

Intoxicatie na inname van precursors van amfetamine

Youssef Chahid ^{a*}, Tom P.J. Dormans ^b, Pierre M.V.M. Theunissen ^c en Lyonne K. van Rossum ^d

Atrium Medisch Centrum, Heerlen.

^a Ziekenhuisapotheker i.o., Afdeling Klinische Farmacie & Toxicologie.

^b Internist-intensivist, Afdeling Intensive Care.

^c Kinderarts, Afdeling Kindergeneeskunde.

^d Ziekenhuisapotheker, Afdeling Klinische Farmacie & Toxicologie.

* Correspondentie: y.chahid@atriummc.nl.

KERNPUNTEN

- Twee patiënten werden in het ziekenhuis opgenomen wegens intoxicatie met precursors van amfetamine.
- Dergelijke intoxicaties zijn zeldzaam.
- Het klinisch beeld komt deels overeen met dat van intoxicatie met amfetaminederivaten.
- Absorptievermindering bestaat uit toediening van actieve kool en een laxans.
- Bij hoge pH van de ingenomen stoffen moet men bedacht zijn op caustisch letsel.
- De overige behandeling is vooral symptomatisch van aard.

Inleiding

Intoxicaties met precursors van amfetamines komen in de praktijk zelden voor. Wij beschrijven twee casussen waarbij grondstoffen voor de synthese van amfetamine zijn ingenomen. Behalve met systemische effecten, die deels overeenkomen met het beeld bij ingestie van amfetamine-achtige stoffen, dient men ook rekening te houden met caustisch letsel van slokdarm en maag als het ingenomen product een hoge pH heeft.

Ziektegeschiedenissen

Patiënt A

Een 14-jarig meisje met congenitale hypothyreoïdie in de voorgeschiedenis, wordt na een melding door ambulancepersoneel thuis aangetroffen met het beeld van een gegeneraliseerde spierhypertonie en wijde pupillen. Op dat moment is zij nog aanspreekbaar. Tijdens het transport per ambulance naar de spoedeisende hulp ontwikkelt zij convulsies die gepaard gaande met een ernstige cyanose. Zij krijgt 5 mg midazolam intraveneus toegediend, waarmee de convulsies gecoupeerd kunnen worden.

Meteen na binnenkomst op de spoedeisende hulp ontwikkelt het meisje ademhalingsdepressie, bradycardie (30 min⁻¹) en polsloze elektrische activiteit waarna zij gedurende 6 minuten wordt gereanimeerd (hartmassage, toediening 3 mg atropine intraveneus en 1 mg epinefrine intraveneus) en geïntubeerd. Gedurende de

ABSTRACT

Intoxication after ingestion of amphetamine precursors

A 14-year-old female was admitted to the hospital with an intoxication by precursors of amphetamine. At entry she developed convulsions and severe bradycardia, after which reanimation was applied. A few months later, a 26-year-old male developed caustic injuries of the distal oesophagus and cardia after ingestion of a solution for the synthesis of amphetamines. Both patients recovered and were discharged after a few days. Intoxications with amphetamine precursors are rare. The effects of acute intoxication, except hypotension, are closely related to those of amphetamine derivatives. Screening of urine for amphetamines may be useful. Reduction of the absorption can be achieved by administration of activated charcoal within one hour, together with a laxative. Additional treatment is mainly symptomatic.

PW Wetenschappelijk Platform. 2010;4(11|12):198-200.

reanimatie wordt ook 50 ml natriumwaterstofcarbonaat 8,4% toegediend. Na reanimatie is er weer output bij een tachycardie (150 min⁻¹). De lichaamstemperatuur is 37,2 °C.

Het meisje wordt overgeplaatst naar de intensive care, waar maagspoeling plaatsvindt. Zij wordt verder gesedeerd met propofol en gecontroleerd beademd. Vlak na binnenkomst op de IC wordt een electrocardiogram gemaakt, dat ischemie van het hart laat zien met ernstige ST-depressies in alle afleidingen. Na 30 minuten wordt het ecg herhaald, waarbij een sterke verbetering wordt geconstateerd. Echocardiografisch onderzoek laat een goed contraherend hart zien met een wijde rechter ventrikel. De thoraxfoto vertoont geen afwijkingen.

Het laboratoriumonderzoek toont een ernstige gecombineerde respiratoire en metabole acidose [pH 7,12 (ref. 7,34-7,43); p_{CO₂} 8,2 kPa (ref. 4,3-5,9); p_{O₂} 43,1 kPa (ref. 9,2-13,0); waterstofcarbonaat 17 mmol/l; basenoverschot -9,9 mmol/l; O₂-saturatie 100% (ref. 92-98%)] met een lactaatgehalte van 9,7 mmol/l (ref. 0,6-1,8 mmol/l). De volgende elektrolyten vertonen afwijkende waarden: kalium 2,7 mmol/l (ref. 3,5-5,0 mmol/l), chloride 116 mmol/l (ref. 95-117 mmol/l), calcium 2,0 mmol/l (ref. 2,2-2,6 mmol/l). Natrium en magnesium zijn niet afwijkend. De leverenzymwaarden stijgen een dag later tot de volgende maximale waarden: ASAT 88 U/l (ref. 0-35 U/l), creatininekinase (CK) 1494 U/l (ref. 0-160 U/l), CKMB 92,7 U/l (ref. 0-2,9 U/l), troponine T 0,64 µg/l (0-0,01 µg/l). TSH, FT4 en de leverenzymwaarden ALAT, alkalische fosfatase en gamma-GT zijn niet verhoogd.

Op de intensive care vindt hemodynamische monitoring plaats met een *pulse induced contour cardiac output*-katheter (picco-katheter),

wat de volgende waarden laat zien: *cardiac index* $12,2 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$, hartfrequentie 122 min^{-1} , RR 80/45 mmHg, systemische-vaatweerstandindex $122 \text{ dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{cm}^{-5}$. Vervolgens wordt norepinefrine toegevoegd ($0,05 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) waarna de *cardiac index* daalt naar $5,2 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ en de systemische-vaatweerstandindex stijgt naar $373 \text{ dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{cm}^{-5}$. Hierbij loopt de bloeddruk geleidelijk op naar 100/60 mmHg. Ook de ecg-afwijkingen blijken vrijwel te normaliseren.

Twee uur na ziekenhuisopname wordt het globaal/neurologisch onderzoek herhaald, waarbij geen reactie optreedt op de toediening van pijnprikkels of strijken over de handen. De computertomografiescan van de hersenen laat geen afwijkingen zien. Het elektro-encefalogram laat geen tekenen van epileptische activiteit zien. Het beeld komt overeen met dat van een intoxicatie. Tijdens de eerste uren op de intensive care bestaat al het vermoeden dat sprake is van een (auto)intoxicatie, hetgeen in de hetero-anamnese door de ouders wordt bevestigd. Het meisje zou in de vroege ochtend haar medicatie (levothyroxine) hebben ingenomen met een flinke slok uit een geopend flesje frisdrank dat op het aanrecht stond. Navraag bij haar vader levert op dat het flesje mogelijk een grondstof voor de synthese van amfetamines bevat. Naar aanleiding hiervan wordt de vader verzocht het flesje mee te brengen. Op basis van de hetero-anamnese en de symptomen wordt gedacht aan benzylmethylketon of safrol. Toxicologisch onderzoek toont een positieve uitslag voor amfetamines in urine. Dit wordt bevestigd met vloeistofchromatografie (HPLC): methylamfetamine en andere amfetamine-achtige stoffen worden in het bloed teruggevonden. De inhoud van het flesje is een gele, enigszins viskeuze, olieachtige vloeistof met een pH 9,5 (figuur 1). In een latere fase is de inhoud van het flesje nader onderzocht met behulp van vloeistofchromatografie-massaspectrometrie (LC-MS). Het blijkt om een mengsel van amfetamine-achtige stoffen te gaan [precursors van amfetamine, 3,4-methyleendioxyamfetamine (MDMA) en andere stoffen die gebruikt worden bij de synthese van amfetamines]. Gedurende de eerste twaalf uur na opname op de intensive care treedt een volledige normalisatie op van zowel het hemodynamische als het neurologische beeld. Het meisje wordt 48 uur na opname overgeplaatst naar de afdeling kindergeneeskunde, waar ze verder vlot opknapt. Enkele dagen later wordt zij in goede conditie ontslagen uit het ziekenhuis. Naar aanleiding van deze gebeurtenis is het Advies- en Meldpunt Kindermishandeling ingeschakeld.

Patiënt B

Een 26-jarige man – bekend met regelmatig gebruik van amfetamine – presenteert zich op de spoedeisende hulp in verband met een brandend en pijnlijk gevoel in de keel en retrosternaal na ingestie van een vloeistof die bij de productie van amfetamine wordt gebruikt. Uit anamnese blijkt dat hij een half uur voor presentatie op de spoedeisende hulp in het kader van een weddenschap een slok vloeistof afkomstig van de productie van amfetamine heeft ingenomen. Direct na inname heeft hij gebrakt en ruim water gedronken.

Hij is goed aanspreekbaar en heeft een maximale *eye motor verbal*-score. De lichaamstemperatuur is $36,6 \text{ }^\circ\text{C}$. Verder vertoont hij sympathische symptomen zoals mydriasis, tremor, hypertensie ($168/80 \text{ mmHg}$), tachycardie (124 min^{-1}) en hartkloppingen. Het laboratoriumonderzoek toont een milde hypokaliëmie van

FIGUUR 1

Dit flesje AA-drink bleek grondstoffen te bevatten voor de synthese van amfetamines



$3,4 \text{ mmol/l}$ (ref. $3,5\text{-}5,0 \text{ mmol/l}$) en een licht verhoogde bilirubinespiegel van $23,8 \mu\text{mol/l}$ (ref. $0\text{-}17 \mu\text{mol/l}$). Verder zijn er geen afwijkende uitslagen.

Omdat deze man zich binnen 1 uur na inname presenteert op de spoedeisende hulp, wordt absorptievermindering toegepast met maagspoeling en achterlating van geactiveerde kool. Het maagspoelvocht heeft een pH >9 . Verder is geen toxicologisch onderzoek verricht. De man wordt opgenomen ter observatie. Er wordt een gastroscopie uitgevoerd, die moeilijk te interpreteren is door de recente toediening van actieve kool.

Het beeld past bij caustisch letsel van de distale slokdarm en de maagmond. Hiervoor wordt 8 mg/uur esomeprazol intraveneus voorgeschreven voor 72 uur.

Drie dagen na opname wordt de man ontslagen met een recept voor eenmaal daags 40 mg esomeprazol oraal. Na controle op de polikliniek een maand later heeft de patiënt geen klachten meer en wordt de medicatie gestopt.

Beschouwing

Amfetamines

In de Nederlandse literatuur is regelmatig casuïstiek beschreven over intoxicaties met amfetamine-achtige stoffen [1-5]; derhalve zal slechts kort worden ingegaan op de symptomen en de behandeling ervan.

Intoxicaties met amfetamines kunnen een sympathicomimetisch toxisch syndroom (toxidroom) veroorzaken, bestaande uit diverse symptomen zoals misselijkheid, braken, angst, agressie, agitatie, tachycardie, hypertensie en tremor. Bij ernstige intoxicaties kunnen ook hyperthermie, hartritmestoornissen, convulsies, myocardiale ischemie, myocardinfarct en rhabdomyolyse optreden [6, 7]. Het sympathicomimetisch toxidroom dient niet verward te worden met het anticholinerge toxidroom. Een kenmerkend verschil bij een intoxicatie met een amfetamine-achtige verbinding is diaforesis en de aanwezigheid van darmperistaltiek [6]. In de praktijk komen regelmatig mengintoxicaties van amfetamine-achtige stoffen met cocaïne, opiaten en alcohol voor [8]. Het beeld van een acute

amfetamine-intoxicatie lijkt sterk op dat van cocaïne, omdat beide stoffen symptomen van het sympathicomimetisch toxidroom vertonen. Na een positieve toxicologische screening van de urine op amfetamine-achtige stoffen kan de diagnose worden bevestigd door een specifiekere test zoals vloeistofchromatografie (HPLC, LC-MS et cetera).

De concentratie van amfetamine in serum of plasma is niet gecorreleerd met de toxische effecten [9]. Hoewel de toxische doseringen per individu sterk variëren, zijn in de literatuur sterfgevallen gemeld na een acute inname van 1,3 mg/kg metamfetamine [10]. In de praktijk is het klinisch beeld echter relevanter voor het beleid dan een schatting van de ingenomen hoeveelheid amfetamine. Indien de patiënt vaker amfetamine heeft gebruikt, kan door gewenning een veel hogere dosis worden getolereerd.

Absorptievermindering bij een intoxicatie met een amfetamine-achtige stof bestaat uit maagspoelen binnen 1 uur na inname, gevolgd door toediening van geactiveerde kool in combinatie met een laxans. De behandeling is verder vooral symptomatisch en bestaat onder andere uit koelen, vochttoediening en ondersteuning van de ademhaling en de circulatie [6, 7].

Precursors van amfetamine

Amfetamines kunnen vrij eenvoudig worden gesynthetiseerd uit verschillende grondstoffen. Bekende grondstoffen voor de synthese van amfetamine en MDMA zijn benzylmethylketon, 1-(3,4-methyleendioxyfenyl)-2-propanon en safrol. In de literatuur is weinig bekend over intoxicaties met benzylmethylketon, dit in tegenstelling tot safrol [11-14]. Er zijn aanwijzingen dat deze stoffen bij dieren mogelijk worden gemetaboliseerd tot amfetamines [15].

Safrol is een natuurlijke stof en komt onder andere voor in de plant *Sassafras*. De olie afkomstig van de wortel van deze plant bevat 50-80% safrol. Lange tijd werd safrol als smaakstof gebruikt, maar vanwege hepatotoxiciteit en carcinogeniteit is dit gebruik niet meer toegestaan. Desondanks zijn heden ten dage safrolbevattende preparaten in kruidenwinkels verkrijgbaar. Deze preparaten worden, behalve als stimulant, ook toegepast bij onder meer reuma, huidaandoeningen en syfilis [11]. Bij het drinken van kleine hoeveelheden sassafrasthee zijn geen klachten te verwachten. Maar sassafrasolie is vele malen toxischer; inname van 5 ml sassafrasolie kan al letaal zijn [16]. Het beeld van een acute intoxicatie lijkt deels op dat van amfetamine-achtige stoffen. De volgende symptomen kunnen binnen 10 tot 90 minuten optreden: braken, duizeligheid, tachycardie, cardiovasculaire shock, hypotensie, diaforesis, tremor, respiratoire paralyse, stupor en hallucinaties [16]. Safrol wordt snel geabsorbeerd, waardoor toediening van geactiveerde kool het effectiefst is binnen een uur na inname. De behandeling bestaat uit ondersteuning van de respiratoire en cardiovasculaire functies, waarbij ook bloedgasen, lever- en nierfunctie gecontroleerd dienen te worden [16].

Conclusie

Intoxicaties met precursors van amfetamine komen in de praktijk zelden voor. In de hier gepresenteerde casussen ging het om mengsels van grondstoffen die worden gebruikt bij de synthese van amfetamines. In de eerste casus betrof het een enigszins viskeuze, olieachtige vloeistof met een pH-waarde van 9,5. Opvallend is de

ontwikkelde hypotensie, die bij onder andere safrolintoxicaties wordt gezien. Ingestie van sterk basische oplossingen kan leiden tot caustisch letsel van slokdarm en maag, zoals beschreven in de tweede casus. Om de ernst van het letsel te objectiveren is vroege endoscopie geïndiceerd. Daarnaast kunnen, afhankelijk van aard en hoeveelheid van het ingenomen product, in meerdere of mindere mate systemische effecten optreden, die deels overeenkomen met het beeld bij amfetamine-achtige stoffen.

Analysemethoden voor het aantonen van precursors van amfetamine in bloed of urine zijn in de meeste laboratoria niet beschikbaar. Screening van urine op amfetamine-achtige stoffen kan in dit soort gevallen zinvol zijn. Binnen 1 uur na inname is toediening van actieve kool in combinatie met een laxerend middel het effectiefst. De behandeling vindt plaats op geleide van het klinisch beeld, waarbij ook de lever- en nierfunctie gecontroleerd dienen te worden.

De beide patiënten in de hier beschreven casussen herstelden binnen enkele dagen en werden in goede conditie ontslagen uit het ziekenhuis.

De auteurs bedanken de medewerkers van de ziekenhuisapotheek van het Universitair Medisch Centrum Groningen voor het uitvoeren van het onderzoek naar de kwalitatieve samenstelling van de vloeistof in casus A.

LITERATUUR

- 1 Strobbe L, de Jager CPC, Louwerse ES, Rozendaal FW. Ecstasy-intoxicatie met fatale afloop bij een 22-jarige man. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;151(30):1690-4.
- 2 Pennings EJ, Konijn KZ, de Wolff FA. Klinische en toxicologische aspecten van ecstasygebruik. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998;142(35):1942-6.
- 3 Roebroek RM, Korten JJ. Epileptische insulsten, herseninfarct en rhabdomyolysis als complicaties van amfetaminegebruik. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1996;140(4):205-7.
- 4 Nour Ali A, van der Voort PHJ, Franssen EJF. Intoxicatie met methyleendioxyamfetamine gemaskeerd door hydroxyboterzuur. *PW Wetenschappelijk Platform* 2009;3(7/8):147-50.
- 5 Smit AAJ, Wieling W, Voogel AJ, et al. Orthostatische hypotensie als gevolg van een verminderde sympathicustonus bij amfetamine-intoxicatie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1997;141:890-3.
- 6 Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 7de ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
- 7 *Poisindex Managements: Amphetamines and related drugs*. In: *Micromedex Healthcare Series*; 2010.
- 8 Schifano F, Oyefeso A, Corkery J, et al. Death rates from ecstasy (MDMA, MDA) and polydrug use in England and Wales 1996-2002. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:519-24.
- 9 *Poisindex Managements: Hallucinogenic amphetamines*. In: *Micromedex Healthcare Series*; 2010.
- 10 Dart RE, Caravati EM, McGuinness AM, et al. *Medical Toxicology*. 3de ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- 11 Cupp MJ. *Toxicology and clinical pharmacology of herbal products*. 2de ed. New Jersey: Humana Press; 2000.
- 12 Grande GA, Dannewitz SR. Symptomatic sassafras oil ingestion. *Vet hum toxicol* 1987;29(6):447.
- 13 Haines JD Jr. Sassafras tea and diaphoresis. *Postgrad Med* 1991;90(4):75-6.
- 14 Segelman AB, Segelman FP, Karliner J, et al. Sassafras and herb tea. Potential health hazards. *JAMA* 1976;236(5):477.
- 15 Idle JR. Christmas gingerbread (Lebkuchen) and Christmas cheer. Review of the potential role of mood elevating amphetamine-like compounds formed in vivo and in furno. *Prague Med Rep* 2005;106(1):27-38.
- 16 *Poisindex Managements: Sassafras oil*. In: *Micromedex Healthcare Series*; 2010.