

Bupropion

Synoniemen

Wellbutrin, Zyban

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

woensdag 28 september 2016 13:03:00

Geldt voor: Volwassen patiënten ter behandeling van episodes van depressie, als hulpmiddel bij het stoppen met roken en bij ADHD. Kinderen vanaf 12 jaar met ADHD in combinatie met angst/depressie.

Routinematig TDM bij bupropion wordt niet aanbevolen. TDM kan echter wel behulpzaam zijn bij onvoldoende effect bij maximale doseringen, bij het optreden van bijwerkingen bij normale doseringen, geneesmiddelinteracties, vermoeden op therapie-ontrouw en eventuele toepassing bij bijzondere patiëntgroepen als jongeren, ouderen en patiënten met nier/leverfunctiestoornissen.

Monster materiaal:	Serum, plasma
Afname tijdstip:	Dalspiegel
Bewaar condities:	-20°C
Interpretatie:	Hydroxybupropion: 575-1500 µg/L

Inleiding

Bupropion is geregistreerd voor de behandeling van episodes van depressie en als hulpmiddel bij het stoppen met roken bij volwassenen. Daarnaast kan bupropion een geschikt alternatief zijn bij ADHD bij volwassenen bij onvoldoende effect van psychostimulantia of indien deze niet worden verdragen. Bij ADHD bij kinderen kan bupropion in individuele gevallen worden overwogen, wanneer er ook sprake is van angst/depressie. (1,2)

Bupropion is een remmer van de heropname van catecholaminen (noradrenaline en dopamine). Het effect op de heropname van serotonine is minimaal. Het werkingsmechanisme bij stoppen met roken is niet bekend. (1)

Doseringsrichtlijnen

Bij voorkeur toediening voor het slapengaan vermijden, om slapeloosheid te reduceren. (1)

Bij volwassenen wordt bij episodes van depressie aanvankelijk gestart met 150 mg 1x per dag, zo nodig na 4 weken verhogen tot 300 mg 1x per dag. Bij lichte tot matige leverfunctiestoornissen is de maximumdosering 150 mg/dag.

Bij volwassenen als hulpmiddel bij het stoppen met roken aanvankelijk 150 mg 1x per dag gedurende 6 dagen, daarna verhogen tot 150 mg 2x per dag met een tijdsinterval van minimaal 8 uur tussen 2 doses. De maximumdosering is 150 mg/keer en 300 mg/dag. Bij voorkeur wordt in de tweede week van de behandeling gestopt met roken. De behandelingsduur is 7-9 weken. Bij ouderen, bij lichte tot matige leverfunctiestoornissen en bij patiënten met predisponerende risicofactoren voor convulsies is de maximumdosering 150 mg/dag.

Bij volwassenen wordt bij ADHD aanvankelijk gestart met 150 mg per dag, na een week verhogen naar 300 mg per dag en zo nodig verder verhogen tot maximaal 450 mg per dag. (1)

Bij kinderen vanaf 12 jaar wordt bij ADHD in combinatie met angst/depressie een dosering van 3 mg/kg/dag in 1-2 doses aanbevolen, met een maximum van 150 mg/keer en 300 mg/dag. In verband met de laagste tabletsterkte van 150 mg wordt veelal gestart met 150 mg 1x per dag. (2)

Referentiewaarden

Hydroxybupropion: 575-1500 µg/L

Op basis van literatuuronderzoek uitgevoerd voor het opstellen van deze monografie is gekozen om, indien TDM geïndiceerd is, dit uit te voeren op basis van enkel hydroxybupropion spiegels (dus niet bupropion en overige metaboliet spiegels) met voorgestelde referentiewaarden voor zowel de indicatie depressie als stoppen met roken. Voor meer informatie zie het onderdeel "Interpretatie resultaten".

Spiegelafname

De steady state-plasmaconcentratie van bupropion en zijn metabolieten wordt binnen 5-8 dagen bereikt. Vanaf dan kan een dalspiegel worden afgenomen voor therapeutisch drug monitoring. (1)

Bupropion is stabiel in humaan plasma wanneer bewaard bij -20°C maar het halveert tot 50% in 54.2 uur wanneer bewaard bij kamertemperatuur en pH=7.4 in vitro. Incubatie bij kamertemperatuur en 37°C bij pH 2.5-10.0 voor 48 uur heeft minimaal effect op de concentratie van de metabolieten. Wanneer zowel bupropion als metabolieten gemeten worden wordt geadviseerd de monsters direct in te vriezen en wanneer alleen hydroxybupropion gemeten wordt wordt geadviseerd wanneer niet dezelfde dag geanalyseerd wordt deze te bewaren bij -20°C. (3, 4)

Interpretatie resultaten

Bupropion wordt omgezet tot hydroxybupropion via het enzym CYP2B6. Plasma concentraties van hydroxybupropion zijn een factor 10-20 keer hoger dan die van bupropion. Hydroxybupropion bezit 50% van de farmacologische activiteit van bupropion. Daarnaast wordt bupropion via carbonylreductase omgezet in threo-hydrobupropion (THB) en erythro-hydrobupropion (EHB). De plasma concentratie van THB is een factor 5 hoger dan die van bupropion en de plasma concentratie van EHB is ongeveer gelijk aan die van bupropion. Deze beide metabolieten bezitten ongeveer 20% van de farmacologische activiteit van bupropion. (5,6)

Brunen et al (7) hebben laten zien dat bupropion om de volgende redenen in aanmerking komt voor therapeutisch drug monitoring:

- De effectiviteit is gerelateerd aan de serum concentratie
- Het optreden van bijwerkingen is gerelateerd aan de serum concentratie
- Bupropion is toxisch bij overdosering
- Er is een grote interindividuele variatie in serum concentratie.
- Slechte therapie trouw bij geïndiceerde patiëntengroep

Resultaten van studies naar de relatie tussen klinische respons bij depressie en serum concentratie van bupropion en metabolieten bij volwassenen laten tegenstrijdige resultaten zien. Sommige studies laten een positieve relatie zien tussen antidepressief effect en serum concentratie, andere geen relatie en ook een inverse relatie wordt gezien. Redenen voor deze tegenstrijdige resultaten kunnen zijn dat er in deze studies grote variatie is in de diagnose depressie, dat er verschillende definities worden gehanteerd voor klinische respons, dat er verschillende doseringen en zowel IM als SR tabletten worden gebruikt, dat er gekeken is naar relatie met bupropion spiegels met en zonder metabolieten en dat er op verschillende momenten bloed afgenomen is voor de concentratie bepalingen. (5)

Daviss et al (5) laat in een explorerend onderzoek zien dat bij jongeren met een depressieve stoornis responders van non responders kunnen worden onderscheiden wanneer de volgende concentraties worden bereikt 7.5 uur na inname van tablet met vertraagde afgifte:

Bupropion > 37 µg/L, hydroxybupropion > 575 µg/L, THB > 240 µg/L, EHB > 45 µg/L en som > 850 µg/L. De relatie is het grootst voor hydroxybupropion. Aangezien er risico bestaat op convulsies bij hogere dosering wordt geadviseerd om bij jongeren met inadequate respons op een normale dosering TDM toe te passen alvorens de dosis te verhogen. Voor routine TDM wordt in dit artikel voornamelijk geen plaats gezien.

Laib et al (8) laat zien dat bij volwassenen met een depressieve stoornis concentraties van hydroxybupropion > 860 µg/L gerelateerd zijn met een zeer sterke klinische verbetering op de CGI-scale. Als bovengrens wordt gesuggereerd 1500 µg/L vanwege het risico op insomnia en convulsies. De auteurs adviseren TDM van hydroxybupropion voor optimale dosering in de behandeling van depressie.

Bij de indicatie stoppen met roken laat een studie van Zhu et al (9) zien dat hydroxybupropion de grootste bijdrage levert aan het effect stoppen met roken. Een target concentratie van > 700 µg/L voor hydroxybupropion wordt voorgesteld voor dosis optimalisatie voor de indicatie stoppen met roken. In een studie van Johnston et al. (10) werd de relatie tussen bupropion blootstelling en effect en veiligheid bij stoppen met roken onderzocht. Er werd een duidelijke relatie aangetoond tussen dosis en ook bupropion en metaboliet concentraties en het effect stoppen met roken. Daarnaast is het optreden van de bijwerkingen insomnia, droge mond en angst/onrust gerelateerd aan de dosis en de bupropion en metaboliet concentraties. De AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry adviseert voor stoppen met roken streefwaarden van 550-1500 µg/L voor de somspiegel van bupropion en hydroxybupropion. (3) Dit is geheel gebaseerd op de hiervoor genoemde clinical trial van Johnston et al. waarbij een dosering van 300mg werd gevonden als meest effectieve dosering. Deze dosering resulteerde in genoemde spiegels (bupropion >45 µg/L en hydroxybupropion >505 µg/L). (10)

Brunen et al (7) beschrijft dat bij een dosis van 300 mg/dag op basis van farmacokinetiek studies normale spiegels voor bupropion 45-75 µg/L en hydroxybupropion 500-1500 µg/L zijn.

De AGNP richtlijn geeft als bovengrens van de referentiewaarden 1500 µg/L voor de som van bupropion en hydroxybupropion. Deze bovengrens is gebaseerd op een drietal farmacokinetische studies. Er is echter geen duidelijk concentratie bekend waarboven toxiciteit optreedt. (3) Wel is er een verband aangetoond tussen het optreden van bijwerkingen en bloedspiegels. (10) Ook is een hogere dosering gerelateerd aan het optreden van convulsies en zijn diverse case reports bekend van toxiciteit bij overdosering. (11, 12)

Er is een grote interindividuele variatie in concentraties bupropion en metabolieten. Factoren als leeftijd, nierfunctie, leverfunctie, geslacht en genetisch polymorfisme voor CYP2B6 dragen hieraan bij. (11,13). Sweet et al (13) laten zien dat ouderen met depressie door andere farmacokinetiek van bupropion en metabolieten meer risico lopen op cumulatie van met name de metabolieten. Ook jongeren (11-16 jaar) vertonen andere farmacokinetiek

dan volwassenen. (5,14). Bij vrouwen kunnen bij eenzelfde dosering hogere spiegels worden gevonden dan bij mannen. Dit zou kunnen komen door een verschil in CYP2B6 activiteit of door een andere verdeling in het lichaam door verschillen in lichaamssamenstelling en -gewicht. (8) Zie verder nog het onderdeel farmacogenetica.

Omdat de onderzoeken naar de relatie tussen concentratie bupropion en metabolieten en effect beperkingen hebben en de resultaten niet eenduidig adviseren wij geen routinematige TDM voor bupropion. TDM kan echter wel behulpzaam zijn bij onvoldoende effect bij maximale doseringen, bij het optreden van bijwerkingen bij normale doseringen, geneesmiddelinteracties, vermoeden op therapie-ontrouw en eventuele toepassing bij bijzondere patiëntgroepen als jongeren, ouderen en patiënten met nier/leverfunctiestoornissen.

Het is mogelijk om bupropion, hydroxybupropion, THB en EHB te bepalen. Bupropion is echter zeer instabiel dus daar dient rekening mee gehouden te worden bij bewaren en bij de analyse. Omdat hydroxybupropion de grootste bijdrage levert aan de farmacologische activiteit wordt zoals Laib et al (8) ook voorstelt geadviseerd om TDM te sturen met name op hydroxybupropion, Wij stellen voor om daarvoor als referentiewaarde 575-1500 µg/L te hanteren.

Toxiciteit

Er is geen duidelijk concentratie bekend waarboven toxiciteit optreedt.(3) Symptomen van overdosering zijn agitatie/onrust die bij ernstige intoxicatie kan overgaan in slaperigheid en apathie, ECG-veranderingen (prikkelgeleidingsstoornissen, aritmieën, tachycardie, QT-verlenging en QRS-verbreding), convulsies, tacycardie en hypertensie. Er zijn diverse case reports van overdosering bupropion beschreven ook met fatale afloop. (12) Therapie bij overdosering van bupropion is veelal symptomatisch naast maagspoelen, toediening van actieve kool en ECG-controle. (12)

Achtergrondinformatie

Farmacokinetiek

Na orale toediening wordt ongeveer 87% geabsorbeerd. De tijd tot het bereiken van de Cmax verschilt tussen de beschikbare preparaten. Bij Zyban® wordt deze na 2,5-3 uur bereikt, bij Wellbutrin® na ongeveer 5 uur. Voor de actieve metabolieten is dit respectievelijk na 6 uur en 7-8 uur. De steady state-plasmaconcentratie van bupropion en zijn metabolieten wordt binnen 5-8 dagen bereikt. (1)

Bupropion wordt uitgebreid gemetaboliseerd. Hoofdroute is de omzetting naar de meest gevormde metaboliet hydroxybupropion door oxidatie via CYP2B6. De andere actieve metabolieten, erythrohydrobupropion en threohydrobupropion, worden gevormd door carbonylreductase. Het grootste deel van de actieve metabolieten wordt verder gemetaboliseerd (glucuronidering via UGT) en als inactieve metabolieten uitgescheiden. Excretie vindt voornamelijk plaats met de urine (87%, waarvan <10% als actieve metabolieten). De eliminatiehalfwaardetijden zijn als volgt: bupropion en hydroxybupropion ongeveer 20 uur, erythrohydrobupropion ongeveer 33 uur, threohydrobupropion ongeveer 37 uur. (1,15)

Farmacogenetica

Bupropion wordt hoofdzakelijk door CYP2B6 omgezet in de actieve metaboliet hydroxybupropion. Er zijn meerdere CYP2B6 genetische varianten bekend, waarbij deze omzetting verminderd is. Deze genetische variatie zorgt voor lagere spiegels van hydroxybupropion. Dit is gerelateerd aan een verminderd effect van de therapie. CYP2B6*6/*6 komt bij circa 5% van de kaukasiërs voor. De AUC van hydroxybupropion is 50% lager bij CYP2B6*6/*6 dragers ten opzichte van CYP2B6*1/*1 dragers. (9, 16, 17) Doordat er echter ook een grote variatie in CYP2B6 expressie en activiteit tussen individuen met hetzelfde genotype gezien wordt kan interindividuele variatie in bupropion en metaboliet spiegels maar gedeeltelijk verklaard worden door CYP2B6 genetisch polymorfisme. (18)

Overig

Door zijn amfetamine-achtige structuur zou bupropion sommige immuno-assays van drugs in urine kunnen beïnvloeden. Met name voor amfetamines zou dit kunnen resulteren in vals-positieve uitslagen. (15)

Interacties

De bupropionconcentratie kan dalen door middelen die bekend staan om een inductie van metabolisme, met een mogelijk verminderde effectiviteit als gevolg. Dit is een relevante interactie voor efavirenz, nevirapine en ritonavir. (1)

Geneesmiddelen die CYP2B6 remmen (clopidogrel, orfenadrine en ticlopidine), zouden kunnen zorgen voor verhoogde bupropionspiegels en verlaagde spiegels van hydroxybupropion. De klinische gevolgen van een dergelijke interactie zijn nog onbekend. (15)

Bupropion en hydroxybupropion remmen beide CYP2D6. Hierdoor wordt het metabolisme van geneesmiddelen die via dit enzym afgebroken worden geremd en kan de geneesmiddelspiegel toenemen. Bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte en metabolisme door CYP2D6 dient van dit middel een lagere dosering te worden gebruikt. Voor meer informatie wordt verwezen naar de KNMP kennisbank. (1, 15)

Tamoxifen wordt via CYP2D6 omgezet naar de uiteindelijke actieve metaboliet endoxifen. Gelijktijdige toediening met bupropion kan zorgen voor een verminderde werkzaamheid. Gebruik van bupropion moet worden vermeden tijdens de behandeling met tamoxifen. (1,15)

Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met middelen die de convulsiedrempel verlagen, vanwege een verhoogd risico op convulsies. Bij deze combinaties is de maximale dosering bupropion 150 mg/dag. Dit geldt bijvoorbeeld voor antipsychotica, antidepressiva, antimalaria-middelen, tramadol, theofylline, systemische corticosteroïden, chinolonen en sederende antihistaminica. (1,15)

PK parameters

	F (%)	Cl (L/kg/uur)	V (L/kg)	T _{1/2} (uur)	Eiwitbinding (%)	T _{max} (uur)
Bupropion (Wellbutrin®)	87	5,9 (+/- 3,8)	28,6 (18,6-47 lg/kg)	20	85	5

Hydroxybupropion	-	-	-	20	77	7
Threohydrobupropion	-	-	-	37	42	8
Erythrohydrobupropion	-	-	-	33	-	8

Populatiemodellen

-

Literatuur

1. KNMP Kennisbank. Informatorium Medicamentorum: bupropion. Geraadpleegd 17/6/2016.
2. NKFk Kinderformularium. Bupropion. Geraadpleegd 17/6/2016.
3. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44(6):195-235.
4. Laizure SC, DeVane CL. Stability of bupropion and its major metabolites in human plasma. *Ther Drug Monit.* 1985; 7: 447-450
5. Daviss WB, Perel JM, Brent DA, et al. Acute antidepressant response and plasma levels of bupropion and metabolites in a pediatric-aged sample: an exploratory study. *Ther Drug Monit* 2006;28(2):190-8.
6. Gufford BT, Bo Li Lu J, Metzger IF, et al. Stereoselective glucuronidation of bupropion metabolites in vitro and in vivo. *Drug Metab Dispos* 2016;44(4):544-53.
7. Brünen S, Vincent PD, Baumann P, et al. Therapeutic drug monitoring for drugs used in the treatment of substance-related disorders: literature review using a therapeutic drug monitoring appropriateness rating scale. *Ther Drug Monit* 2011;33(5):561-72.
8. Laib AK, Brünen S, Pfeifer P, et al. Serum concentrations of hydroxybupropion for dose optimization of depressed patients treated with bupropion. *Ther Drug Monit* 2014;36(4):473-9.
9. Zhu AZX, Sanderson Cox L, Nollen N, et al. CYP2B6 and bupropion's smoking cessation pharmacology: the role of hydroxybupropion. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(6):771-7.
10. Johnston JA, Fiedler-Kelly J, Glover ED, et al. Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2001;3(2):131-40.
11. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther* 2005;27(11):1685-95.
12. <https://vergiftigen.info/monografie> (<https://vergiftigen.info/monografie>) bupropion, geraadpleegd op 22 juli 2016
13. Sweet RA, Pollock BC, Kirshner M et al. Pharmacokinetics of single- and multiple dose bupropion in elderly patients with depression. *J. Clin Pharmacol* 1995; 35: 876-884
14. Daviss WB, Perel JM, Birmaher B, et al. Steady-state clinical pharmacokinetics of bupropion extended-release in youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(12):1503-9.
15. GlaxoSmithKline. SPC Wellbutrin XR 150/300mg. 2011. Geraadpleegd 17/6/2016.
16. Benowitz NL, Zhu AZX, Tyndale RF, et al. Influence of CYP2B6 genetic variants on plasma and urine concentrations of bupropion and metabolites at steady state. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23(3):135-41.
17. Høiseith G, Haslemo T, Uthus LH, et al. Effect of CYP2B6*6 on steady-state serum concentrations of bupropion and hydroxybupropion in psychiatric patients: a study based on therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit* 2015;37(5):589-93.
18. Pearce RE, Gaedigk R, Twist GP, et al. Developmental expression of CYP2B6: a comprehensive analysis of mRNA expression, protein content and bupropion hydroxylase activity and the impact of genetic variation. *Drug Metab Dispos* 2016;44(7):948-58.

Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door: Fianne van Loveren, AIOS Ziekenhuisfarmacie en Inge van Berlo-van de Laar, ziekenhuisapotheker
Onder auspiciën van de Werkgroep TDM, Toxicologie en Farmacogenetica van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, september 2016.

Bijlage

-

Revisie

-