

Cirkulationskollaps efter bupropionöverdos

Erik Norberg, ST-läkare, Anopiva, Östersunds sjukhus

Kai Knudsen, överläkare, docent, Anopiva, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Andreas Blomgren, laboratorieutredare, apotekare, laboratorieenheten, Läkemedelsverket

Marc Stevens, apotekare, farm dr, Giftinformationscentralen

Erik Lindeman, överläkare, Giftinformationscentralen

Johanna Nordmark Grass, överläkare, med dr, Giftinformationscentralen
 ● johanna.nordmark.grass@gic.se

Bupropion är ett atypiskt antidepressivt läkemedel som hämmar återupptag av dopamin och noradrenalin, med egentlig depression som huvudsaklig indikation [1, 2].

Under de senaste 5 åren har antalet expedierade recept på bupropion ökat med 62 procent, jämfört med en ökning om 15 procent för antidepressiva totalt [3]. Under samma period ökade antalet kontakter med Giftinformationscentralen (GIC) gällande överdoser med bupropion i självdestruktivt syfte med 118 procent. Bupropionöverdoser är också kraftigt överrepresenterade i GIC:s statistik över förgiftningar med antidepressiva som lett till allvarliga/livshotande kliniska konsekvenser [4].

I Fakta 1 presenteras typiska symtom som kan uppkomma efter överdoser med bupropion.

PATIENTFALL

En kvinna kom in till sjukhuset efter intag av stora mängder läkemedel i självskadesyfte. Vid ankomsten var det oklart vilka preparat som var inblandade, men enligt journal fanns recept på bupropion, zopiklon, alprazolam, olanzapin, dexamfetamin, metylfenidat, pregabalin och oxazepam.

Vid ankomsten var patienten djupt medvetslös, RLS 8/GCS 3. Hjärtfrekvensen var 110 slag per minut, för övrigt var EKG utan anmärkning. Hon var uttalat hypotensiv med ett systoliskt blodtryck på 60 mm Hg. Hon

»Vid ankomsten var patienten djupt medvetslös, RLS 8/GCS 3. Hjärtfrekvensen var 110 slag per minut, för övrigt var EKG utan anmärkning.«

intuberades och ventrikelsköljdes. Hjärteko visade en hyperdynamisk vänsterkammarmfunktion tydande på vasodilatation som förklaring till det låga blodtrycket. Hon behandlades med höga doser noradrenalin (0,96 µg/kg/min) med tillägg av vasopressin. Cirkulationen stabiliserades efter några timmar med minskande vasopressorbehov. Patienten genomgick under denna tid en DT hjärna med normala fynd.

Cirka 18 timmar efter ankomsten försämrades tillståndet med sjunkande blodtryck och nytillkommen EKG-påverkan med tydlig QRS-breddökning. Hon blev snabbt uttalat hemodynamiskt instabil, med varierande hjärtrytm och QRS-morfologi (Figur 1). Patienten erhöll en dos magnesium och elkonverterades utan framgång. Strax därefter skedde en total förlust

av bärande cirkulation. EKG växlade mellan ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer och perioder med asystoli. Sedvanlig A-HLR startades med tillägg av en dos lidokain (1 mg/kg) enligt ordination från GIC. Sjukhuset där patienten vårdades hade tillgång till extrakorporealt cirkulationsstöd (ECMO), och 35 minuter efter cirkulationsstilleståndet kopplades patienten till veno-arteriell ECMO samt behandling med aortaballongpump (IABP). Patienten återhämtade sig sedan successivt. EKG-bilden normaliserades gradvis. ECMO kunde avvecklas efter 1,5 dygn och IABP ytterligare ett dygn senare. Hon extuberades 6 dygn efter ankomst till sjukhus och skrevs ut från Iva påföljande dag. Därefter vårdades hon ytterligare en vecka på medicinsk avdelning innan hon överfördes till psykiatrisk vård, helt somatiskt återställd.

Under pågående ECMO-behandling 34 timmar efter ankomsten till sjukhus, utfördes en gastroskopi där 236 tabletter kunde evakueras. Samtliga tabletter identifierades visuellt som Voxra (bupropion) 150 mg (Figur 2). Tablettresterna analyserades så småningom med kärnmagnetisk resonansspektroskopi vid Läkemedelsverkets laboratorium och visade sig bara innehålla spårmängder av bupropion. Det evakuerade materialet bestod alltså av depåttabletternas höljen (»ghost tablets«) [5]. Vid tidpunkten för gastroskopin togs även blodprov för screening på rättskemiska laboratoriet i Linköping. Analysen (gaskromatografisk metod) påvisade mycket höga nivåer av bupropion och dess aktiva metabolit hydroxibupropion (790 respektive 3 100 µg/l) samt måttliga nivåer av olanzapin och alprazolam.

DISKUSSION

I det presenterade fallet går det, tack vare gastroskopifyndet, för ovanlighetens skull att med säkerhet fastställa att den intagna dosen varit minst 35,4

HUVUDBUDSKAP

- Förskrivning av bupropion har ökat kraftigt under senare år. Samtidigt ses också en ökning av antalet allvarliga förgiftningar med preparatet.
- Överdoser med bupropion kan medföra livshotande och svårbehandlad cirkulationspåverkan.
- Vid hjärtstopp/behandlingsrefraktär kardiogen chock efter förgiftning – överväg behandling med Ecmo (extrakorporeal membranoxygenering).
- »Slow release«-/depåttabletter är för stora för att kunna evakueras genom sond med ventrikelsköljning.
- Vid allvarlig förgiftning, överväg DT buköversikt och evakuering av tabletter genom gastroskopi.

FAKTA 1. Överdoser med bupropion (Voxra, Zyban, Mysimba)

- Bupropion är strukturellt likt amfetamin, och de två preparaten har vissa gemensamma egenskaper.
- Missbruk förekommer, men livshotande förgiftningar ses främst vid stora överdoser i självskadande syfte.
- Initialt ses ofta agitation, som kan påminna om symtomen vid amfetaminöverdos. Vid tilltagande förgiftning inträder medvetandesänkning, som vid stora överdoser kan bli mycket uttalad och övergående ge upphov till helt utsläckta hjärnstamsfunktioner.
- Kramper är mycket vanliga. Kramper föregår ofta, och kan utlösa, cirkulatorisk försämring.
- Vanligen uppkommer sinustakykardi. I allvarliga fall kan breddökade QRS-komplex, maligna arytmier och kardiogen chock uppkomma.

gram bupropion. Detta är en massiv dos, vilket också bekräftas av Rättsmedicinalverkets provresultat för blodkoncentrationer [6].

Fallet skiljer sig från den typiska bupropionförgiftningen, där inledningsskedet normalt präglas av agitation och kramper och patienten ofta är hypertensiv (se Fakta 1). Vår patient blev i stället snabbt medvetlös och vasoplegisk. Man kan spekulera om att detta avvikande förlopp förklaras av att den enorma dosen snabbt medförde mycket höga bupropionnivåer i blodet med djup CNS-depression och påverkan på vasomotorcentrum som följd.

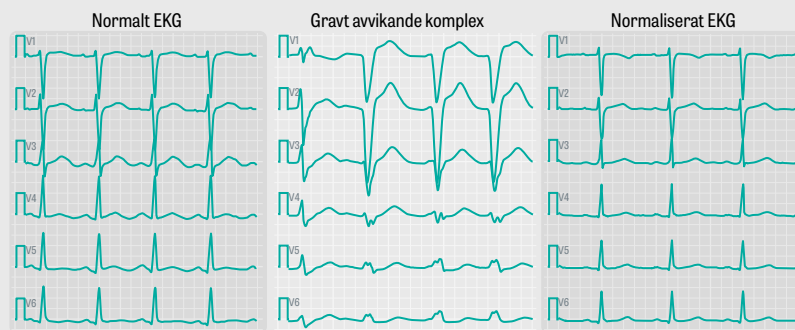
Den uttalade hjärtpåverkan som sedan uppkom, med breddökade QRS-komplex och snabbt insättande maligna arytmier, är bupropionförgiftningens mest fruktade komplikation. De kardiella effekterna debuterar ofta med fördröjning, vilket troligen förklaras av ett långsamt upptag av intagna depåtabletter.

Hjärtpåverkan orsakas troligen, åtminstone delvis, genom en blockad av »gap junctions« mellan kardiomyocyterna [7]. Denna effekt skiljer sig från den mer välkända QRS-breddökning som ses vid förgiftning med till exempel amitriptylin (ett tricykliskt antidepressivum), som beror på en blockad av snab-

»Vid amitriptylinförgiftning finns ett förutsägbart samband mellan graden av förgiftning och QRS-bredd. Detta gäller inte vid bupropionförgiftning.«

ba natriumkanaler på kardiomyocyten yta. Vid amitriptylinförgiftning finns ett förutsägbart samband mellan graden av förgiftning och QRS-bredd. Detta gäller inte vid bupropionförgiftning. Vid överdoser av bupropion finns heller inte någon specifik behandling [8]. I det aktuella fallet gavs magnesium och lidokain, som ingår i standardarsenalen vid toxiska arytmier, men ingen av dessa behandlingar påverkade förloppet. Även elkonvertering prövades utan gynn-

FIGUR 1. Cirkulationskollaps efter bupropionöverdos



► EKG bedömdes vid ankomst till sjukhuset som normalt. Nästa EKG med gravt avvikande komplex visar bilden 12 minuter före hjärtstoppet och 20 timmar efter ankomsten till sjukhuset. 8 dagar efter intoxicationen var EKG helt normaliserat.



Figur 2. Bilden till vänster är tagen under gastroskopi, bilden till höger visar några av de tabletter som hämtades upp ur patientens ventrikel cirka 34 timmar efter ankomst till sjukhuset.

sam effekt (obs! elkonvertering bör användas mycket restriktivt vid intoxicationer, eftersom åtgärden riskerar att utlösa en jämförelsevis mer malign arytm) [9]. Fallet illustrerar därmed att en svår bupropionförgiftning kan vara omöjlig att hantera utan tillgång till ECMO-behandling.

Man kan spekulera om att förloppet i det aktuella fallet kunde blivit ett annat om tabletterna avlägsnats gastroskopiskt redan i samband med ankomsten till sjukhus. Ventrikelsköljningen som utfördes saknade förutsättningar att ha effekt, eftersom bupropiontabletter, i likhet med de flesta andra depåtabletter, är för stora för att kunna passera genom ventrikelsonden.

Kliniker som ställs inför patienter med överdos av bupropion bör vara medvetna om att redan till synes mycket beskedliga överdoser på 3-4 tabletter (cirka 1 g) av den högsta styrkan (300 mg) kan orsaka kramper och delirium [10, 11]. Vid intag av 10-20 tabletter (3-6 g) blir intensivvård med respiratorbehandling ofta nödvändigt, och vid intag av 30 tabletter eller mer (10 g) är risken för potentiellt svårbehandlad hjärtpåverkan påtaglig [10-12]. Vid misstanke om större överdoser (10 g eller mer) av bupropion bör man tidigt ta ställning till följande frågor:

1. Kan vi påverka förloppet genom att avlägsna nedsvälta tabletter med gastroskopi?
 2. Behöver denna patient flyttas till ett sjukhus med ECMO-möjligheter?
- Vägledning kan fås genom att utföra en DT av buken,

som kan påvisa tabletter i ventrikeln eller längre ned i tarmen och ge en fingervisning om överdosens storlek och om huruvida gastrokopiskt avlägsnande är möjligt. Undersökningen bör utföras snarast och måste ske med beredskap att hantera akuta komplikationer under vistelsen på röntgen - som till exempel kramper eller medvetlöshet. Både punkt 1 och 2 kan medföra interventioner som är resurskrävande och som innebär risker för patienten. Dessa interventioner ska inte vidtas slentrianmässigt, men det beskrivna fallet illustrerar att de bör tas under noggrant övervägande, gärna i samråd med GIC:s bakjour.

De senaste årens ökande förskrivning har lett till

en tydlig ökning av antalet allvarliga förgiftningsfall som kommit till GIC:s kännedom. En liknande ökning av allvarliga förgiftningar och dödsfall har också noterats i USA, där förskrivningen av bupropion varit omfattande under en längre tid [10-13]. Bupropion är avsevärt farligare att överdosera än SSRI-preparaten [4]. Om en risk-nyttabedömning ändå resulterar i en förskrivning av bupropion vore det önskvärt att begränsa tillgången till stora tablettvolymmer hos patienter med hög risk för överdos. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2024;121:23119

REFERENSER

1. Elfving E, Lindh J. Läkemedelsfrågan. Få studier har utvärderat bupropions effekt vid ADHD. *Läkartidningen*. 17 nov 2021.
2. Dwoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, et al. Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Rev*. 2006;12(3-4):178-207.
3. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för läkemedel. https://sdb.socialstyrelsen.se/if_lak/val.aspx
4. Hallengren J, Östberg L, Nordmark Grass J. The cure may harm - risk of serious poisonings with anti-depressants [abstract 51]. 42nd International congress of EAPCCT, Tallinn, 24-27 maj 2022. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(Suppl 1):25.
5. Overberg A, Purpura A, Nanagas K. »Ghost tablet« husks excreted in feces in large bupropion XL overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(2):141-2.
6. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 10th ed. Seal Beach, CA: Bio-medical Publications; 2014. p.300-2.
7. Caillier B, Pilote S, Castonguay A, et al. QRS widening and QT prolongation under bupropion: a unique cardiac electrophysiological profile. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012;26(5):599-608.
8. Simpson M, Johnson L, Goldfine C. Sodium bicarbonate treatment for QRS widening in bupropion overdoses. *Clin Toxicol (Phila)*. 2023;61(6):436-44.
9. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, et al; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214-33.
10. McCabe DJ, Radke JB, Wilson BZ. Disposition, outcomes, and lengths of stay due to bupropion overdose at a tertiary care center with a medical toxicology service. *Am J Emerg Med*. 2022;54:269-73.
11. Starr P, Klein-Schwartz W, Spiller H, et al. Incidence and onset of delayed seizures after overdoses of extended-release bupropion. *Am J Emerg Med*. 2009;27(8):911-5.
12. Mehrpour O, Saeedi F, Vohra V, et al. The role of decision tree and machine learning models for outcome prediction of bupropion exposure: a nationwide analysis of more than 14 000 patients in the United States. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2023;133(1):98-110.
13. Sheridan DC, Lin A, Horowitz BZ. Suicidal bupropion ingestions in adolescents: increased morbidity compared with other antidepressants. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(5):360-4.

SUMMARY

Circulatory failure after bupropion overdose

A case of massive overdose of sustained release bupropion tablets is described. The patient presented with GCS 3, tachycardic and in vasoplegic shock. ECHO and EKG were initially normal. The hemodynamic situation was stabilised with vasopressors, but 18 h after presentation the patient deteriorated with wide complex arrhythmias rapidly progressing to cardiac arrest. The patient was put on VA-ECMO after 35 minutes of CPR. Circulation could be stabilized and ECMO was discontinued after 36 h. The patient was extubated on day 6 and made a complete recovery on discharge two weeks after presentation. At 34h, with ongoing ECMO, 236 tablets (with visible print identifying them as bupropion) were evacuated from the patient's stomach by gastroscopy. The tablets were analysed by NMR (nuclear magnetic resonance) but no longer contained any active substance. Blood levels of bupropion and hydroxybupropion at 36h were 790 and 1300 µg/l.

The case illustrates a worrying surge in serious bupropion poisonings as noted by the Swedish Poisons Information Centre during the last 5 years.