiddel bij het stoppen met roken. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001;145:277-8.
- 6 Glaxo Wellcome. Summary of product characteristics Zyban. IB-tekst. Zeist: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen – Medicines Evaluation Board (CBG-MEB); 2000.
- 7 Tashkin DP, Kanner RE, Bailey WC, Buist S, Anderson P, Nides MA, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
- 8 Stichting Volksgezondheid en Roken (Stivoro). 25 jaar Stivoro: een goed begin. *Jaarverslag 1999*. Den Haag: Stivoro; 2000.
- 9 Pieterse ME, Seyde ER, Mudde AN, Vries H de. Uitvoerbaarheid en effectiviteit van een minimaal stoppen-met-roken programma voor de huisartspraktijk. *Tijdschrift Gezondheidsbevordering* 1994; 15:57-71.