

Bupropion intoxicatie

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	1
Toxische dosis	2
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	3
Overige diagnostiek	3
Therapie.....	3
Auteurs	4
Literatuur.....	6
Bijlagen	6
Revisie	6

Algemeen

Bupropion is een heropnameremmer van noradrenaline en dopamine, met tevens een minimaal effect op de heropname van serotonine.¹⁻⁴ Bupropion kent een structurele gelijkenis aan amfetamine.³

Bupropion is geregistreerd als antidepressivum en als hulpmiddel bij het stoppen met roken.^{1,2} Daarnaast wordt bupropion off-label gebruikt in de behandeling van volwassenen met ADHD.¹

Preparaten

In Nederland is bupropion alleen verkrijgbaar als tablet met gereguleerde afgifte.

- Wellbutrin XR (GlaxoSmithKline bv): tablet met gereguleerde afgifte 'XR' (Extended Release) 150 mg, 300 mg
- Zyban (GlaxoSmithKline bv): tablet omhuld met gereguleerde afgifte 'SR' (Sustained Release) 150 mg
- Mysimba (combinatiepreparaat nalrexon 8 mg en bupropion 90 mg)

TOXICOLOGIE.ORG

Synoniemen

- Amfebutamon (hydrochloride)
- Bupropion hydrochloride monohydraat
- (±)-1-(3-chlorophenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-propanone (hydrochloride)
- (±)-2-(tert-butylamino)-3-chloorpropiofenon
- (±)-2-(tert-butylamino)-3'-chloropropiophenone (hydrochloride)

Synoniem met verwante verbinding:

- M-chloro-alfa-(tert-butylamino)propiophenone

Toxische dosis

De toxische dosering is niet vastgesteld. Insulten zijn al beschreven bij een verdubbeling van de therapeutische dosis (vanaf ca 400-600 mg). (Zeer) ernstige toxiciteit wordt voornamelijk gezien bij een dosis >6 gram. Bij fatale overdoseringen is meestal sprake van een dosis >9 gram.⁵

De maximale therapeutische dosering is 300 mg bij de behandeling van depressie of als hulpmiddel bij stoppen met roken. Bij de behandeling van ADHD is er een maximumdosering van 450 mg per dag.^{1,2}

Bupropion is in de jaren 80 van de vorige eeuw van de markt teruggetrokken (in Amerika), vanwege een verhoogd risico op insulten bij dosering van 400-600 mg. Enkele jaren later is het opnieuw geïntroduceerd in een lagere dosering.⁵ Bij patiënten met verhoogd risico op insulten is bupropion gecontraïndiceerd.^{1,2}

Kinetiek

Absorptie

Bupropion wordt na ingestie goed in het maagdarmkanaal geabsorbeerd (85-87%). Voedsel beïnvloedt de absorptie niet in significante mate. De T_{max} van bupropion SR (Zyban) is ongeveer 3 uur. De T_{max} van het XR preparaat (Wellbutrin) is ongeveer 5 uur.

Distributie

Het verdelingsvolume van bupropion is ongeveer 28,6 l/kg, (2000 liter). De plasma-eiwitbinding van bupropion, hydroxybupropion en threohydrobupropion bedragen ongeveer 85%, 77% en 42% respectievelijk.

Metabolisme

Bupropion ondergaat een uitgebreid 'first pass metabolisme'; de biologische beschikbaarheid wordt geschat op 5%. Bupropion wordt gemetaboliseerd tot meerdere actieve metabolieten (met name door Cytochroom P-450 (CYP) 2B6). De enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP3A4 en CYP2E1 zijn hier in mindere mate bij betrokken. De primaire metaboliet is hydroxybupropion, wat farmacologisch 50% zo potent is als bupropion⁵. Andere actieve metabolieten zijn threohydrobupropion en erythrohydrobupropion en worden gevormd door carbonylreductase. Deze metabolieten zijn beduidend minder potent (naar schatting 20% ten opzichte van bupropion) en hebben een zeer lange halfwaardetijd (dagen).

TOXICOLOGIE.ORG

Eliminatie

Ongeveer 85% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden met de urine, waarvan het merendeel als inactieve metaboliet en minder dan 10% als actieve metaboliet. Voor ongeveer 10% wordt het uitgescheiden met de feces. De fractie van de dosis bupropion die onveranderd wordt uitgescheiden is 0.5%. Bupropion ondergaat geen entero-hepatische kringloop. De eliminatiehalfwaardetijd van bupropion en hydroxybupropion is ongeveer 20 uur. Voor threohydrobupropion en erythrohydrobupropion is dit ongeveer 37 uur en 33 uur respectievelijk.

Klinisch beeld

Doordat tabletten met gereguleerde afgifte worden gebruikt, kunnen symptomen (waaronder ernstige effecten, zoals gegeneraliseerde convulsies) tot circa 24 uur na inname optreden en aanhouden tot meer dan 48 uur na inname.³ Na overdosering kan bezoar (klontering van tabletten in het maagdarmkanaal) optreden van waaruit langdurige afgifte kan plaatsvinden.

Intoxicatie kan zich presenteren als een sympaticomimetisch toxidroom, met agitatie, hyperthermie, tachycardie, hypertensie, midriasis en (gegeneraliseerde) insulten.

Symptomen per tractus:

Neurologisch: lethargie, onduidelijke spraak, verwardheid, hallucinaties, agitatie, tremoren en gegeneraliseerde insulten, status epilepticus, midriasis.³⁻⁵

Cardiovasculair: sinustachycardie, hypertensie, hypotensie. QRS verbreding en QTc verlenging komen vooral voor bij ernstige intoxicatie (>5 gram) en kunnen overgaan in ventriculaire tachycardie/fibrilleren en de dood.^{4,6}

Gastro-intestinaal: misselijk, braken, buikpijn.³

Overig: droge mond, hypoglycaemie, hypokaliaemie, hypofosfatemie, levertestafwijkingen, hyperthermie, rhabdomyolyse.⁴

Differentiaal diagnose

Intoxicatie met ander middel (sympaticomimetisch toxidroom), encefalitis, meningitis.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Spiegelbepaling van bupropion (of hydroxybupropion) lijkt niet zinvol gezien de slechte correlatie tussen de plasma concentratie en het therapeutisch (dan wel het toxische) effect. Daarnaast heeft de hoogte van de spiegel geen effect op de behandeling. De therapeutische bupropion concentratie is 0,02 -0,1 mg/L. De therapeutische hydroxybupropion concentratie is 0.58-1,5 mg/L.

Overige diagnostiek

Bloeddruk, pols, O₂ saturatie Lab: kalium, Magnesium, calcium, glucose, fosfaat, ASAT, ALAT, gamma GT, LDH, AF, ECG.

Therapie

TOXICOLOGIE.ORG

1. Algemeen

- 24 uur observeren (waaronder ECG controleren) bij matig tot ernstige intoxicatie met tabletten met gereguleerde afgifte; indien zich binnen 24 uur geen effecten voordoen, worden deze niet meer verwacht.^{5, 6}
- Er is geen specifiek antidotum voor bupropion.

2. Absorptievermindering

- Maagspoeling niet doen vanwege risico op gegeneraliseerde insulten en dan dus aspiratie.³
- Actieve kool, herhalen bij gereguleerde afgifte tabletten (zie tabel). Laxeren (natrium sulfaat, zie tabel).
- Bij preparaat met gereguleerde afgifte kan darmlavage worden toegepast.

3. Eliminatieversnelling

- Hemodialyse zal door de hoge eiwitbinding, het hoge verdelingsvolume en de lipofiliteit weinig effect hebben en wordt dus niet geadviseerd.

4. Symptoombestrijding

- Benzodiazepines (diazepam, of midazolam) vormen de hoeksteen van de (medicamenteuze) symptoombestrijding. Naast benzodiazepines kunnen ook clonidine en/of dexmedetomidine toegepast worden. Insulten: diazepam (zie tabel).
- Actief koelen in geval van hyperthermie. Bij ernstige hyperthermie kan dantroleen worden overwogen.
- Bij (zeer) ernstige hypertensie kan labetalol worden overwogen.
- Verbreed QRS complex: overweeg natriumbicarbonaat (zie tabel).⁸
- Ernstige cardiovasculaire of neurologische symptomen die niet reageren op behandeling: overweeg intraveneuze lipidenemulsie (zie tabel).^{10,11}

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	>12 jaar <12 jaar < 4 jaar	50 g (1 flacon) 25 g (1/2 flacon) 12.5 g (1/4 flacon)	Bij gereguleerde afgifte preparaat herhalen (om de 3-4 uur)
Natrium sulfaat	>12 jaar <12 jaar	30 g (bv in 100 ml water) 1 g per levensjaar	Concentratie drank 1g = 10 ml
Diazepam	>16 jaar <16 jaar <5 jaar	0.15-0.25 mg/kg i.v. (max. 20 mg per dag) 0.15-0.25 mg/kg i.v. (max. 10 mg per dag) 0.15-0.25 mg/kg i.v. (max. 5 mg per dag)	Max 5 mg/min.
Midazolam	>16 jaar <16 jaar <6 maanden	0.03-0.2 mg/kg/uur i.v. 0.06-0.12 mg/kg/uur i.v. 0.06 mg/kg/uur i.v.	I.v. injecties langzaam toedienen i.v.m. sterk (sederend) effect.

TOXICOLOGIE.ORG

Dexmedetomidine	Volwassenen	0.7 ug/kg/uur i.v.; vervolgens op geleide van respons aanpassen tot max. 1.4 ug/kg/uur i.v.	Continue hartbewaking noodzakelijk.
Dantroleen	Volwassenen en kinderen	I.v. bolusinjectie van min. 2.5 mg/kg; bij aanhouden symptomen de injectie herhalen tot max. 10 mg/kg (in individuele gevallen tot max. 40 mg/kg).	
Labetalol	Volwassenen	I.v. bolusinjectie: 50 mg gedurende > 1 minuut. Indien nodig iedere 5 min herhalen tot max. 200 mg in totaal. Continu infuus: 1 mg/ml met snelheid 120-160 mg/uur; na goed effect geleidelijk stoppen.	Toediening onder controle van bloeddruk en hartfrequentie.
Natrium Bicarbonaat 8.4%	>12 jaar	NaBic 8.4% 50 ml in 5 min i.v. zo nodig herhalen (50 ml 10 in min) afhankelijk van lichaamsgewicht en effect op arteriële pH. Gevolgd door NaBic 1.4% 2000 ml/24 uur.	Cave hypokaliëmie
Natrium Bicarbonaat 1.4%	<12 jaar	Tot aan herstel ECG 0.5-1 mmol/kg iv in 5 min.	
Lipidenemulsie	Alle leeftijden	Intralipid 20% 1.5 ml/kg in 1 min (patiënt van 70 kg: 100 ml) Gevolgd door Intralipid 20% 0,25 ml/kg per minuut gedurende 5 minuten (patiënt van 70 kg: 100 ml in 5 min). Evalueer effect. Daarna ofwel 1 à 2 bolussen 1,5 ml/kg	Cave pancreatitis

TOXICOLOGIE.ORG

		(patiënt van 70 kg 100 ml) met 5 minuten interval ofwel continu infuus 0,5 ml/kg/minuut (patiënt van 70 kg: 35 ml/min). Geef maximaal 10 ml/kg in totaal (patiënt van 70 kg: maximaal 700 ml in totaal).	
--	--	--	--

Auteurs

N. Vos, psychiater, klinisch farmacoloog in opleiding, Radboudumc, Nijmegen.
Prof. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc en Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.

Literatuur

1. KNMP, kennisbank, geraadpleegd januari 2023.
2. Farmacotherapeutisch kompas, geraadpleegd januari 2023.
3. Vergiftigen.info, geraadpleegd januari 2023.
4. Shepherd G. et al. Intentional bupropion overdoses. J Emerg Med. 2004;27(2):147-151.
5. BC Emergency Medicine Network, https://www.bcemergencynetwork.ca/clinical_resource/bupropion-overdose/ [20 maart 2023].
6. Hiemke, C., et al., Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry, 2018. 51(1-02): p. 9-62.
7. Starr P. et al. Incidence and onset of delayed seizures after overdoses of extended-release bupropion. Am J Emerg Med. 2009;27(8):911-5.
8. Druteika D, Zed PJ. Cardiotoxicity following bupropion overdose. Ann Pharmacother 2002;36:179
9. Bruccoleri R.E. et al. A literature review of the use of sodium bicarbonate for the treatment of QRS Widening. J Med Toxicol. 2015 Epub ahead of print.
10. Sirianni AJ et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. Ann Emerg Med. 2008;51:412-415.
11. Livshits Z et al. Life-threatening bupropion ingestion: is there a role for intravenous fat emulsion? Basic Clin Pharmacol Toxicol 2011;109(5):418-22.

Bijlagen

Geen.

Revisie

-