

Weitere Informationen : Bupropion

Bupropion, ein Derivat der Phenylalkylamine (strukturell verwandt mit Cathinon, das in Khat-Blättern vorkommt), ist seit 1984 von der FDA als Antidepressivum (Wellbutrin®) zugelassen. Nach dem Auftreten epileptischer Anfälle wurde es zunächst vom Markt genommen, bevor es 1989 in reduzierter Dosierung erneut zugelassen wurde. Die Zulassung für die adjuvante Tabakentwöhnung erfolgte durch die FDA erst 1997 (Zyban®). Seine antidepressive Wirkung beruht hauptsächlich auf der Wiederaufnahmehemmung von Dopamin und Noradrenalin. Die Relevanz dieser Mechanismen für die Tabakentwöhnung ist bislang nicht abschließend geklärt, scheint jedoch unabhängig von der antidepressiven Wirkung zu sein (ähnliche Wirksamkeit bei der Tabakentwöhnung bei Patient:innen mit und ohne Depression) (24). Der durch Bupropion induzierte Anstieg des Dopaminspiegels könnte sich positiv auf die Entzugssymptome auswirken und möglicherweise die dopaminerge Wirkung von Nikotin ersetzen, wodurch Rückfälle reduziert werden könnte (25, 26). Die Rolle der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung bei der Tabakentwöhnung ist bislang unklar, obwohl verschieden Hypothesen formuliert wurden (z. B. somatische Wirkung auf Entzugssymptome). In der Literatur wird auch eine antagonistische Wirkung an Nikotinrezeptoren diskutiert, die sich vermutlich auf ein Isomer des aktiven Metaboliten (2S,3S)-Hydroxybupropion beschränkt. Die klinische Relevanz dieses potenziellen Wirkmechanismus ist bislang nicht belegt (27, 28).

Nach Gabe der Retardform wird Bupropion gut resorbiert; der maximale Plasmaspiegel wird etwa 5 Stunden nach Einnahme erreicht (29). Der Metabolismus erfolgt enantioselektiv in der Leber durch CYP2C19, CYP2B6 und CYP3A4 (nur R-Bupropion) und wird führt zu einem raschen Abbau (Halbwertszeit 3 bis 4 Stunden). Nach dem Abbau von Bupropion wurden mehr als 9 Enantiomere identifiziert, darunter Hydroxybupropion als vorherrschender Metabolit sowie ein (S,S)-Enantiomer mit etwa 50 % geringerer pharmakologischer Aktivität im Vergleich zu Bupropion. Threohydrobupropion und Erythrohydrobupropion sind die beiden anderen aktiven Metaboliten, mit etwa 20 % der Aktivität von Bupropion. Obwohl Hydroxybupropion eine geringere pharmakologische Aktivität aufweist, erreicht es 5- bis 10-fach höhere Plasmaspiegel, weshalb es vermutlich maßgeblich zur pharmakologischen Wirkung beiträgt (30). Die Halbwertszeit von Hydroxybupropion liegt zwischen 14 Stunden (S,S-Hydroxybupropion) und 20 Stunden (R,R-Hydroxybupropion); ein Teil dieser Metaboliten wird renal ausgeschieden (31).

Aufgrund seines Leberstoffwechsels sind mehrere pharmakokinetische Wechselwirkungen zu erwarten. Beispielsweise erhöhen CYP2B6-Hemmer wie Clopidogrel (Plavix®) oder Ticlopidin (in der Schweiz nicht zugelassen) die Exposition gegenüber Bupropion um 60 % bzw. 90 % (32). Umgekehrt kann Carbamazepin, ein starker CYP450-Induktor, die Bupropion-Exposition um mehr als 90 % senken (33). Bupropion wirkt zudem als CYP2D6-Hemmer, was zu einer Akkumulation von Arzneimitteln führen kann, die über diesen Weg metabolisiert werden (z. B. Risperidon (Risperdal®), Metoprolol (Beloc®), Flecainid (Tambocor®) (34). Daher sind bei gleichzeitiger Gabe Dosisanpassungen und/oder der therapeutisches Drug-Monitoring Wirkung erforderlich.

Zu häufig berichteten Nebenwirkungen zählen Reizbarkeit, Unruhe, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Verstopfung und Tremor. In randomisierten Studien wurde Schlaflosigkeit unter Bupropion signifikant häufiger berichtet (27 % vs. 11% unter Placebo) (35). Es wurde kein statistisch signifikanter Anstieg der Herzfrequenz zwischen der Placebo-Gruppe und der mit 150 mg/Tag behandelten Gruppe beobachtet (Unterschied zur Placebo-Gruppe von 1,1 Schlägen pro Minute), jedoch stieg sie in der mit 300 mg/Tag behandelten Gruppe signifikant an (Unterschied zur Placebo-Gruppe von 4,6 Schlägen pro Minute), was auf eine dosisabhängige Wirkung hindeutet (35).

Die Senkung der epileptogenen Schwelle ist gut dokumentiert, insbesondere bei Anwendung von nicht-retardierten Formulierungen. Eine Fallserie von 476 Patient:innen, die versehentlich eine oder mehrere zusätzliche Dosen eingenommen hatten, zeigte verdoppelte Prävalenz epileptischer Anfälle, was die Dosisabhängigkeit dieser Nebenwirkung unterstreicht (36). Daher ist nur noch die Retardform erhältlich, mit einer Maximaldosis von 300 mg/Tag (in der Schweiz) und 450 mg/Tag (z. B. in den USA). Kontraindikationen bestehen bei Epilepsie in der Vorgeschichte oder bei weiteren Risikofaktoren (z. B. riskantem Alkoholkonsum).

Aufgrund der Dopamin-Wiederaufnahmehemmung sollte Bupropion nur mit Vorsicht in Kombination mit anderen dopaminergen Substanzen wie Amantadin (PK-Merz®) oder Levodopa (Madopar®) verabreicht werden. Ebenso sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, die die Krampfschwelle senken (z. B. Clozapin in hoher Dosierung), eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Referenzen

24. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD000031.
25. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA, et al. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl).* 2000;148(1):33-40.
26. Young R, Glennon RA. Nicotine and bupropion share a similar discriminative stimulus effect. *Eur J Pharmacol.* 2002;443(1-3):113-8.
27. Damaj MI, Carroll FI, Eaton JB, Navarro HA, Blough BE, Mirza S, et al. Enantioselective effects of hydroxy metabolites of bupropion on behavior and on function of monoamine transporters and nicotinic receptors. *Mol Pharmacol.* 2004;66(3):675-82.
28. Bondarev ML, Bondareva TS, Young R, Glennon RA. Behavioral and biochemical investigations of bupropion metabolites. *Eur J Pharmacol.* 2003;474(1):85-93.
29. Connarn JN, Flowers S, Kelly M, Luo R, Ward KM, Harrington G, et al. Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Bupropion in Three Different Formulations with Different Release Kinetics in Healthy Human Volunteers. *Aaps j.* 2017;19(5):1513-22.
30. Costa R, Oliveira NG, Dinis-Oliveira RJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion: integrative overview of relevant clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev.* 2019;51(3):293-313.
31. Masters AR, Gufford BT, Lu JB, Metzger IF, Jones DR, Desta Z. Chiral Plasma Pharmacokinetics and Urinary Excretion of Bupropion and Metabolites in Healthy Volunteers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;358(2):230-8.
32. Turpeinen M, Tolonen A, Uusitalo J, Jalonen J, Pelkonen O, Laine K. Effect of clopidogrel and ticlopidine on cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(6):553-9.
33. Ketter TA, Jenkins JB, Schroeder DH, Pazzaglia PJ, Marangell LB, George MS, et al. Carbamazepine but not valproate induces bupropion metabolism. *J Clin Psychopharmacol.* 1995;15(5):327-33.
34. Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers: Food and Drug Administration; [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>.
35. Thase ME, Haight BR, Johnson MC, Hunt T, Krishen A, Fleck RJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of sustained-release bupropion on

blood pressure in individuals with mild untreated hypertension. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(3):302-7.

36. Shepherd G. Adverse effects associated with extra doses of bupropion. Pharmacotherapy. 2005;25(10):1378-82.