



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Bupropion intoxicatie

Algemeen

Bupropion is een zwakke selectieve remmer van de heropname van noradrenaline en dopamine. Tevens minimaal effect op heropname serotonine.^{1,2,3} Het heeft een structurele gelijkenis aan amfetamine.⁴

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

Gewaarschuwd wordt voor verhoogde suicidaliteit bij kinderen, adolescenten en jong volwassen met depressie alsook bij indicatie als hulpmiddel bij stoppen met roken.^{1,2}

Preparaten:^{1,2}

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

Niet op de Nederlandse markt:

Wellbutrin: tablet met directe afgifte 'IR' (Immediate Release)

Amfebutamon

Bupropionum

Synoniemen

-

Toxische dosis

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 insulsten bij dosering van 400-600 mg. Enkele jaren later is het opnieuw geïntroduceerd in een lagere dosering.⁵ Ook hierbij worden insulsten beschreven. Bij patiënten met verhoogd risico op insulsten is bupropion daarom gecontra-indiceerd.^{1,2,5}

Kinetiek^{1,2,3,4}

Absorptie

Wordt na orale toediening voor ongeveer 87 % geabsorbeerd. Voedsel beïnvloed de absorptie niet significant. De Tmax van het 'SR'preparaat is na ongeveer 3 uur, van de actieve metabolieten na ongeveer 6 uur. Bij Het 'XR' preparaat is de Tmax na 5 uur, van de actieve metabolieten is dit na 7-8 uur.

Bupropion wordt gemetaboliseerd tot meerdere actieve metabolieten. De meest gevormde, met name door CYP2B6, actieve metaboliet is hydroxy bupropion. Deze is farmacologisch net zo potent als bupropion. Andere actieve metabolieten zijn threoxyhydro bupropion en erythroxyhydro bupropion en worden gevormd door carbonylreductase. Deze zijn minder potent dan bupropion. De actieve metabolieten worden verder gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Vd



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Het verdelingsvolume van bupropion is ongeveer 28,6 l/kg, (2000 liter).

Eiwitbinding

De plasma-eiwitbinding van bupropion, hydroxy bupropion en threohydro bupropion bedragen ongeveer 85%, 77% en 42% respectievelijk.

Eliminatie

Ongeveer 85% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden met de urine, waarvan 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%.

Halfwaardetijd

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

Algemeen: Doordat tabletten met gereguleerde afgifte worden gebruikt, kunnen symptomen tot meer dan 19 uur na inname optreden.⁴

Neurologisch: lethargie, onduidelijke spraak, verwardheid, hallucinaties, agitatie, tremoren en gegeneraliseerde insulden, status epilepticus.^{4,5,6}

Cardiovasculair: sinustachycardie, hypertensie, hypotensie. QRS verbreding en QTc verlenging komen niet veel voor, maar kunnen over gaan in ventriculaire tachycardie en dood.^{4,7}

Gastro-intestinaal: misselijk, braken, buikpijn.⁴

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

Differentiaaldiagnose

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

Bloedspiegelbepaling⁴

Spiegelbepaling van bupropion (of hydroxy bupropion) lijkt niet zinvol gezien de slechte correlatie tussen de plasma concentratie en het therapeutisch (toxische)effect. Daarnaast heeft de hoogte van de spiegel geen effect op de behandeling.

De therapeutische bupropion concentratie is 0.5-0.2 mg/L. De therapeutische hydroxy bupropion concentratie is <0.0048 mg/L.

Overige diagnostiek

Bloeddruk, pols, O₂ saturatie

Lab: kalium, Magnesium, calcium, glucose, fosfaat, asat, alat, gamma GT, LDH, AF
ECG



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Therapie

1. Algemeen

- 24 uur observeren bij matig tot ernstige intoxicatie met tabletten met gereguleerde afgifte.⁶
- Er is geen specifiek antidotum voor bupropion.

2. Absorptievermindering

- Maagspoeling niet doen vanwege risico op gegeneraliseerde insulten en dan dus aspiratie.⁴
- 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. Symptombestrijding

- Insulten: diazepam (zie tabel).
- Breed QRS complex: eventueel natriumbicarbonaat. Hoewel hier bij bupropion wisselende effectiviteit van wordt gezien (zie tabel).⁸
- Ernstige cardiovasculaire of neurologische symptomen die niet reageren op behandeling. Overweeg intraveneuze lipidenemulsie (zie tabel).^{9,10}

Tabel

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
Natrium Bicarbonaat 8.4%	> 12 jaar	NaBic 8.4% 50 ml in 5 min i.v. zo nodig	Cave hypokaliemie

Met opmerkingen [n1]: Checken met algemene richtlijn



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Natrium Bicarbonaat 1.4%	< 12 jaar	herhalen (50 ml in 10 min) afhankelijk van lichaamsgewicht en effect op arteriële pH. Gevolgd door NaBic 1.4% 2000ml/24 uur 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 (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).	Cave pancreatitis

Auteurs

Dr. N. van Herwaarden, reumatoloog i.o., klinisch farmacoloog i.o. Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen en Radboud UMC Nijmegen
Drs. W.J.C. Verbeeck, psychiater, klinisch farmacoloog i.o., Vincent van Gogh Venray en Radboud UMC Nijmegen
Dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboud UMC Nijmegen en Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen

Literatuur

1. KNMP, kennisbank, geraadpleegd januari 2016
2. Farmacotherapeutisch kompas, geraadpleegd januari 2016



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

3. Micromedex
4. Vergiftigingen.info, geraadpleegd januari 2016
5. Shepherd G. et al. Intentional bupropion overdoses. *J Emerg Med.* 2004;27(2):147-151.
6. 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.
7. Druteika D, Zed PJ. Cardiotoxicity following bupropion overdose. *Ann Pharmacother* 2002;36:1791-5.
8. 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.
9. 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.
10. 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

-