

Amfetaminen

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	2
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	3
Overige diagnostiek	3
Therapie.....	4
Auteurs	5
Literatuur.....	5
Bijlagen	5
Revisie	6

Algemeen

Amfetamine is een sympathicomimetische stof, afgeleid is van fenylethylamine, die onder andere de uitscheiding van endogeen dopamine en serotonine stimuleert. Naast een perifere sympathicomimetische werking treedt een duidelijk stimulerend psychomotorisch effect op.

Van de amfetaminen die illegaal verhandeld worden (m.n. 3,4-methyleendioxyamfetamine = XTC en 4-fluoramfetamine = 4-FA) zijn identiteit, dosis en zuiverheid zelden gegarandeerd, waardoor fatale accidenten zijn opgetreden.

Amfetaminen worden zowel in tabletvorm, per inhalatie als intraveneus toegepast/gebruikt. Amfetaminen zijn zwakke basen met een pKa van circa 9,9, en relatief laag moluulgewicht.

Preparaten

Meest voorkomende:

- amfetamine (benzedrine, speed, is ook metaboliet van methamfetamine),
- dexamfetamine (Pervitine, Dexedrine)
- (d-)methamfetamine (methylamfetamine, Ice, Glass)
- 3,4-methyleendioxyamfetamine (Ecstasy, MDMA, XTC)

- methylfenidaat (Concerta, Ritalin)
- 3,4-methyleendioxyamfetamine (MDA, love drug, metaboliet van MDMA)
- 3,4-methyleendioxy-N-ethylamfetamine (MDEA, Eve)
- 3-methoxy-4,5-methylenedioxyamfetamine (MMDA)
- 4-fluoramfetamine (4-FA, 4-FMP, Flux, PFA, Flava)
- 4-fluormeth(yl)amfetamine (4-FMA)
- 4-bromo-2,5-dimethoxyfenethylamine (2C-B, Nexus, Bromo)
- 5-(2-aminopropyl)benzofuran (5-APB, benzofury)
- 6-(2-aminopropyl)benzofuran (6-APB, benzofury)

Synoniemen

Onder drugsgebruikers (staatnamen): crank, cristal, ice, speed, jeff, XTC, bennies, uppers, cross tops, black beauties, dexies, pep pills, co-pilots, bumblebees, hearts, footballs, perf, ice (base-vorm; rookbaar), cranck, crystal, jabba etc.

Toxische dosis

Toxische doses zijn erg variabel en afhankelijk van de frequentie van gebruik; bij verslaafden veel hoger. Toxische effecten kunnen verwacht worden vanaf een dosis van 1,5 mg/kg. Cave identiteit, zuiverheid en dosering.

Kinetiek

Absorptie

Absorptie: na orale ingestie snel en compleet; na inhalatie (roken): direct en zeer sterk effect

Vd

Verdelingsvolume: 3-5 L/kg

Eiwitbinding

Eiwitbinding: circa 15-20%

Eliminatie

Biotransformatie: in de lever gemetaboliseerd.

Eliminatie: 20-65% wordt onveranderd en de rest als metaboliet via de urine uitgescheiden

Halfwaardetijd

$t_{1/2}$: circa 10-30 uur bij normale pH urine; sterk verlegd (tot 140 uur) bij alkalische urine

Klinisch beeld

Het klinisch beeld bij een overdosering wordt met name bepaald door klachten en syndromen van het CZS en het cardiovasculaire systeem.

CZS:

angst, agitatie/agressie, hallucinaties, psychose, hyperactiviteit, motorische onrust, tremoren, myoclonieën, hypertonie, mydriasis, insulten.

Cardiovasculair:

tachyritmieën, angina pectoris, hypertensie, hyperthermie, en als relatief laat verschijnsel ernstige hypotensie en cardiovasculaire insufficiëntie.

Overige:

Voorts worden snelle ademhaling, blauwe lippen en vingernagels, acuut lever- en nierfalen(necrose) en rhabdomyolyse gezien; bij ernstige overdosering (cardiogeen) longoedeem en diffuse intravasale stolling.

Ook komen voor: lactatacidose en uitdroging/hypokaliemie, ernstige hyponatriemie (m.n. MDMA; in combinatie met veel water drinken kan dit leiden tot hersenoedeem)

Differentiaal diagnose

Encefalitis, meningitis, intoxicatie met andere drugs, paddestoelen resp. alcohol en andere drugs.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Indicatie: bij onduidelijkheid oorzaak symptomen, op basis van een verslechterend klinisch beeld, resp. bij vermoeden mengintoxicatie kan besloten worden een kwalitatieve bepaling uit te voeren.

Benodigd voor het bepalen van Amfetaminen:

Medium : urine (1-3 dagen aantoonbaar; bij alkalische urine tot 1 week)
Methode : immuno-assay (afh. van de test kwalitatief resp. semi-kwantitatief)

Indien (achteraf) een kwantitative bepaling in serum uitgevoerd wordt, gelden de volgende toxische waarden:

- (meth)amfetamine > 0,2 mg/l
- XTC > 0,5 mg/l

N.B.: bij verslaafden kan de toxische grens veel hoger liggen.

Voor de Nieuwe Psychoactieve Stoffen (NPS, designer drugs, research chemicals) geldt dat deze in urinescreenings middels immunoassays niet tot nauwelijks aangetoond worden. 4-FA en 2C-B zijn niet tot nauwelijks aantoonbaar in reguliere urinescreening (10). Voor de identificatie van deze middelen zijn massaspectrometische screeningsmethoden nodig.

Overige diagnostiek

- Serum electrolyten, pH, creatinine, glucose
- ECG
- Leverfuncties, stollingsparameters

Therapie

1. Algemeen

Behandeling is gericht op het controleren van de agitatie, ondersteuning van de hemodynamiek en met name op de behandeling van hyperthermie.

Cave mengintoxicaties (m.n. alcohol, benzodiazepinen, psychofarmaca, drugs).

2. Absorptievermindering

Maagspoelen is alleen zinvol indien binnen 1 uur na inname.

Achterlaten van actieve kool in combinatie met laxatie.

3. Eliminatieversnelling

Geforceerde diurese en aanzuren van de urine (met ammoniumchloride) worden niet meer toegepast.

Hemodialyse zal gezien het grote verdelingsvolume en eiwitbinding nauwelijks effectief zijn; kan alleen noodzakelijk zijn bij nierinsufficiëntie, bijvoorbeeld in het kader van rhabdomyolyse.

4. Symptoombestrijding

- Agitatie: diazepam 5 - 10 mg i.v. (bij insulden zonodig herhalen) Tachyaritmieën, angina pectoris en/of hypertensie. Er is controverse over de plaats van een bètablokker bij. Volgens sommige auteurs zijn deze absoluut gecontraïndiceerd bij amfetamine intoxicatie vanwege de kans op 'unopposed alfa' en daardoor vasoconstrictie. Dat betekent dat als er bètablokkers ingezet worden er in ieder geval een vaatverwijder naast moet zoals fentolamine of nitroprusside. Als alternatief voor een bètablokker kan ook verapamil gegeven worden.
- Uitdroging: vloeistoftherapie (glucose-zout resp. zout)
- Hyperthermie: agressief koelen (huid bevochtigen, ventilator, koelmatras) en e.v. dantroleen (oplaaddosis: 1 mg/kg lichaamsgewicht i.v., afh. van het klinisch beeld herhalen, echter de totale dagdosering van 10 mg/kg niet overschrijden. Voor kinderen geldt dezelfde dosering). Indien geen reactie: anesthesie met spierverslapping en beademing.
- Vloeistof toediening (correctie depletie resp support thermoregulatie)

geneesmiddel	leeftijd (in jaren)	Dosering	bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12 < 12 < 4	50 g (1 flacon) 25 g (½ flacon) 12,5 g (¼ flacon)	
Natrium sulfaat	> 12 < 12	30 g (bijv. in 100 ml water) 1 g per levensjaar (Kompas) 0,5 g/kg (Inform. Medic.)	concentratie drank 1 g = 10 ml
Dantroleen		1 mg/kg i.v.	Herhalen tot max. 10 mg/kg
Diazepam	Volwassenen kinderen	i.v. 0,15 – 0,25 mg/kg (max. 100 mg/dag) i.v. 0,1 – 1 mg/kg (max. 0,25 mg/kg in 3 min.)	max. 5 mg/min

Auteurs

Dr R.J.E. Grouls, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven

Dr A.J.G.H. Bindels, internist-intensivist, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven

Dr A.N. Roos, internist-intensivist, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven

Update juli 2019

Toevoeging nieuwe amfetamine analoga

Verwijderen antidotum methysergide.

Verwijderen haloperidol ter behandeling van agitatie.

S.Breedijk co-assistent farmacie

Dr.E.B.Wilms, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

Dr. E.J.F. Franssen, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

Literatuur

1. Meulenbelt, De Vries, Joore, red. Behandeling van acute vergiftigingen. 1^e druk. Houten/Diegem: Bon Stafleu Van Loghum, 1996.
2. Ellenhorn (ed.). Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. 2nd edition. Baltimore: Williams & Wilkins. 1997.
3. Geerlings PJ. Populaire harddrugs. *Gebu* 1998;32 (4): 39-47.
4. Van den Brink W, Geerlings PJ. Farmacotherapie in de zorg voor verslaafden. *Pharm Weekbl* 1997; 132 (18): 559-614.
5. Refstad S, Paramethoxyamphetamine (PMA) poisoning; a 'party drug' with lethal effects. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Nov;47(10):1298-9.
6. Wijetunga M, Seto T, Lindsay J, Schatz I. Crystal methamphetamine-associated cardiomyopathy: tip of the iceberg? *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(7):981-6.
7. Caldicott DG, Edwards NA, Kruys A, Kirkbride KP, Sims DN, Byard RW, Prior M, Irvine RJ. Dancing with "death": p-methoxyamphetamine overdose and its acute management. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(2):143-54.
8. Greene SL, Dargan PI, O'connor N, Jones AL, Kerins M. Multiple toxicity from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Am J Emerg Med*. 2003 Mar;21(2):121-4.
9. Nugteren-van Lonkhuyzen JJ, Van Riel AJHP, Brunt TM, Hondebrink L. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of new psychoactive substances (NPC): 2C-B, 4-fluoramphetamine and benzofurans. *Drug and Alcohol Dependence*. 2015;157:18-27.
10. Lack of Detection of New Amphetamine-Like Drugs Using Conventional Urinary Immunoassays. Begeman A, Franssen EJF. *Ther Drug Monit*. 2018 Feb;40(1):135-139. doi: 10.1097/FTD.0000000000000475.

Bijlagen

nvt

Revisie

Versie 1, 14-10-2004

Versie 2, 22 11-2011

Versie 3, 18-8-2019