

Synthetische cathinones

Inhoud

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

Algemeen

De synthetische cathinones zijn designerdrugs en behoren tot de zogenaamde nieuwe psychoactieve stoffen (NPS). Ze zijn chemisch verwant aan het natuurlijke cathinon. Dit is het psychoactieve bestanddeel van de plant *Catha edulis* (Khat of Qat). De bladeren van deze plant worden al eeuwen gekauwd vanwege de euforische en stimulerende effecten. Khat bladeren bevatten diverse componenten, voornamelijk bestaand uit phenylalkylamine alkaloids die norpseudoephedrine, cathinone en cathine bevatten. In 1970 werd ontdekt dat cathinone (specifiek de S-isomeer) de belangrijkste psychoactieve component was. Het afgelopen decennium zijn steeds meer synthetische cathinones op de drugsmarkt verschenen. De twee meest gemelde blootstellingen bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) in 2021 aan cathinones was met de stoffen 3,4 methylenedioxymethcathinone (3-MMC) en 4-methylmethcathinon (4-MMC, mefedron). Derhalve focust deze monografie zich op de beschikbare gegevens van deze twee cathinones.

Preparaten

Meest voorkomende:

- 3-methylmethcathinon (3-MMC, metafedron)
- 4-methylmethcathinon (4-MMC, mefedron)
- alfa-pyrrolidinohexanophenone (alfa-PHP)

TOXICOLOGIE.ORG

- 3-chloormethcathinon (3-CMC)
- 4-chloormethcathinon (4-CMC)
- alfa-pyrrolidinopentiophenone (alfa-PVP, Flakka)
- n-ethylhexedron (Hexen)
- 3-Methylethcathion (3-MEC)

Synoniemen

Onder drugsgebruikers (straatnamen): miauw miauw, poes, m-cat, badzout, plantenvoeding, research chemical, legal highs.

Toxische dosis

De toxiciteit is afhankelijk van de structuur van het cathinone en de dosering. Toxische doses zijn daarnaast afhankelijk van de frequentie van gebruik. Meer ervaren gebruikers kunnen hogere doseringen verdragen. Echter leidt langdurig gebruik mogelijk tot cardiotoxiciteit. Dit trad vroeger veelal op bij het kauwen op Khat bladeren, maar wordt (nog) niet gezien bij de synthetische cathinones.

Een veel gebruikte "normale" dosering van 4-MMC betreft 100-200 mg. Toxische doseringen zijn niet gerapporteerd. Plasma 4-MMC concentraties in personen met een fatale overdosering (waarbij geen sprake was van co-ingestie met andere middelen) zijn gerapporteerd met een mediane concentratie van 2 mg/L (range 1.33-22.0 mg/L) Bij deze casuïstiek was het onduidelijk hoeveel er ingenomen was. Voor 3-MMC zijn er twee fatale concentraties bekend waarbij sprake was van een mono-intoxicatie met 3-MMC. De bloedconcentraties bij deze 2 personen betrof 0,249 ug/mL en 4,4 ug/mL[1]. Voor zowel 3-MMC als 4-MMC is er meer toxicologische casuïstiek beschreven over mengintoxicaties, veelal i.c.m. benzodiazepines, alcohol en opiaten.

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

Kan worden ingenomen door ingestie, snuiven en injectie.

Absorptie: Afhankelijk van het gebruikte preparaat, maar veelal wordt een lage biologische beschikbaarheid gerapporteerd; (4-MMC ~10%[2, 3], 3-MMC 7% in varkens (geen humane data bekend) [4]). Daarom worden synthetische cathinones ook veel gesnoven. Na orale ingestie treedt het effect in na ongeveer 45 minuten (Tmax 4-MMC 2.3 uur).

Verdelingsvolume: Naar verwachting vergelijkbaar met amfetamine dat een Vd heeft van circa 3 tot 6 L/Kg. Voor 3-MMC is een Vd van 8L/Kg beschreven in varkens (geen humane data bekend) [4].

Eiwitbinding: Synthetische cathinones hebben over het algemeen een lage eiwitbinding. Voor 4-MMC ongeveer 21%. [3]

Eliminatie: Synthetische cathinones ondergaan significant fase I metabolisme (demethylatie en oxidatie), via CYP2D6, CYP2B6, CYP2C19 en CYP1A2, en fase II (conjugatie) metabolisme[1, 5]. Slechts een klein deel wordt onveranderd uitgescheiden via de urine[1, 5].

Halfwaardetijd: Is afhankelijk van het gebruikte cathinone. Effecten van 3-MMC zijn minder intens dan die van 4-MMC en de werkingsduur is korter. Voor 4-MMC en metabolieten is een halfwaardetijd van 2.2 tot 8.2

uur beschreven[2]. De halfwaardetijd van 3-MMC in varkens betrof 0.83uur (geen humane data bekend)[1].

Klinisch beeld

De chemische structuur van cathinones lijkt erg op die van amfetamine. Ze remmen de heropname van de neurotransmitters dopamine en noradrenaline en, in mindere mate, die van serotonine. Toename van dopamine-, noradrenaline- en serotonineconcentraties leidt tot sympathicomimetische en bewustzijn veranderende effecten, vergelijkbaar met andere stimulantia. Euforische en stimulerende effecten, seksuele opwindning en een toegenomen zintuigelijke waarneming, maar ook tachycardie en hypertensie treden op. Effecten van zijn veelal vergelijkbaar met MDMA.

De meest voorkomende gerapporteerde symptomen tijdens een acute vergiftiging zijn agitatie, tachycardie, bruxisme, extreme vasoconstrictie waardoor koude extremiteiten en verandering van huidskleur. Symptomen kunnen heel divers zijn. Tabel 1 geeft een overzicht van mogelijke symptomen weer:

Tabel 1. Overzicht van mogelijke symptomen bij cathinones intoxicatie[6]

Cardiovasculair	Angina pectoris, hypertensie, palpities, tachycardie
Gastro-intestinaal	Abdominale pijn, abnormale leverfunctietesten, anorexie, misselijkheid en braken
Musculoskeletaal	Toename creatinine kinase, rhabdomyolyse
Neurologisch	Amnesie, verwardheid, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid, motorisch automatisme, convulsies en tremor
Renaal	Acute nierinsufficiëntie, toegenomen serum creatinine
Oogheelkundig	Abnormaal zicht, mydriasis
Pulmonaal	Dyspneu, tachypneu
Psychiatrisch	Agitatie, agressie, angst, depressieve gevoelens, hallucinaties, paranoia
Overig	Bruxisme, diaforese, elektrolyt-afwijkingen, extreme vasoconstrictie, hyperthermie, metabole acidose, rash

Specifieke toxiciteit bij intraveneuze injectie betreft: pijn op de injectieplaats, blaren, veneuze tromboze, abces formatie en gangreen.

Differentiaal diagnose

Amfetamine intoxicatie

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

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

TOXICOLOGIE.ORG

Benodigd voor het bepaling van synthetische cathinones:

Medium: urine

Method: LC-HR-MS

Overige diagnostiek

- Serum elektrolyten
- Nierfunctie
- ECG
- Leverfunctie

Therapie

Algemeen:

Therapie is symptomatisch. ECG monitoring wordt geadviseerd. Patiënten met aanhoudende vitale abnormaliteiten, aanwijzingen van eindorgaanschade of ernstige psychiatrische symptomen, moeten worden opgenomen ter observatie.

Absorptievermindering:

Na orale toediening van cathinones, kan toediening van actieve kool met laxans overwogen worden bij patiënten die wakker zijn en waarbij de ademweg beschermd is. De T_{max} van cathinones is echter kort.

Eliminatieversnelling:

Het aanzuren van de urine wordt niet geadviseerd. Gezien zowel 3-MMC als 4-MMC een groot verdelingsvolume kennen, lijkt het toepassen van hemodialyse niet zinvol. Alleen in geval van acute nierinsufficiëntie kan hemodialyse worden geadviseerd.

Symptoombestrijding:

Agitatie en convulsies: benzodiazepines (diazepam 5-10 mg i.v., bij convulsies zo nodig herhalen) gegeven worden, welke veelal ook cardiovasculaire effecten maskeren.

Hyperthermie: agressief koelen d.m.v. huid bevochtigen, ventilator, koelmatras. Indien zeer ernstig, overweeg dantroleen (oplaaddosis 1mg/kg i.v., afh. van klinisch beeld herhalen, echter de totale dagdosering van 10mg/kg niet overschrijden. Voor kinderen geldt dezelfde dosering). Bij afwezigheid van reactie: anesthesie met spierverslapping en beademing.

Auteurs

E. Boerrigter, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog i.o., Radboudumc, Nijmegen

Prof. dr. C. Kramers, internist en klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen

Prof. dr. R.E. Aarnoutse, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen

Literatuur

1. Ferreira, B., et al., *The novel psychoactive substance 3-methylmethcathinone (3-MMC or metaphedrone): A review*. Forensic Sci Int, 2019. **295**: p. 54-63.
2. Olesti, E., et al., *Pharmacokinetics of Mephedrone and Its Metabolites in Human by LC-MS/MS*. Aaps j, 2017. **19**(6): p. 1767-1778.

3. Green, A.R., et al., *The preclinical pharmacology of mephedrone; not just MDMA by another name.* Br J Pharmacol, 2014. **171**(9): p. 2251-68.
4. Shimshoni, J.A., et al., *3-Methyl-methcathinone: Pharmacokinetic profile evaluation in pigs in relation to pharmacodynamics.* J Psychopharmacol, 2015. **29**(6): p. 734-43.
5. Kamata, H.T., et al., *Metabolism of the recently encountered designer drug, methylone, in humans and rats.* Xenobiotica, 2006. **36**(8): p. 709-23.
6. Kersten, B.P. and M.E. McLaughlin, *Toxicology and management of novel psychoactive drugs.* J Pharm Pract, 2015. **28**(1): p. 50-65.

Bijlagen

Tekst invoegen

Revisie

Tekst invoegen