

Intoxicatie met methyleendioxymetamfetamine gemaskeerd door hydroxyboterzuur

A. Nour Ali ^{a*}, P.H.J. van der Voort ^b en E.J.F. Franssen ^c

^a Apotheker in opleiding, Universiteit Utrecht. Thans werkzaam als apotheker in de Vivaldi Apotheek, Lisse.

^b Intensivist, Onze Lieve Vrouw Gasthuis, Amsterdam.

^c Ziekenhuisapotheker, Onze Lieve Vrouw Gasthuis, Amsterdam.

* Correspondentie: abdollah@gmail.com.

Kernpunten

- Hydroxyboterzuur is een analogon van gamma-aminoboterzuur met sedatieve eigenschappen.
- Methyleendioxymetamfetamine (MDMA) is een amfetamine-analogon met sympathicomimetische eigenschappen.
- Bij gecombineerd gebruik van hydroxyboterzuur en MDMA worden de ongewenste effecten van MDMA onderdrukt.

Epidemiologische studies tonen aan dat het gebruik van partydrugs toeneemt. Recreatief gebruik van hydroxyboterzuur (gammahydroxyboterzuur, GHB, oxybaat) neemt internationaal toe. Voorts laten de laatste decennia een stijging zien van polydrugsgebruik. Studies die het beloop van een gemengde intoxicatie met partydrugs onderzoeken zijn schaars. Wij rapporteren een casus van een patiënt met een intoxicatie met methyleendioxymetamfetamine (MDMA, ecstasy, XTC) die aanvankelijk gemaskeerd is door het gebruik van hydroxyboterzuur en uiteindelijk leidde tot opname op de intensive care. Bij deze patiënt speelde een mogelijke interactie van hydroxyboterzuur en MDMA een hoofdrol.

Casus

Meneer A., een 36-jarige bodybuilder, werd op de afdeling spoedeisende hulp van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam gepresenteerd vanwege respiratoire insufficiëntie en een delirant beeld met agitatie, verwardheid, visuele hallucinaties, motorische onrust en desoriëntatie. Meneer A. was bekend met het syndroom van Gilles de la Tourette, depressieve klachten en een persoonlijkheidsstoornis waarvoor hij sulpiride (tweemaal daags 100 mg), alprazolam (viermaal daags 0,25 mg) en mirtazapine (eenmaal daags 30 mg solTab) gebruikte. Ook gebruikte hij al jaren dagelijks hydroxyboterzuur, in een *around-the-clock*-gebruiksschema (elke 2-3 uur innemen).

Meneer A. werkte als beveiliging bij een discotheek. De politie arresteerde hem op een avond in verband met een vechtpartij en het in bezit hebben van twee buisjes hydroxyboterzuur. 's Nachts in de cel was hij rustig. De volgende dag bij het verhoor manifesteerden zich de verschijnselen waarvoor de politie hem naar het ziekenhuis bracht.

Abstract

Methylenedioxymethamfetamine intoxication masked by hydroxybutyrate

Recreational use of hydroxybutyrate (GHB) is increasing. Additionally, the last decades have seen an increase of polydrug use. One of the frequently used combinations is methylenedioxymethamfetamine (MDMA, XTC) with hydroxybutyrate. The impact of the combination includes several neurotransmitter systems. The number of studies that examine the impact of the combination is limited.

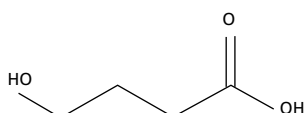
We report a case of MDMA intoxication which was initially masked by the use of hydroxybutyrate. MDMA is an amphetamine analogue with sympathicomimetic properties, whereas hydroxybutyrate is a gamma-aminobutyrate analogue with sedative properties. Hydroxybutyrate has a shorter half-life than MDMA and thus a relative short sedating effect in cases of mixed intoxication with stimulants. This case of a chronic hydroxybutyrate user shows that hydroxybutyrate can initially mask an intoxication of MDMA in cases of combined use of MDMA and hydroxybutyrate. This is caused by differences in toxicokinetics of these drugs of abuse. In these cases hydroxybutyrate withdrawal can even lead to admission at the Intensive Care Unit of the hospital.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(7/8):147-150

Bij aankomst op de afdeling spoedeisende hulp werd meneer A. gesedeerd met in eerste instantie 5 mg en vervolgens 10 mg midazolam. Daarna kreeg hij achtereenvolgens 4, 4 en 2 mg lorazepam intraveneus. Aangezien hij hierna zijn luchtwegen niet goed kon vrijhouden, werd hij opgenomen op de afdeling intensive care, maar endotracheale intubatie bleek niet noodzakelijk. Bij opname op de intensive care had meneer A. wisselende pupilreacties, de pupillen waren wijd en reageerden niet goed op licht. Zijn bewustzijn was verlaagd, met een EMV-score van 3-5-2 [EMV: oogbewegingsreacties (*eye*), motorische reacties (*motor*) en verbale reacties (*verbal*)]. Zijn hartfrequentie was 135 per minuut, zijn bloeddruk 140/68 mmHg. Er waren geen ecg-afwijkingen. Op de thoraxfoto waren geen infiltratieve afwijkingen te zien. De zuurstofsaturatie was 98% en de lichaamstemperatuur 37,8°C. Elektrolytenstoornissen waren er niet; het creatininegehalte was 100 µmol/l (normaal 60-110 µmol/l). De creatinekinase-activiteit was 3185 E/l (normaal 25-200 E/l). De toxicologische screening in de urine was negatief voor alcohol en cocaïne en positief voor MDMA. De serumconcentratie van mirtazapine was <20 µg/l (therapeutisch 20-100 µg/l), van sulpiride 1330 µg/l (therapeutisch 40-600 µg/l) en van MDMA 790 µg/l (toxisch >500 µg/l).

Figuur 1

Chemische structuur van hydroxyboterzuur



De differentiële diagnose luidde:

- MDMA-intoxicatie al dan niet in combinatie met hydroxyboterzuuronttrekking;
- hydroxyboterzuuronttrekking;
- maligne neurolepticasyndroom;
- sulpiride-intoxicatie.

Beschouwing

Hydroxyboterzuuronttrekking

Hydroxyboterzuur (figuur 1) komt in het lichaam voor als precursor en metabool van gamma-aminoboterzuur (GABA), een inhibitorische neurotransmitter, maar bindt niet aan GABA-receptoren. Hydroxyboterzuur passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière en heeft een onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel [1].

Als illegale drug is hydroxyboterzuur een stropige vloeistof in plastic buisjes [2]. Een alternatieve vorm is gammabutyrolacton. In het verleden was hydroxyboterzuur als geneesmiddel geregistreerd voor gebruik als anestheticum, bij slaapstoornissen en bij de behandeling van alcoholisme [1]. Hydroxyboterzuur werkt 15-30 minuten na inname van 2-3 g en de werkingsduur is dan ongeveer 3 uur. De effecten van hydroxyboterzuur zijn dosisafhankelijk [3, 4]. Hydroxyboterzuur is onlangs opnieuw als geneesmiddel geregistreerd, nu voor kataplexie bij narcolepsie.

Endogeen hydroxyboterzuur bevindt zich in lage concentraties in het lichaam. Hydroxyboterzuur bindt met hoge affiniteit aan GHB- (hetero)receptoren en met lage affiniteit aan GABA-B-receptoren. Exogeen hydroxyboterzuur bindt aan GABA-B-receptoren. Binding aan beide receptoren leidt tot stimulatie (agonistische werking). Hoge concentraties van exogeen hydroxyboterzuur in de hersenen leiden tot activatie van GABA-B-receptoren, wat verantwoordelijk is voor sedatieve effecten [5].

Hydroxyboterzuur speelt een rol in het dopaminerge systeem. In verschillende studies is aangetoond dat lage concentraties hydroxyboterzuur in het lichaam de dopamineafgifte stimuleren via GHB-receptoren, terwijl hoge concentraties de dopamineafgifte remmen via GABA-B-receptoren en mogelijk ook via upregulatie van dopaminereceptoren [6, 7].

Hydroxyboterzuur-onttrekkingsverschijnselen treden op na

langdurig gebruik en stoppen abrupt [2]. Wojtowicz e.a. onderzochten 36 gevallen van hydroxyboterzuuronttrekking [8]. De meest voorkomende symptomen waren tremor (67%), hallucinatie (63%), tachycardie (63%), slaperigheid (58%), angst (46%), hypertensie (44%), agitatie (40%), verwardheid (21%), wanen (18%), delier (12%) en rabdomyolyse (7%). De symptomen beginnen vaak enkele uren na het laatste hydroxyboterzuurgebruik. De gemiddelde gebruiksduur voor de aanvang van onttrekkingsverschijnselen is 16 maanden. Het gemiddelde interval tussen het laatste gebruik en de onttrekkingsverschijnselen is 7,5 uur [8].

Maligne neurolepticasyndroom

Het maligne neurolepticasyndroom is een potentieel levensbedreigende complicatie van neuroleptica in therapeutische doseringen. Het treedt langzaam op binnen ongeveer 7 dagen na het starten van klassieke antipsychotica en bij snelle of grote verhoging van de dosering [9]. Het maligne neurolepticasyndroom wordt gekarakteriseerd door symptomen aangeduid met het acroniem FEVER [10].

- Fever ($>38^{\circ}\text{C}$);
- Encephalopathy;
- Vitals unstable;
- Elevated enzymes (creatininekinase);
- Rigidity.

Het mechanisme van het maligne neurolepticasyndroom loopt via overmatige dopaminereceptorblokkade. Figuur 2 geeft dit mechanisme weer.

Sulpiride-intoxicatie

Sulpiride is een klassiek antipsychoticum. Het antagoniseert specifiek de dopaminereceptoren DA_2 - en DA_3 , waaraan het bindt met hoge affiniteit. Sulpiride heeft geen effect op norepinefrine-, acetylcholine-, serotonine-, histamine- of GABA-receptoren [11]. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat sulpiride aan GHB-receptoren bindt in het dopaminerge hersengebied. Sulpiride stimuleert de GHB-receptoren in vivo bij therapeutische concentraties en verhoogt het aantal GHB-receptoren (B_{max} -waarden) [12].

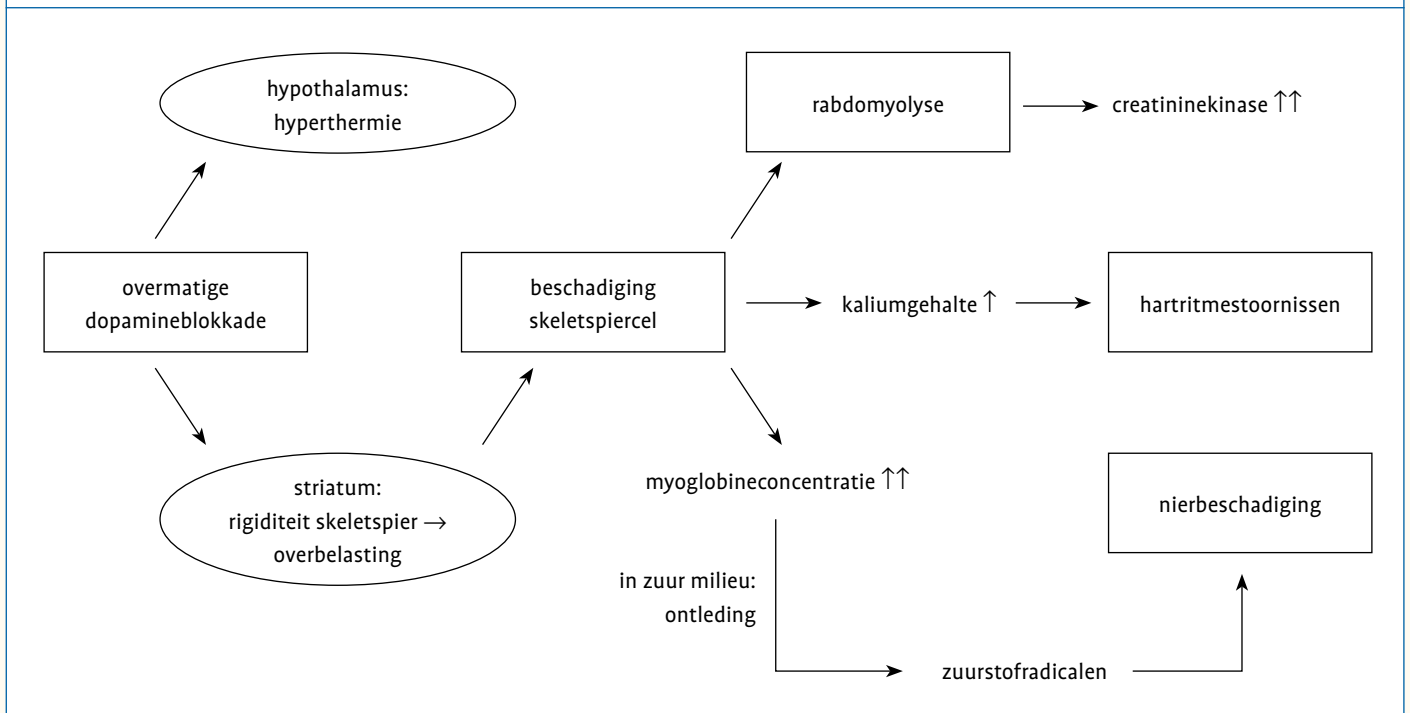
Bij aanvullend toxiciteitonderzoek van meneer A. is een hoge serumconcentratie van sulpiride gevonden: 1300 $\mu\text{g/l}$ (therapeutisch 40-600 $\mu\text{g/l}$). Bij welke serumconcentratie toxiciteit begint is niet bekend. Sulpiride geldt als weinig toxisch. De bekendste toxische effecten zijn cardiovasculair (tachycardie, disritmie, hypotensie) en neurologisch (agitatie, hallucinatie, onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel).

MDMA-intoxicatie en interactie met hydroxyboterzuur

MDMA is een partydrug en is te koop in de vorm van pillen en capsules. MDMA (figuur 3) werkt als stimulerend middel en zorgt voor verschillende effecten, onder andere euforie, verhoogd gevoel

Figuur 2

Pathofysiologie van het maligne neurolepticasyndroom



van vertrouwelijkheid met anderen, gevoelens van empathie voor anderen en een verminderd gevoel van eetlust. In Nederland wordt het in de uitgaanswereld veel door jongeren gebruikt en vaak ten onrechte beschouwd als een veilig middel. Het optreden van bijwerkingen is onvoorspelbaar en kan fatale gevolgen hebben. Een intoxicatie door MDMA wordt gekenmerkt door sympathische overstimulatie zoals: tachycardie, mydriasis, tremor, hypertensie, aritmie, parkinsonisme, esoforie, urineretentie. Vooral hyperthermie en uitdroging kunnen levensbedreigende complicaties zijn. MDMA is een serotonineagonist, maar heeft ook noradrenerge en dopaminerge effecten. Het verhoogt vooral de afgifte van serotonine in de presynaptische zenuwen en voorkomt zijn afbraak door remming van het enzym monoamineoxidase. De effecten van een orale dosis zijn na 30 tot 60 minuten merkbaar en duren meer dan acht uren. Een sneller effect kan worden bereikt door het snuiven van het poeder van fijn gemaakte tabletten. MDMA heeft een halfwaardetijd die afhankelijk is van de zuurgraad in de urine (sterk verlengd bij alkalische urine) en kan variëren van 6 tot 8 uur.

Conclusie

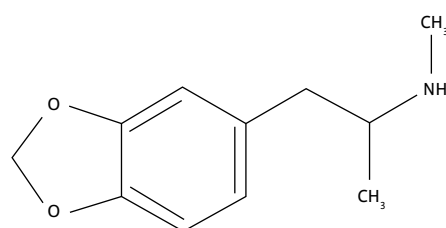
Bij meneer A. is geen sprake van het maligne neurolepticasyndroom omdat de genoemde symptomen van dit syndroom ontbreken.

Bovendien hebben de verschijnselen zich snel ontwikkeld (binnen enkele uren). Bij het maligne neurolepticasyndroom duurt het meestal enkele dagen. De creatinineklaring (78 ml/min per 1,73 m²) en de elektrolytenwaarden waren normaal. De geringe verhoging van de creatinineklaring was onvoldoende voor verdenking op rabdomyolyse.

Dat de intoxicatieverschijnselen primair zijn veroorzaakt door sulpiride, is ook minder waarschijnlijk. Een verklaring voor de relatief hoge serumconcentratie (1300 µg/l) is niet gevonden. De

Figuur 3

Chemische structuur van methyleendioxyamfetamine



dosis was 200 mg per dag. Sulpiride wordt renaal geklaard en er waren geen farmacokinetische of farmacodynamische interacties met andere geneesmiddelen.

De meest logische verklaring voor het beloop van het klinische beeld bij deze patiënt is een gecombineerd gebruik van hydroxyboterzuur en MDMA. Hydroxyboterzuur is een GABA-analoon met sedatieve eigenschappen, terwijl MDMA een amfetamine-analoon is met sympathicomimetische eigenschappen. Hydroxyboterzuur kan aanvankelijk de negatieve effecten van MDMA hebben onderdrukt. Meneer A. had immers in de politiecel geen toegang meer tot hydroxyboterzuur, omdat de buisjes in beslag genomen waren. Omdat hydroxyboterzuur een korte halfwaardetijd heeft (ongeveer 27 minuten) zal de onderdrukkingswerking van hydroxyboterzuur snel uitwerken, waardoor de negatieve effecten van MDMA zich opnieuw kunnen manifesteren.

Deze casus van een chronische gebruiker van hydroxyboterzuur laat zien dat bij een gecombineerd gebruik van hydroxyboterzuur en MDMA, hydroxyboterzuur een intoxicatie met MDMA kan maskeren. Omdat MDMA langer in het lichaam aanwezig blijft, kunnen de effecten van MDMA weer manifest worden en tot opname op de intensive care aanleiding geven.

LITERATUUR

- 1 Gonzalez A, Nutt DJ. Gamma hydroxy butyrate abuse and dependency. *J Psychopharmacol* 2005;19(2):195-204.

- 2 Miotto K, Darakjian J, Bash J, et al. Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects, and withdrawal. *Am J Addict* 2001;10:232-41.
- 3 Graig K, Gomez H F, McManus JL, et al. Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. *J Emerg Med* 2000;18:65-70.
- 4 Li J, Stokes SA, Woekener A. A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyric acid with recommendations for management. *Ann Emerg Med* 1998;31(6):729-36.
- 5 Dimitrijevic N, Dzitojeva S, Satta R, et al. Drosophila GABA(B) receptors are involved in behavioral effects of gamma-hydroxybutyric acid (GHB). *Eur J Pharmacol* 2005;519(3):246-52.
- 6 Hechler V, Gobaille S, Bourguignon JJ, et al. Extracellular events induced by gamma-hydroxybutyrate in striatum: a microdialysis study. *J Neurochem* 1991;56(3):938-44.
- 7 Maitre M, Hechler V, Vayer P, et al. A specific gamma-hydroxybutyrate receptor ligand possesses both antagonistic and anticonvulsant properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;255(2):657-63.
- 8 Wojtowicz JM, Yarema MC, Wax PM. Withdrawal from gamma-hydroxybutyrate, 1,4-butanediol and gamma-butyrolactone: a case report and systematic review. *CJEM*. 2008;10(1):69-74.
- 9 Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol* 2008;23 Suppl 1:15-26.
- 10 Identify neuroleptic malignant syndrome. <http://www.schizophrenia.com/sznews/archives/002054.html>. Geraadpleegd april 2008.
- 11 Micromedex Healthcare Series. www.thomsonhc.com. Geraadpleegd april 2008.
- 12 Ratomponirina C, Gobaille S, Hodé Y, et al. Sulpiride, but not haloperidol, up-regulates gamma-hydroxybutyrate receptors in vivo and in cultured cells. *Eur J Pharmacol* 1998;346(2-3):331-7.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Hormoontherapie blijvend verminderd

Maarten Postma

Hormoontherapie werd vroeger relatief vaak voorgeschreven bij vrouwen met postmenopauzale klachten. Twee grote studies, het Women's Health Initiative (WHI) in 2002 en de Million Women Study (MWS) in 2003, wezen op een verhoogd risico op borstkanker en hart- en vaatziekten bij gebruik van deze middelen. Deze resultaten veroorzaakten een significante en aanzienlijke daling in het aantal voorschriften voor hormoontherapie.

Onderzoekers van de Rijksuniversiteit Groningen onderzochten met behulp van de database IADB.nl het voorschrijfgedrag betreffende hormoontherapie en eventuele substitutie hiervan met niet-hormonale middelen. Het aantal hormoontherapievoorschriften bleek tot aan 2007 laag te zijn gebleven; de daling lijkt permanent te zijn. Vrouwen die kort na de studies WHI en MWS stopten met hormoontherapie, kregen vaker dan vrouwen die de therapie bleven gebruiken

niet-hormonale middelen voorgeschreven voor postmenopauzale klachten. Stoppers kregen vaker clonidine [relatief risico (RR) 3,48; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 2,36-5,13], anxiolytica of sedativa (RR 1,46; BI95 1,15-1,87) en middelen voor profylaxe en behandeling van osteoporose (RR 2,04; BI95 1,14-3,66). Bovendien kregen vrouwen van 40-49 jaar die stopten met hormoontherapie, vaker antidepressiva voorgeschreven (RR 2,70; BI95 1,41-5,11), maar oudere stoppers juist minder vaak (RR 0,43; BI95 0,18-1,05). Dit onderzoek toont aan dat veel vrouwen gestopt zijn met hormoontherapie, maar dat een aantal van deze vrouwen is gestart met niet-hormonale geneesmiddelen voor postmenopauzale klachten.

Vegter S, Kölling P, Töben M, Visser ST, de Jong-van den Berg LT. Replacing hormone therapy – is the decline in prescribing sustained, and are nonhormonal drugs substituted? *Menopause* 2009;16(2):329-35.