

Acute effecten van ecstasy



Acute effecten van ecstasy

Een overzicht van de literatuur

Raymond. J.M. Niesink

Birgit Vogels, Raoul Koning, Annabel Vreeker, Lotte Wijers, Ruben Vrolijk, Toine Ketelaars, Esther Croes en Margriet van Laar.

Opdrachtgever en financier:

Ministerie van VWS, Directie VGP, beleidsonderdeel Drugsbeleid en
Verslavingszorg

Samenstelling:

Raymond Niesink

Met dank aan:

Birgit Vogels, Raoul Koning, Annabel Vreeker, Lotte Wijers, Ruben Vrolijk, Toine
Ktelaars, Esther Croes en Margriet van Laar

Beeld voorblad

Studio Trimbos

Productie

Trimbos-instituut

Foto omslag

www.istockphoto.com

Versie: september 2016 v0.1 (herzien 15 maart 2017)

Deze uitgave is te bestellen via www.trimbos.nl/webwinkel met artikelnummer
AF 1483

Trimbos-instituut
Da Costakade 45
Postbus 725
3500 AS Utrecht

T: 030-297 11 00

F: 030-297 11 11

© 2016, Trimbos-instituut, Utrecht.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande toestemming van de samenstellers.

Voorwoord

In 2014 heeft de staatssecretaris van Volksgezondheid het Trimbos Instituut gevraagd om een Strategische Verkenning voor uitgaansdrugs na signalen van nieuwe ontwikkelingen rond drugsgebruik die om een nieuwe aanpak vragen. Zo is het aantal gezondheidsincidenten, en de ernst hiervan, door ecstasy en andere drugs in de afgelopen jaren sterk toegenomen. Het hier beschreven literatuuronderzoek is de eerste van enkele rapporten over de stand van kennis met betrekking tot ernstige en fatale ecstasygerelateerde gezondheidsverstoringen.

In Nederland wordt ecstasy¹ als recreatieve drug gebruikt sinds het midden van de jaren tachtig van de vorige eeuw, aanvankelijk alleen in enkele kleine subgroepen. In de jaren negentig werd het een populaire drug onder uitgaanders van de toen populaire house festivals. De toenemende populariteit ging gepaard met een toename van het aantal ecstasy-gerelateerde gezondheidsverstoringen. Door informatieverschaffing, voorlichting, gerichte preventiemaatregelen en een toenemende bewustwording van de risico's bij de gebruiker nam aan het eind van de jaren negentig en het begin van deze eeuw het aantal ecstasy gerelateerde incidenten af. [Pijlman et al., 2003] Op zeker moment daalde ook de populariteit van ecstasy; minder jongvolwassenen gebruikten deze drug.

De afgelopen jaren zien we een kentering. Het gebruik van ecstasy onder jongvolwassenen is toegenomen, gelijk met een toename van het aantal ernstige gezondheidsverstoringen. [Van Laar en van der Pol, 2015; Harmsen, 2013] De vraag rijst waarom bij een toename van het gebruik nu wel sprake is van een toename in het aantal ernstige gezondheidsverstoringen, terwijl aan het begin van deze eeuw bij een toename van het gebruik sprake was van een afname van het aantal, al dan niet fatale, incidenten. Waarschijnlijk zijn hiervoor verschillende redenen aan te voeren. Eén van die redenen is dat de ecstasymarkt heel anders is dan aan het begin van deze eeuw. Zo bevat de gemiddelde ecstasypil nu veel meer van de psychoactieve stof MDMA. Veel gebruikers denken dat de psychoactieve stof MDMA volstrekt veilig is. 'Wanneer je pure

¹ Ecstasy of XTC is de populaire benaming van de chemische stof 3,4 methyleen-dioxy-methamfetamine (afgekort: MDMA). Er is een verschil tussen de toxicologische aanduiding van ecstasy en datgene wat er in de samenleving mee wordt bedoeld. Veel ecstasy-gebruikers weten helemaal niet wat er in hun pillen of poeders zit. In de wetenschappelijke literatuur wordt met ecstasy altijd MDMA bedoeld. Hetzelfde geldt voor de standaarddefinitie die de WHO ten behoeve van de VN verdragen over psychoactieve stoffen heeft opgesteld. Gaat het in epidemiologisch of sociaal wetenschappelijk onderzoek over ecstasy, dan betreft het middelen die (ongeacht de daadwerkelijke samenstelling die bij analyse blijkt) onder die naam bij de ondervraagden bekend zijn.

MDMA gebruikt kan je niets gebeuren.’ Een gevolg van deze zienswijze is de steeds weer terugkerende discussie over het testen van ecstasypillen op de dansvloer. ‘Als je pil maar pure MDMA bevat kun je die veilig slikken.’ Maar dat is helaas niet waar. Net als dat voor iedere andere stof het geval is geldt ook voor MDMA dat een hogere dosering leidt tot meer en ernstigere bijwerkingen. [Niesink et al., 2015] Daarnaast blijkt uit de medische literatuur dat sommige mensen extra gevoelig zijn voor de ongewenste effecten van MDMA.

Aan voorlichting gaat informatievoorziening vooraf. Wil je de risico's beperken dan moet je goed weten wat die risico's dan precies zijn. In de loop der jaren zijn er veel overzichtsartikelen geschreven over de effecten, werking en risico's van ecstasy en MDMA. [B.v. Kalant, 2001; Rogers et al., 2009; Freye & Levy, 2009]

In dit overzicht beschrijven we de acute gezondheidsrisico's van MDMA op basis van literatuuronderzoek. Met het op een rij zetten van wat bekend is over gezondheidsverstoringen door ecstasy creëren we een basis waarmee we de feiten en fabels die over ecstasy de ronde doen van elkaar kunnen onderscheiden. Het laatste grote literatuuroverzicht met betrekking tot de ongewenste effecten van ecstasy tijdens recreatief gebruik dateert van 2009. [Rogers et al., 2009] Rogers en collega's voerden een 'systematic review' uit waarbij MEDLINE, EMBASE, PsycINFO en Web of Knowledge werden doorzocht op artikelen en casusbeschrijvingen van de ongewenste effecten van ecstasy. Voor het huidige rapport hebben we op een vergelijkbare wijze de literatuur doorzocht als destijds is gedaan door Rogers c.s., met dien verstande dat wij ons hier hebben beperkt tot de acute effecten. Daarbij is zoveel mogelijk gebruik gemaakt van de door Rogers c.s. geformuleerde zoekstrings. [Zie Bijlage: Geraadpleegde Literatuurbestanden] Rogers c.s. doorzochten de literatuur tot en met november 2007. Ons overzicht bestrijkt de periode november 2007 tot en met medio 2016. Voor het beschrijven van het gebruik en de effecten van ecstasy hebben we gebruik gemaakt van enkele bestaande bronnen. De literatuurverantwoording in de bijlage vermeldt welke artikelen dat zijn.

Versie 16 maart 2017

Inhoudsopgave

Samenvatting	3
Verklarende woordenlijst	5
Gebruikte afkortingen	8
1 Gebruik van ecstasy	9
1.1 De hoeveelheid MDMA in ecstasypillen	11
2 Opname, verdeling, metabolisme en uitscheiding van MDMA	15
2.1 Opname en verdeling	15
2.2 Biotransformatie	18
2.3 Eliminatie	20
2.4 Interacties	21
2.5 Effecten van het combineren van ecstasy met andere drugs	22
3 Werking van MDMA	31
4 Effecten en bijwerkingen	33
4.1 Ernstige bijwerkingen	34
4.1.1 Hyperthermie: verstoring van de warmteregulatie door MDMA	36
4.1.2 Hyponatriëmie	44
4.1.3 Het serotoninesyndroom	48
4.2 Overige toxische effecten	49
4.2.1 Cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen	50
4.2.2 Neurologische complicaties	52
4.2.3 Rhabdomyolyse	53
4.2.4 Nefrotoxiciteit	54
4.2.5 Acute leverontsteking en leverfalen	55
4.2.6 Aandoeningen aan het ademhalingssysteem	57
4.2.7 Multiorgaanfalen	58
4.2.8 Suïcide	59
4.2.9 Overige psychiatrische symptomen	59
5 Ernstige incidenten en mortaliteit door ecstasygebruik	63
5.1 Ernstige incidenten	64
5.2 Sterfte	70
Samenvatting	73

6 MDMA-plasmaconcentraties bij fatale incidenten.....	77
Discussie en conclusies	85
Referenties	89
Hoofdstuk 1.....	89
Geraadpleegde literatuurbestanden	123
Bijlage I MDMA: dosis, plasmaconcentratie en effect.	125
Bijlage II MDMA: individuele gevoeligheid.....	129
Bijlage III Vanaf welke dosering is MDMA toxisch?	133

Samenvatting

- Een hoge dosering MDMA versterkt niet de gewenste ecstasy-achtige effecten, maar verhoogt wel het risico op acuut toxische effecten, zoals hyperthermie (oververhitting) en hypertensie (hoge bloeddruk).
- Ecstasygebruikers combineren de inname van ecstasy vaak met andere middelen, zoals alcohol, cocaïne, amfetamine, 4-fluoramfetamine en GHB. De effecten van dergelijke combinaties zijn onvoorspelbaar en verhogen het risico op ernstige ecstasy gerelateerde gezondheidsverstoringen.
- Uit onderzoek blijkt dat de betrokkenheid van het CYP2D6-enzym een veel minder prominente rol speelt bij onverwachte ernstige of fatale ecstasy gerelateerde gezondheidsverstoringen dan aanvankelijk werd verondersteld.
- Hyperthermie is vermoedelijk de meest voorkomende doodsoorzaak door ecstasy.
- Het is niet bekend waarom een gematigde verhoging van de lichaamstemperatuur als gevolg van MDMA soms kan overgaan in een ernstige levensbedreigende vorm van oververhitting.
- Watervergiftiging door ecstasy komt relatief weinig voor en is met de nodige preventieve maatregelen waarschijnlijk relatief eenvoudig te voorkomen.
- In tegenstelling tot dat wat vaak wordt gedacht is de kans om aan een ecstasyintoxicatie te overlijden even groot als de kans om te overlijden door recreatief gebruik van cocaïne of amfetamine.
- De concentratie van MDMA in het bloed van mensen die zijn overleden door ecstasygebruik overlapt deels de concentratie van MDMA in het bloed van recreatieve drugsgebruikers.
- Het is met de beschikbare gegevens niet mogelijk het aantal ernstige incidenten en het aantal personen dat in Nederland jaarlijks overlijdt ten gevolge van het gebruik van ecstasy exact vaststellen.
- Plasmaconcentraties bij fatale incidenten overlappen deels met de waarden die bereikt worden met een (lage) recreatieve dosering. Hieruit volgt dat de ernst van een intoxicatie bij sommige gebruikers niet (alleen) afhankelijk is van de ingenomen hoeveelheid MDMA.
- Om te kunnen vaststellen of een ernstige intoxicatie of een sterfgeval (mede) toegeschreven kan worden aan het gebruik van ecstasy is analytisch-toxicologisch onderzoek nodig. Analytisch toxicologisch onderzoek na een

ernstige intoxicatie ten gevolge van drugsgebruik wordt in de praktijk maar zelden uitgevoerd.

- Wanneer MDMA-plasmaconcentraties beschikbaar zijn na een ernstige of fatale ecstasyintoxicatie zijn deze niet bruikbaar om verschillende onderzoeken en patiënten onderling met elkaar te vergelijken omdat de tijdsduur tussen inname en monstername verschilt of niet bekend is.
- Niet iedereen ervaart hetzelfde effect van ecstasy. De gewenste zowel als de ongewenste effecten en het optreden van complicaties lopen van persoon tot persoon uiteen. Naast omstandigheden speelt een individuele gevoeligheid daarbij vermoedelijk een rol.
- Waarom de ene persoon meer gevoelig is dan de ander is niet bekend.
- Het klinisch beeld na gebruik van ecstasy kan variëren van een mild entactogeen effect tot een levensbedreigende intoxicatie.
- De belangrijkste factoren die het risico op een ernstige intoxicatie of sterfte door ecstasygebruik verhogen zijn: gebruik van andere middelen naast ecstasy; de aanwezigheid van een reeds bestaande ziekte; de omstandigheden waaronder het gebruik plaatsvindt en een verhoogde individuele gevoeligheid.
- Als het al mogelijk is om een toxische dosis voor MDMA te berekenen, dan ligt deze onder de recreatieve dosis.
- Fatale of ernstige ecstasy geïnduceerde incidenten, bijvoorbeeld die waarbij hyperthermie een rol speelt, komen zowel voor bij mensen die voor de eerste keer ecstasy hebben gebruikt, als bij personen die voor een tweede keer of vaker ecstasy hebben gebruikt.

Verklarende woordenlijst

Aneurysma: plaatselijke verwijding (verzwakking) van een bloedvat of het hart.

Ataxie: coördinatiestoornis van de spieren.

Bruxisme: onvrijwillig over elkaar schuren van tanden en kiezen, vnl. tijdens de slaap, dit kan leiden tot afgesleten, afbrekende of loszittende gebitselementen.

Cholestatisch: gepaard gaand met ophoping van gal.

Diffuse intravasale stollingen (DIS): activatie van de bloedstolling in de vaten (intravasculair). Hierbij zet trombine fibrinogeen om tot fibrine waardoor fibrine draden vormt in de bloedvaten (microtrombi). Tijdens DIS is er een versnelde vorming en afbraak van fibrine.

Farmacodynamiek: onderzoeksgebied dat zich toelegt op de effecten van een geneesmiddel of drug in het lichaam. (Hoe werkt de stof?).

Farmacovigilantie: systeem van geneesmiddelenbewaking om bijwerkingen van geneesmiddelen en problemen gerelateerd aan geneesmiddelen op te sporen, te beoordelen, te begrijpen en te voorkomen nadat deze al op de markt zijn gebracht.

Farmacokinetiek: onderzoeksgebied dat zich bezighoudt met de wijze waarop een geneesmiddel of drug in het lichaam wordt omgezet; dit proces bestaat uit het vrijkomen van de stof op de plaats van toediening, de absorptie, de distributie, het metabolisme en de eliminatie.

Hepatitis: ontsteking van levercellen.

Hyperreflexie; verhoogde gevoeligheid van de reflexen.

Hypoxie: te laag zuurstofgehalte van het bloed.

Idiosyncratisch: kwalitatief abnormale sterke reactie op geneesmiddel of voedsel, in het algemeen berustend op een erfelijk bepaalde enzymdeficiëntie zonder dat sprake is van een immunologische reactie. Het woord is afkomstig van het Grieks en kan worden vertaald als een eigenaardigheid, een typische eigenschap van een persoon. Idiosyncratische reacties zijn zeer gevaarlijk en soms dodelijk. Ze kunnen al worden opgeroepen door lage doseringen. Ze doen zich slechts bij een beperkt aantal personen voor. Zowel de uitingen van een idiosyncrasie als die van een allergie zou men overgevoelighedsreacties kunnen noemen. Een idiosyncratische reactie kan echter al bij het eerste gebruik optreden, allergische reacties ontstaan meestal bij herhaald gebruik van een geneesmiddel. Idiosyncratische reacties op geneesmiddelen zijn zeldzaam. Immers, als in de praktijk een medicament deze bijwerking zou veroorzaken, is er reden om de handelsvergunning in te trekken.

Leverfibrose: toename van de hoeveelheid bindweefsel in de lever door verdikking en toename van reeds bestaande vezels en septumvorming.

Mediastinum: het midden in de thorax, boven het middenrif, tussen de longen gelegen complex van weefsels en orgaanstructuren (luchtwegen, grote vaten, lymfeklieren, ductus thoracicus, thymus en schildklier).

Morbiditeit: de verhouding van het aantal lijdende aan een bepaalde ziekte tot de gehele bevolking, meestal uitgedrukt per 100.000 inwoners en per jaar.

Mydriasis: pupilverwijding door sfincterrelaxatie of -paralyse en/of dilatorprikkeling; treedt fysiologisch op, of kan medicamenteus geïnduceerd zijn door sympathicomimetische of parasymphaticolytische oogdruppels.

Myoglobinerie: uitscheiding van myoglobine in de urine ten gevolge van de afbraak van spierweefsel.

Multiorgaanfalen (MOF): vrijwel gelijktijdige uitval van een aantal levensbelangrijke organen: nieren, bijnieren, lever, longen, alveesklier en hart; treedt op als complicatie bij patiënten met een toxische shock of bij een aantal ernstige verwondingen.

Myoclonus: plotseling optredende spiercontracties verspreid in het lichaam, meestal bij helder bewustzijn; komt voor bij bepaalde vormen van epilepsie en bij metabole ontregeling (metabole encefalopathie).

Necrose: plaatselijke dood van weefsel of van afzonderlijke cellen.

Nystagmus: siddering van het oog, meestal gekenmerkt door een zich ritmisch herhalende snelle rukkende beweging van de oogbol en een wat langzamer terugkeer tot de uitgangsstand.

Osmolaliteit: de concentratie van een oplossing, uitgedrukt in het aantal osmolen per kg oplosmiddel (niet oplossing!); hierbij hebben dus temperatuur en volume van de oplossing geen invloed.

Paresthesieën: stoornis van de sensibiliteit waarbij de patiënt jeuk en kriebelingen waarneemt alsof er mieren over de huid lopen en al dan niet met uitwendige prikkeling; soms wordt door de patiënt zelf totaal verlies van gevoelsvermogen verondersteld, dat objectief niet blijkt te bestaan; soms gaat de paresthesie gepaard met pijngewaarwordingen (paraesthesia dolorosa).

Plasma: bloedvloeistof waarin bloedlichaampjes, stollingsfactoren en hormonen zijn opgelost.

Pneumomediastinum: abnormale aanwezigheid van lucht of gas in het gebied boven het middenrif (mediastinum) buiten de longen en bronchiën.

Pneumothorax: abnormale aanwezigheid van lucht (gas) in de pleuraholte.

Polymorf: in verschillende vormen voorkomend.

Poor metabolizer: vooral bij middelen waarbij het cytochroom P450-enzymstelsel een rol speelt, zoals MDMA, antidepressiva, antipsychotica en bètablokkers bestaan bij de mens grote verschillen in afbraaksnelheid. Deze verschillen zijn genetisch bepaald. Snelle metaboliseerders, in het Engels 'extensive metabolizers', breken een stof snel af en hebben vaak een hogere dosis nodig voor hetzelfde effect. Langzame metaboliseerders, in het Engels 'poor metabolizers', breken een stof maar langzaam af en hebben vaak een lagere dosering nodig en hebben ook eerder kans op bijwerkingen.

Rabdomolyse: afbraak van skeletspierweefsel.

Rigiditeit: pathologische stijfheid.

Serum: vloeistof die overblijft van bloed nadat dit gestold is, het is dus plasma zonder de stollingsfactoren en andere eiwitten.

Spierkramp: onwillekeurige en pijnlijke contractie van een spier of spiergroep door neurogene of myogene aandoening.

Sympathicomimeticum: stof die dezelfde uitwerking op een effector heeft als prikkeling van de sympathicus.

Sympathomimetisch: adrenerg, adrenergisch, met een werking zoals die van epinefrine (adrenaline).

Sympathomimetisch of stimulerend toedroem: toedroem veroorzaakt door sympathicomimetische stoffen of stimulerende drugs zoals ecstasy, amfetamine en cocaïne.

Tachypnoe: versnelde ademhaling.

Tremor: ritmisch alternerend aanspannen van elkaar antagonerende spieren.

Trismus: pijnlijke contractie van de kauwspieren ('kaakklem').

Toxidroom: een toxisch syndroom, een combinatie van klachten en symptomen die een indicatie vormen voor een vergiftiging met een toxische stof uit een specifieke groep. Voor de stoffen binnen een bepaalde groep geldt binnen de spoedeisende geneeskunde vaak ongeveer dezelfde behandeling.

Verbruikskoagulopathie: verminderde stolling van het bloed door het verbruik van stollingsfactoren ergens anders in het lichaam.

Wolff-parkinson-whitesyndroom: tachycardie op basis van een extra elektrische verbinding (bundel van Kent) tussen boezems en kamers.

Gebruikte afkortingen

5-HT: 5-hydroxytryptamine (=serotonine)
ADH: antidiuretisch hormoon (=vasopressine)
ADP: adenosinedifosfaat
ALT: alanine transaminase
AUC: area under the curve (oppervlak onder de curve)
CBS: Centraal Bureau voor de Statistiek
CK: creatine kinase
C_{max}: maximale concentratie van een stof in het bloed
COMT: catechol-O-methyltransferase
CYP: cytochroom P450 enzymesysteem
CYP2D6: één van de enzymen van het cytochroom P450 enzymesysteem
CZS: centraal zenuwstelsel
DHA: dihydroxyamfetamine
DHMA: 3,4-dihydroxymethamfetamine
DIMS: Drugs Informatie en Monitoring Systeem
DIS: diffuse intravasale stolling
DRAMES: Deces en Relation avec l'Abus de Medicaments et Substances
EM: extensive metabolizer snelle metaboliseerder
GABA: gamma amino boterzuur
GHB: gammahydroxyboterzuur
HHA: dihydroxyamfetamine (=DHA)
HHMA: 3,4-dihydroxymethamphetamine (=DHMA)
HMA: hydroxymethoxyamfetamine
HMMA: hydroxy-methoxymethamfetamine
MAO: monoamineoxidase
mCPP: meta-chloor-piperazine
MDA: 3,4-methyleendioxyamfetamine
MDI: Monitor Drugsincidenten
MOF: multiorgaanfalen
np-SAD: National Programme on Substance Abuse Deaths
ONS: Office for National Statistics
PM: poor metabolizer langzame metaboliseerder
RIVM: Rijk Instituut voor Volksgezondheid en Milieu
SEH: spoedeisende eerste hulp
SERT: serotoninetransporteur
SSRI: serotonine heropnameremmer
TCA: tricyclische antidepressiva
T_{max}: tijdstip waarop de maximale concentratie van een stof in het bloed wordt bereikt

1 Gebruik van ecstasy

Ecstasy, of XTC, is de populaire naam voor 3,4-methyleendioxymethamfetamine (MDMA). Van oorsprong wordt MDMA, het psychoactieve bestanddeel in ecstasy, grofweg in drie verschillende situaties gebruikt: (onderzoek naar) psychotherapeutisch gebruik, thuisgebruik of gebruik in een kleine vriendenkring, en gebruik tijdens grootschalige dance-evenementen. Het gebruikspatroon in de verschillende situaties verschilt sterk van elkaar. De grootste groep gebruikers vormt de groep van bezoekers van dance-events. Sinds het eind van de jaren tachtig van de vorige eeuw zijn dancefestivals sterk verbonden met het gebruik van ecstasy [Kalant, 2000; ter Bogt et al., 2012], en ecstasy wordt dan ook wel 'de brandstof van de partycultuur' genoemd. [Vervaeke, 2008] Met de toename van het aantal grootschalige (dance-)festivals en party's in het afgelopen decennium is gelijktijdig sprake van een toename van het gebruik van ecstasy.

Uit de Amsterdamse monitor Antenne blijkt dat eind jaren negentig het gebruik van ecstasy onder het uitgaanspubliek historisch hoog was: in 1997 had 40% van de clubbezoekers de afgelopen maand ecstasy gebruikt. In 2003 en 2008 was dit percentage gedaald naar 20%. Bij de meting van Antenne in 2013 was het percentage ecstasygebruikers dat in de maand voorafgaand aan het onderzoek had gebruikt gestegen naar 40% onder clubbers en naar bijna 70% onder bezoekers van raves² [Wouters et al., 2014] Ook ander onderzoek laat zien dat het gebruik van ecstasy in bepaalde groepen uitgaanders frequent voorkomt. Het recente (laatste jaar) gebruik van ecstasy onder frequente party- en clubbezoekers in 'Het Grote Uitgaansonderzoek' lag in 2013 rond de 60%. [Goossens et al., 2014] De hoeveelheid ecstasy die men tijdens het uitgaan volgens het onderzoek nam, was tot 2008 redelijk constant, de meeste gebruikers namen één of twee pillen, gemiddeld 1,6 pillen³. In 2013 was dit licht gedaald naar gemiddeld 1,3 pillen. Maar in 2008 was de gemiddelde hoeveelheid MDMA in Amsterdam per ecstasypil 87 mg en die hoeveelheid was in 2013 gestegen naar gemiddeld 148 mg per pil⁴. Dat betekent dat de gebruiker met de 1,3 pillen in 2013 gemiddeld 192 mg MDMA innam, terwijl de 1,6 pillen in 2008 overeenkwamen met gemiddeld 134 mg MDMA. [Wouters et al., 2014] De ecstasygebruiker werd daardoor in 2013 aan een veel hogere dosis MDMA blootgesteld dan de gebruikers van 5 jaar eerder.

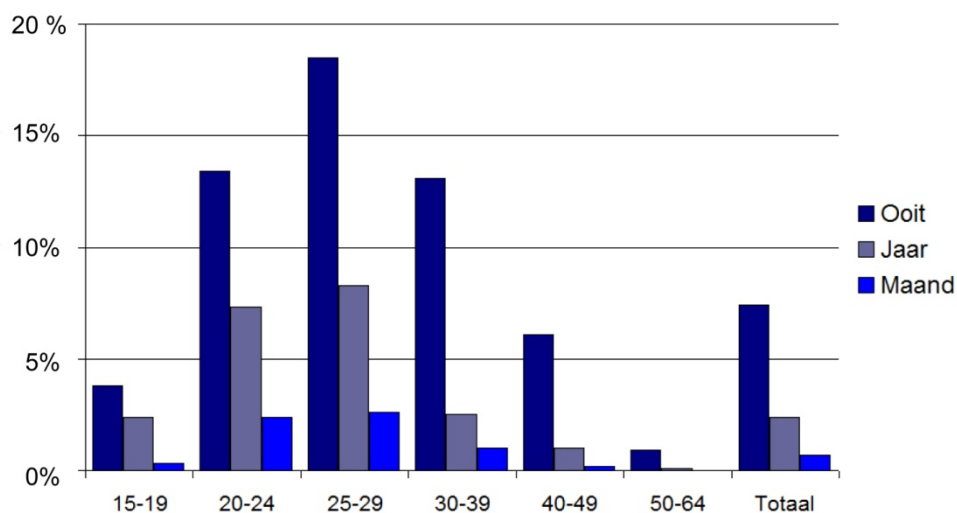
² Raves zijn "door verschillende organisaties en (vrienden)groepen georganiseerde (quasi-)illegale feesten op alternatieve locaties" (Nabben et al., 2014).

³ Gebruikers noemen de tabletten die MDMA bevatten een pil, het is juister om van tabletten te spreken. In deze tekst worden beide termen door elkaar gebruikt.

⁴ Bron DIMS-data Jellinek Amsterdam.

Het merendeel (58%) van deze recente gebruikers neemt ecstasy niet meer dan een paar keer per jaar; slechts 14% gebruikt ecstasy een paar keer per maand of vaker. Op uitgaansdagen nemen zij gemiddeld 1,9 ecstasypillen. Een minderheid (18%) neemt 3 of meer pillen per uitgaansdag.

Op basis van de Gezondheidsenquête/ Leefstijlmonitor 2014 onder bijna zesduizend Nederlanders heeft in 2014 naar schatting een kwart miljoen Nederlanders tussen 15-64 jaar (2,5%) het afgelopen jaar (recent gebruik) ecstasy gebruikt, 80.000 (0,7%) Nederlanders deden dat in de maand voorafgaand aan het onderzoek (actueel gebruik)(Figuur 1). Het drugsgebruik in Nederland was voor het laatst gemeten in 2009 [Van Rooij et al., 2011], toen was het recent gebruik 1,4% en het actueel gebruik 0,4%. Door verschillen in onderzoeksmethoden, het onderzoek in 2009 was anders van opzet dan het onderzoek in 2014, is niet met zekerheid vast te stellen hoe groot de feitelijke toename is. Maar het beeld dat uit de verschillende onderzoeken naar voren komt is dat in Nederland de afgelopen jaren sprake is van een toename van het ecstasygebruik.



Figuur 1 Ooitgebruik, recent (laatste jaar) en actueel (laatste maand) gebruik van ecstasy per leeftijdsgroep in Nederland in 2014 volgens Gezondheidsenquête/ Leefstijlmonitor 2014.

[Bron: van der Pol & van Laar, 2015, Tweede druk]

Evenals uit het Groot Uitgaansonderzoek naar voren kwam, bleek uit een in 2014 afgenomen enquête onder ecstasygebruikers die een testservice van het DIMS bezochten, dat het merendeel (64%) een paar keer per jaar ecstasy gebruikt, een kleinere groep (15%) een paar keer per maand en 1,3% zegt wekelijks of dagelijks ecstasy te gebruiken. 16% van de bezoekers van het testcentrum zegt in de afgelopen maand ecstasy te hebben gebruikt. Op een gewone uitgaansavond gebruiken de

bezoekers van de testservices tussen de 1 en 2 pillen; men schat zelf dat dat neerkomt op tussen de 120 en 200 milligram MDMA. [Bron: Poelmans et al., 2015]

Er wordt nog steeds wetenschappelijk onderzoek gedaan naar mogelijk medische toepassingen voor MDMA, met name in de psychiatrie. [Doblin, 2002; Doblin et al., 2014; Sessa & Nutt, 2015; Amoroso, 2016] Op beperkte schaal zijn onderzoeken uitgevoerd waarbij gezonde vrijwilligers onder gecontroleerde omstandigheden een bekende hoeveelheid MDMA kregen toegediend. [Kirkpatrick et al., 2014] Deze onderzoeken geven in beperkte mate inzicht in de werking en in de effecten van MDMA in de mens, maar door de kleinschaligheid van de betreffende klinische onderzoeken is het onmogelijk om bijwerkingen en toxiciteit goed te kunnen vaststellen. [Niesink e.a., 2015]

1.1 De hoeveelheid MDMA in ecstasypillen

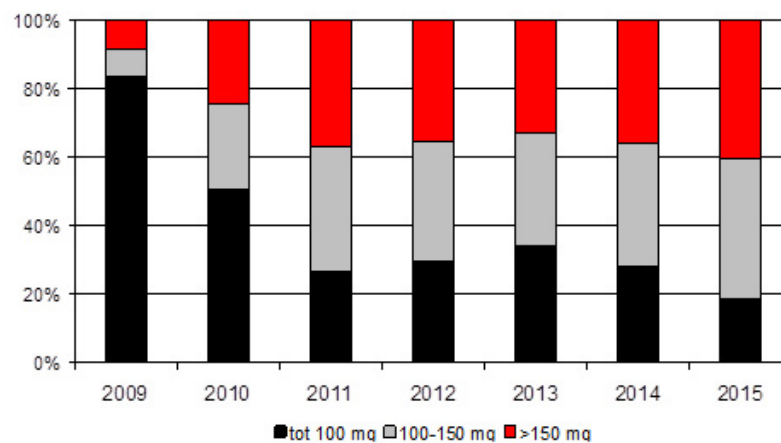
Het gehalte aan MDMA in ecstasypillen kan per pil sterk variëren en is ook in de tijd gezien sterk aan veranderingen onderhevig (Figuur 2).

- In 2008 en in de eerste helft van 2009 was het gehalte aan MDMA (de werkzame stof in ecstasy) in ecstasypillen lager dan in voorafgaande jaren. In die periode bevatten veel ecstasypillen soms helemaal geen psychoactief bestanddeel; in de meeste gevallen werd een andere farmacologisch actieve stof aan de pillen toegevoegd zoals mefedron of mCPP, waardoor de effecten vaak moeilijk voorspelbaar waren. [Brunt & Niesink, 2011; Niesink e.a., 2015]
- De laatste jaren is de gemiddelde dosering MDMA in ecstasypillen echter ongekend hoog. [Jaarbericht DIMS, 2016] Momenteel bevat meer dan veertig procent van de bij het Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS) ingeleverde ecstasypillen een dosering van meer dan 150 mg MDMA (Figuur 2). Daarbij komen uitschieters voor van pillen die meer dan 300 mg MDMA bevatten. In 2009 bevatte slechts 8 % van de pillen een hoeveelheid van meer dan 150 mg MDMA.
- Daarnaast moeten we ons realiseren dat de hoeveelheid MDMA in ecstasypillen die in Nederland via het DIMS worden getest wordt uitgedrukt in mg MDMA-base per pil. Wanneer het MDMA-zout als uitgangspunt wordt genomen dan is de hoeveelheid gemiddeld nog eens 19% hoger.

Ecstasy wordt meestal geslikt als pil. Sommige gebruikers nemen in één keer een hele pil, anderen breken de pil eerst in 'halfjes' of 'kwartjes'.

- Een andere, steeds vaker voorkomende manier waarop gebruikers ecstasy innemen is als poeder of als kristal. In het geval van poeder of kristallen nemen gebruikers kleine 'likjes' of 'pinkjes'. [Wesselink & Bezemer, 2015]

- De reden dat ecstasy steeds vaker in de vorm van poeders of kristallen wordt gebruikt, met name in de VS, is dat gebruikers meer zuivere MDMA willen, omdat in veel landen in de afgelopen jaren vaak pillen op de markt kwamen waarin heel andere stoffen zaten dan MDMA. Sinds enkele jaren worden daarom vrij zuivere MDMA-poeders of MDMA-kristallen verkocht, al dan niet in capsules, onder de naam 'Molly'. Soms bestaat ten onrechte het idee dat deze vrij zuivere vorm van ecstasy niet schadelijk zou zijn. [Kahn et al., 2012]
- MDMA-poeder kan ook in een vloeitje worden gestopt, een zogenaamd MDMA-bommetje, en dan met een glas water worden ingeslikt. [Daveluy et al., 2015; Daveluy et al., 2015b] Weer anderen doen het poeder in een drankje en nemen het zo in.



Figuur 2 Verdeling van de hoeveelheid MDMA in ecstasypillen (2009 – 2015).

[Bron, DIMS 2016]

In de literatuur worden verschillende waarden gehanteerd voor een gemiddelde recreatieve dosis. [Meyer 2013 3mg/kg; Topp et al., 1999; Green et al., 2009]

- De gemiddelde recreatieve dosering wordt enerzijds bepaald door de hoeveelheid pillen die op een avond of tijdens een event wordt geslikt en anderzijds aan de hand van de gemiddelde dosering per pil; doorgaans worden doseringen van 50 – 150 mg per persoon beschouwd als een recreatieve dosis.
- Tijdens het uitgaan nemen gebruikers een halve tot meerdere pillen per avond of per gelegenheid. [Wouters et al., 2014; Goossens et al., 2014; Van der Poel et al., 2010] Indien dit als uitgangspunt wordt genomen, dan bedraagt de recreatieve dosis bij gebruikers 0,5-4 mg/kg, verspreid over vele uren, maar er zijn ook forse uitschieters naar boven (tot 10 mg/kg).

Wanneer de positieve subjectieve effecten van ecstasy (Zie § 4) worden gerelateerd aan de dosis MDMA per tablet, dan lijken deze op te treden tot zo'n 100 mg, daarna beginnen

de bijwerkingen te overheersen. [Dumont & Verkes, 2006; Brunt et al., 2012] In geval van doseringen boven de 180 mg lijken de positieve effecten geheel overschaduwd te worden door de bijwerkingen. Dit lijkt in tegenspraak met het feit dat er momenteel veel pillen op de markt zijn met doseringen van meer dan 180 mg MDMA. Mogelijk dat gebruikers van hoge doseringen een zekere mate van tolerantie hebben opgebouwd en daarom op zoek gaan naar pillen met hogere doses en dat bij hen bij dergelijke doseringen de positieve effecten (nog) overheersen. [Meyer, 2013]

Samenvatting

Uit diverse onderzoeken blijkt dat ecstasy de belangrijkste drug is in het uitgaanscircuit, vooral in de dance-scene.

- Volgens de Gezondheidsenquête/Leefstijlmonitor van het CBS i.s.m. RIVM en Trimbos-instituut uit 2014 hebben 260.000 Nederlanders in het voorgaande jaar ecstasy gebruikt (2,4% van de bevolking tussen 15 en 64 jaar). Deze groep bestaat vooral (220.000 personen) uit jongvolwassenen (15-34 jaar) en het gebruik is het hoogst in de leeftijdscategorie 25-29 jaar (8,3% in het afgelopen jaar).
- Het percentage ecstasypillen met een hoge dosering MDMA (de werkzame stof in ecstasy) nam in 2015 verder toe. Ruim 50% van de pillen had in 2015 een dosering MDMA >140 mg.
- Hoog gedoseerde pillen versterken meestal niet de gewenste effecten, maar verhogen wel het risico op acuut toxische effecten, zoals hyperthermie (oververhitting) en hypertensie (hoge bloeddruk).

2 Opname, verdeling, metabolisme en uitscheiding van MDMA

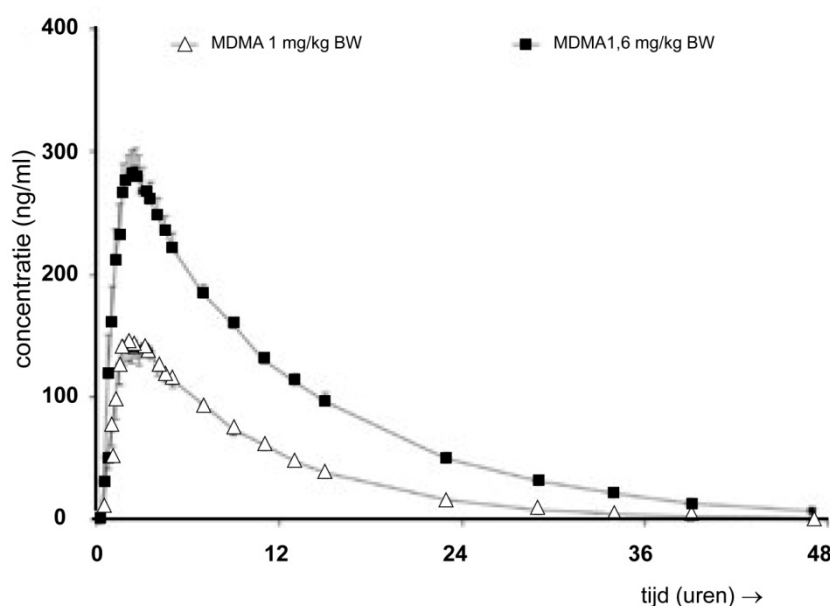
2.1 Opname en verdeling

MDMA is een zwakke base met een laag moleculair gewicht van 193,25 g/mol⁵. De opname vindt voornamelijk plaats in de dunne darm en is afhankelijk van de maaglediging en de pH. Bij inname van één enkele dosering tussen de 50 en 150 mg vindt het maximale effect 60-90 minuten na de inname plaats. [Carvalho et al., 2012]

- De precieze biologische beschikbaarheid van MDMA bij de mens, dat is het percentage van de ingeslikte hoeveelheid die daadwerkelijk in het bloed terechtkomt, is onbekend. Dit komt omdat er bij de mens geen onderzoeken zijn gedaan waarbij MDMA intraveneus is toegediend.
- Een deel verlaat via de ontlasting direct weer het lichaam zonder ooit in het bloed terechtgekomen te zijn, een andere deel komt weliswaar in het bloed terecht, maar wordt al direct in de lever afgebroken, dit is het zogeheten 'first pass metabolism'.
- MDMA diffundeert gemakkelijk door celmembranen en lipidelagen, na opname verdeelt MDMA zich over bijna alle organen in het lichaam.
- Uit post-mortem onderzoek is gebleken dat MDMA zich niet evenredig over alle organen in het lichaam verdeelt. [Elliott, 2005] In sommige organen worden veel hogere concentraties aangetroffen dan in andere en over het algemeen kan gesteld worden dat de centraal gelegen organen (b.v. het hart) hogere concentraties MDMA bevatten dan de perifeer gelegen delen zoals de vena femoralis (dij-ader).
- Stoffen die in het bloed circuleren binden zich voor het transport vaak aan plasmaeiwitten. MDMA heeft een zwakke affiniteit voor het plasma-eiwit albumine. Uit extrapolatie van dierexperimentele gegevens leidt men af dat de binding van MDMA aan plasma-eiwitten bij de mens laag is (ongeveer 20%). [de la Torre et al., 2004] Bij therapeutische doseringen (1 tot 1,5 mg/kg) is het verdelingsvolume van MDMA ongeveer 6 l/kg lichaamsgewicht [Fallon et al., 1999]

⁵ Het molecuulgewicht van de zoutvorm (MDMA-HCl) is 229.70 g/mol.

In een aantal klinische studies is onderzocht hoe de maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) en de oppervlakte onder de curve (AUC) van MDMA afhangen van de dosering. De la Torre en collega's vonden een maximale concentratie in het bloed van 105 nanogram per milliliter (ng/ml) bij orale inname van 50 mg en van 236 ng/ml bij inname van 125 mg MDMA. [De La Torre et al., 2000] Figuur 3 geeft de gemiddelde MDMA-plasmaconcentratiecurves in 8 vrijwilligers voor een lage (1 mg per kg lichaamsgewicht) en een hoge (1,6 mg per kg lichaamsgewicht) dosering. [Kolbrich et al., 2008] Tabel 1 geeft een overzicht van studies waarin onder laboratoriumcondities de maximale plasmaconcentraties en de tijd waarop deze worden bereikt ($t_{\max}$) van verschillende doseringen MDMA in vrijwilligers is weergegeven.



Figuur 3 Plasmaconcentratie na toediening van 1 en 1,6 mg MDMA per kg lichaamsgewicht in 8 vrijwilligers.

[Bron: Kolbrich et al., 2008]

Des te hoger de $C_{\max}$, des te groter de kans op bijwerkingen. De oppervlakte-onder-de-curve (AUC) is een maat voor de totale hoeveelheid MDMA die is opgenomen.

- Bij doseringen onder de 100 mg wordt de $C_{\max}$ binnen twee uur bereikt, bij doseringen tussen de 100 en 150 mg wordt deze 2,0 – 2,5 uur na toediening bereikt. [de la Torre et al, 2000; Tabel 1]
- De $C_{\max}$ en de AUC gedurende 24 uur zijn dosisafhankelijk, maar ten opzichte van een dosering van 50 mg is de verhoging voor een dosering van 150 mg niet evenredig. De maximale plasmaconcentratie bij hogere doseringen is groter dan je op basis van de concentraties bij lagere doseringen zou verwachten. Dit komt omdat de afbraak van MDMA niet lineair verloopt. Er is mogelijk sprake van metabole verzadiging, waarbij de afbraak van MDMA bij hogere concentraties per

hoeveelheid meer tijd kost dan de afbraak van eenzelfde hoeveelheid bij lagere concentraties. Een tweede verklaring is dat MDMA in staat zou zijn om zijn eigen metabolisme tegen te gaan door remming van het CYP2D6-enzym. [Capela et al., 2009; Yang et al., 2006; de la Torre et al., 2004]

dosering	n	MDMA (ng/ml) *		MDA		ref
		C _{max}	t _{max} (h)	C _{max}	t _{max} (h)	
50 mg	1	105,6	2			Verebey et al., (1988)
50 mg	2	19,8 - 82,8	2 - 3	5,1 (n=1)	6 (n=1)	de la Torre et al., (2000)
75 mg	8	130,9 ± 38,6	1,8 ± 0,4	7,8 ± 2,5	5 ± 2,6	de la Torre et al., (2000) en Mas et al., (1999)
75 mg	12	178 ± 52	2,0 - 4,0			Samyn et al., (2002)
100 mg	2	189,9 - 209,7	2-3	14,2 - 22,4	4 - 6	de la Torre et al., (2000)
100 mg	8	181,4 ± 31,3	1,5			Navarro et al., (2001)
100 mg	8	222,5 ± 26,1	2,3 ± 1,1			de la Torre et al., (2004)
100 mg	4	181,6 ± 24,5	1,9 ± 0,2			Segura et al., (2001)
125 mg	8	236,4 ± 58	2,4 ± 1	13,7 ± 1,6	7,1 ± 2,8	de la Torre et al., (2000) en Mas et al., (1999)
150 mg	2	441,9 - 486,9	1,5 - 2	31,4 - 34,2	4-10	de la Torre et al., (2000)
1,0 mg/kg	17	162,9 ± 39,8	2,4 ± 0,6			Fowler et al., (2008) en Kolbrich et al., (2008)
1,0 mg/kg	8	161,4 ± 11,5		8,4		Kolbrich et al., (2008)
1,5 mg/kg	2	331	2	15	6,3	Helmlin et al., (1996)
1,6 mg/kg	9	254,7 ± 60,4	2,4 ± 0,6			Mueller et al., (2009)
1,6 mg/kg	17	291,8 ± 76,5	2,4 ± 0,7			Fowler et al., (2008) en Kolbrich et al., (2008)
1,6 mg/kg	8	305,7 ± 16,9		13,8		Kolbrich et al., (2008)

* 100 ng/ml = 0,1 mg/l; - = range; gem ± s.d.

Tabel 1 Overzicht van de C_{max} - en t_{max} - waarden zoals gevonden in laboratoriumonderzoeken na orale toediening van MDMA aan vrijwilligers.

Onderzoekers die bloedmonsters afnamen bij recreatieve ecstasygebruikers tijdens een festival vonden een gemiddelde plasma MDMA concentratie van gemiddeld 0,31 ± 0,21 mg/l (n = 27). De variatie in de gemeten MDMA-concentraties was groot. [Irvine et al., 2006]

- Bij vijf van de onderzochte bezoekers werden concentraties aangetroffen van meer dan 750 ng/ml., een concentratie die klinisch als een toxische concentratie wordt beschouwd. [Baselt, 2002; Odell & Drummer, 2001]
- In een door dezelfde onderzoeksgroep uitgevoerde vervolgstudie onder 49 festivalbezoekers werden 5 uur na inname MDMA plasmaconcentraties gevonden van gemiddeld 150 ng/ml bij festivalgangers die 0,5 tot 1 ecstasypil hadden ingenomen, 400 ng/ml bij festivalgangers die tussen de 1 en 3 pillen hadden ingenomen en gemiddeld 460 ng/ml bij degenen die zelf rapporteerden 3 tot 5 pillen te hebben geslikt.[Morefield et al., 2011] In dit onderzoek werd ieder uur bloed afgenomen en gemeten. De maximale plasmaconcentratie was in de groep

die zei niet meer dan 1 pil te hebben ingenomen na ongeveer 2 uur bereikt. In beide andere groepen was de maximale concentratie na 5 uur nog niet bereikt.

- Op basis van analyse van beschikbare ecstasypillen die door de proefpersonen waren aangeleverd werd berekend dat de meeste proefpersonen tijdens de onderzoeksperiode meer dan 100 mg MDMA hadden ingenomen, de maximale dosering die iemand had ingenomen was 280 mg. Er was een positieve correlatie tussen het aantal pillen dat iemand had ingenomen en de bereikte plasmaconcentratie.

<i>dosering</i>	<i>n</i>	<i>tijd na inname (uur)</i>	<i>MDMA concentratie (ng/ml)</i>	<i>ref</i>
0,5 - 1 pillen	16	5	160	Morefield et al., (2011)
1,5 - 2,5 pillen	16	5	400	Morefield et al., (2011)
3,0 - 5,0 pillen	17	5	460	Morefield et al., (2011)
1 - 7 (2,5±1,4) pillen	27	12	310 ± 0,21	Irvine et al., (2006)

Tabel 2 MDMA plasmaconcentraties in ecstasygebruikers tijdens een dance-event.

Het kort na elkaar innemen van relatief lage doseringen ecstasy komt regelmatig voor. [Rodsiri et al., 2011; Hammersley et al., 1999; Parrott 2005; Topp et al., 1999; Winstock et al., 2001] Volgens gebruikers zouden door deze manier van gebruik de subjectieve effecten vergroot worden en zouden de effecten ook langer aanhouden. [Parrott 2005]

- Op hypothetische gronden en op basis van laboratoriumonderzoek zou je dat niet verwachten. De aanwezige voorraad serotonine in de zenuwcellen in de hersenen is beperkt en het duurt enkele dagen voordat deze voorraad weer is aangevuld. Het nemen van hogere doseringen, of van meerdere doses op een avond, zou daardoor al snel tot uitputting van de serotoninevoorraad leiden. [Zie voor de werking van MDMA Hoofdstuk 3).

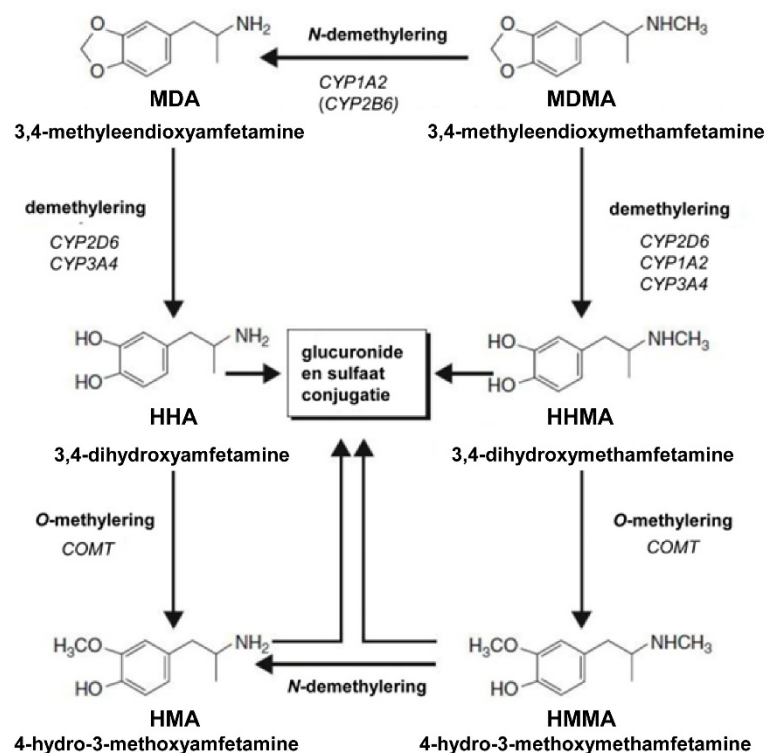
2.2 Biotransformatie

De afbraak van MDMA vindt voor het grootste deel plaats in de lever. Figuur 4 laat de twee belangrijkste routes in de metabole afbraak van MDMA zien.

- De belangrijkste route is via O-demethylering van MDMA tot 3,4-dihydroxy-methamfetamine (DHMA of HHMA) en een erop volgende O-methylering door catechol-O-methyltransferase (COMT) tot 4-hydroxy-3-methoxymethamfetamine (HMMA) en/of conjugatie met een glucuronide of sulfaat.
- Een minder belangrijke route verloopt via N-dealkylering tot 3,4-methyleendioxy-amfetamine (MDA). Deze route volgt daarna een vergelijkbaar proces als de

eerstgenoemde route via O-demethylering tot 3,4-dihydroxyamfetamine (HHA) en O-methylering tot 4-hydroxy-3-methoxyamfetamine (HMA).

- De metaboliet 3,4-methyleendioxy-amfetamine (MDA) is zelf ook psychoactief.
- Een klein deel van de metabolieten ondergaat verdere N-dealkylering, deaminering en oxidatie tot benzoëzuurderivaten gevolgd door conjugatie met glycine. Alle inactieve metabolieten (HMMA, DHMA, HHA, HMA, en benzoëzuur-producten) worden geconjugeerd met glucuronide, sulfaat, of glycine en daarna via de urine uitgescheiden. [Kraemer & Maurer, 2002]



Figuur 4 Vereenvoudigd schema van de belangrijkste afbraakroutes van MDMA in het lichaam.

Bron: Aangepast naar [de la Torre et al., 2000].

De belangrijkste CYP450 iso-enzymen die betrokken zijn bij de demethyleringsroute zijn CYP2D6, CYP1A2 en CYP2B6. [Kreth et al., 2000] Bij de tweede, minder belangrijke, biotransformatieroute via N-desalkylering tot MDA zijn voornamelijk de CYP1A2 en CYP2B6 iso-enzymen betrokken. *In vitro* is gebleken dat via deze route veel minder MDMA kan worden omgezet dan via demethylering en de bijdrage aan de totale biotransformatie is relatief klein.

Ongeveer 5-10% van de mensen van het Europese ras is langzaam metaboliseerder ('poor metabolizer'; PM), bij hen is de activiteit van het CYP2D6-iso-enzym significant

lager of afwezig. Toch lijken deze mensen niet echt gevoeliger te zijn voor de effecten van MDMA⁶.

- Waarschijnlijk komt dit omdat de route via CYP2D6 een lage capaciteit heeft en vanwege een sterke remming van het CYP2D6-enzym door MDMA bij herhaalde toediening. Hierdoor worden de snelle metaboliseerders ('extensive metabolizers'; EM) als het ware vanzelf 'poor-metabolizers' van het CYP2D6 enzym. [Farré et al., 2004] Het CYP2D6 iso-enzym heeft een hoge affiniteit maar een lage capaciteit voor MDMA.
- In de mens wordt de meeste MDMA gemetaboliseerd door andere iso-enzymen met een hogere capaciteit (bijvoorbeeld het CYP1A2, CYP3A4). [Segura et al., 2005] Het gevolg hiervan is dat bij hogere doseringen het metabolisme van MDMA bij 'poor-metabolizers' overeenkomt met dat van die van het 'normale fenotype'. [de la Torre et al., 2005]
- In een onderzoek naar het effect van 'poor metabolizing' op de biotransformatie van MDMA werd de MDMA-plasmaconcentratie van een 'poor CYP2D6 metabolizer' vergeleken met dat van enkele 'extensive metabolizers'. De maximale plasmaconcentratie van de 'poor-metabolizer' was weliswaar enigszins hoger dan dat van de 'extensive metabolizers' na een dosering van 100 mg MDMA, maar na een tweede dosering die 24 uur later werd gegeven was er geen verschil in de maximale plasmaconcentratie tussen de 'poor-metabolizer' en de 'extensive metabolizers'. [de la Torre et al., 2005]
- Post-mortem onderzoek naar ecstasygeïnduceerde fatale incidenten laat geen verband zien tussen variaties in het CYP2D6 genotype en een fatale afloop. [Gilhooly & Daly, 2002]
- Extrapolatie van dierexperimentele gegevens naar de mens wordt bemoeilijkt door de grote verschillen in metabolisme tussen verschillende diersoorten. Zo is MDA de belangrijkste metaboliet in de rat terwijl dat in de mens het DHMA is. [de la Torre et al., 2004]

In Bijlage I wordt nader ingegaan op de achtergrond van de dosis-effect-relatie van MDMA.

2.3 Eliminatie

Tussen de 10 en 20% van MDMA wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden, dit is afhankelijk van de ingenomen hoeveelheid en van de pH-waarde van de urine. [de la Torre et al., 2004]

⁶ In Bijlage II wordt nader ingegaan op de individuele gevoeligheid voor MDMA.

- De halfwaardetijd, dat is de tijd die nodig is om de helft van de hoeveelheid MDMA uit het bloed te verwijderen, is bij doseringen tussen 50 en 150 mg ongeveer 8 uur; sommige onderzoekers vinden een langere halfwaardetijd. [Kalant, 2001]
- De belangrijkste metabolieten die na inname van MDMA in de urine worden aangetroffen, meer dan 50% van de totale hoeveelheid, zijn conjugaten van HMMA. Conjugaten van MDA en HMA vormen minder dan 5% van de totale eliminatie van MDMA. [de la Torre et al., 2004; Schwaninger et al., 2011]

Tabel 3 MDMA en -metabolieten uitgescheiden in de urine na orale toediening van MDMA in een dosering van 1 of 1,6 mg/kg lichaamsgewicht in 10 vrijwilligers weergegeven als (mediaan) percentage van de oorspronkelijke dosis.

dosering	MDMA	MDA	DHMA	DHMA -3-sulfaat	DHMA -4-sulfaat	HMMA	HMMA -sulfaat	HMMA -glucuronide	totaal
1 mg/kg	8,1	0,6	0,2	8,7	1,9	0,5	13,3	5,2	40,4
1,6 mg/kg	11,2	1,2	0,2	7,5	1,7	0,7	9,7	4,1	37,2

[Bron: Schwaninger et al., 2011]

- In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bepaalden Schwaninger en collega's de excretieproducten van MDMA in de urine van 10 vrijwilligers tot 7 dagen na orale inname van 1 of 1,6 mg/kg MDMA. [Schwaninger et al., 2011] Bij de dosering van 1 mg/kg waren de C_{max} waarden van de excretieproducten in de urine, in aflopende concentratie: HMMA-sulfaat > DHMA-3-sulfaat > MDMA > HMMA-glucuronide. Na de dosering van 1,6 mg/kg was de volgorde: MDMA > HMMA-sulfaat > DHMA-3-sulfaat > HMMA-glucuronide.
- In de periode tot 5 dagen na toediening van MDMA werd tussen de 24 en 50% van de toegediende MDMA in de vorm van onveranderd MDMA of metabolieten in de urine teruggevonden (Tabel 3). De concentraties van de metabolieten HHA en HMA droegen voor minder dan 0,1% bij aan de excretie van de toegediende MDMA.

2.4 Interacties

In theorie zijn er veel interacties met het metabolisme en de eliminatie van MDMA mogelijk. In de praktijk lijken klinisch relevante interacties echter beperkt tot enkele stoffen.

- Op basis van het metabolisme zou je verwachten dat remming van CYP450 iso-enzymen en met name dat van het CYP2D6-iso-enzym zou leiden tot hoge MDMA-plasmaconcentraties. Onderzoek onder vrijwilligers die voorafgaand aan een dosis MDMA CYP2D6-remmers kregen toegediend liet zien dat er een verhoging van de plasmaconcentratie van MDMA van 20-30% optrad. Ondanks deze toename van

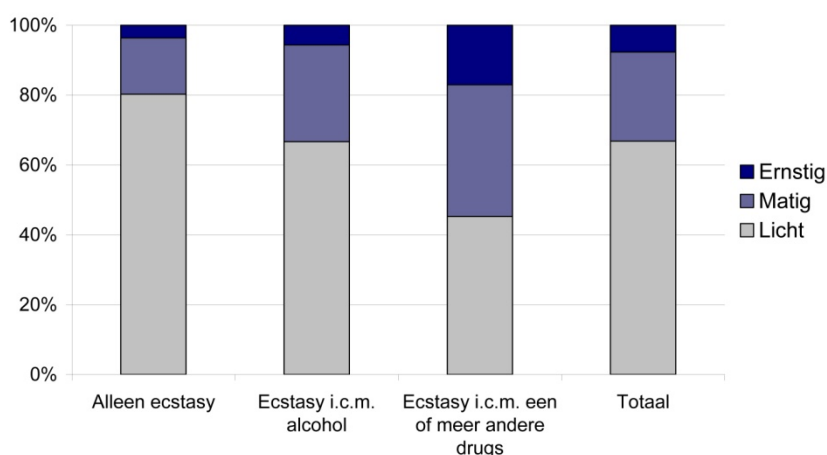
de plasmaconcentratie was geen sprake van een toename van de fysiologische en psychologische effecten maar eerder een vermindering. [Farré et al., 2007]

- Andere interacties die het werkingsmechanisme van MDMA zouden kunnen beïnvloeden zijn combinaties met serotonineheropnameremmers (SSRI's). In de praktijk lijken deze interacties echter mee te vallen. [Sillins et al., 2007]
- Dat geldt niet voor het combineren van MDMA met stoffen die de afbraak van serotonine of de afbraak van dopamine en noradrenaline tegengaan (remmers van het enzym monoamineoxidase; MAO-remmers⁷). [Sillins et al., 1987; Vuori et al., 2003; Pilgrim et al., 2011; Pilgrim et al., 2012] Door deze MAO-remmers worden de neurotransmitters niet afgebroken waardoor op sommige plaatsen in het lichaam gevaarlijk hoge concentraties kunnen ontstaan, met alle gevolgen van dien.
- Ook ayahuasca, een natuurlijk, hallucinerend tripmiddel uit Zuid-Amerika, bevat MAO-remmers.
- Dopamine en noradrenaline worden behalve door MAO, ook afgebroken door catechol-O-methyltransferase (COMT); serotonine wordt alleen afgebroken door MAO.
- De combinatie van MDMA met zeer sterke remmers van meerdere CYP450 isoenzymen (CYP2D6, CYP2B6, CYP3A4, CYP1A2 en CYP2C9), zoals ritonavir, een AIDS-remmer, laten een sterke verhoging van MDMA-plasmaconcentraties zien, wat kan leiden tot het serotoninesyndroom of andere soms fatale effecten. [Henry & Hill, 1998; Papaseit et al., 2012]

2.5 Effecten van het combineren van ecstasy met andere drugs

Sinds 2009 verzamelt de Monitor Drugsincidenten (MDI) informatie over acute gezondheidsincidenten na drugsgebruik. De gegevens worden aangeleverd door spoedeisende hulpafdelingen van ziekenhuizen, ambulancediensten en politieartsen in acht peilstationsregio's in Nederland en door EHBO-posten op grootschalige evenementen door het hele land. [Wijers et al., 2016]

⁷ MAO-remmers zijn medicijnen die helpen tegen een depressieve stemming. Een MAO-remmer remt de werking van het enzym monoamineoxidase. Dit enzym speelt een rol bij de afbraak van neurotransmitters. Een te grote afbraak van neurotransmitters kan stemmingsstoornissen veroorzaken.



Figuur 5 Ernst van ecstasygerelateerde gezondheidsverstoringen zoals die in de periode 2009 – 2015 door de monitor drugs gerelateerde incidenten werd geregistreerd.

[Bron: Wijers et al., 2016]

Van 2009 – 2015 werden 8311 ecstasygerelateerde incidenten geregistreerd waarvan bekend is of er ook een andere stof of alcohol was gebruikt. In 42% van de gevallen zou sprake zijn van alleen ecstasygebruik, in 34% van de gevallen zou sprake zijn van ecstasy in combinatie met alcohol en in de overige 24% van de gevallen zou naast ecstasy sprake zijn van inname van nog een of meerdere andere drugs; in de meeste gevallen ging het daarbij om een combinatie met GHB, amfetamine en/of cocaïne. In Figuur 5 is te zien dat bij de ecstasygeïnduceerde gezondheidsverstoringen waarbij sprake was van een combinatie met een of meer andere drugs de ernst van de verstoring meestal ernstiger was dan wanneer alleen ecstasy werd gebruikt.

Er zijn twee belangrijke redenen waarom gebruikers ecstasy combineren met andere middelen: ter versterking van het (positieve) effect van het middel, of om de negatieve (na-)effecten te verkleinen. Vanwege het grote aantal mogelijke uitkomsten zijn de effecten van combinatiegebruik niet voorspelbaar⁸.

Gedurende de verschillende kinetische fases (opname, verdeling, eliminatie) kan sprake zijn van interacties tussen MDMA en alcohol en/of andere drugs. Het resultaat van zo'n interactie is dat de hoeveelheid MDMA op de plaats van werking toe- of afneemt. In hoeverre dit ook klinisch relevant is is moeilijk te voorspellen en is afhankelijk van een groot aantal factoren. Zo kan het gebruik simultaan zijn waarbij ecstasy en alcohol of de andere drug(s) tegelijkertijd worden ingenomen, of ecstasy en de andere drug worden na elkaar ingenomen. Voor het effect is daarnaast niet alleen de hoeveelheid ecstasy die is ingenomen van belang, maar ook de hoeveelheid van de andere drug (of alcohol) die werd ingenomen. Bij niet simultaan gebruik is ook de duur van de periode tussen de

⁸ De farmacologie van drug-interacties is zo gecompliceerd dat we daar hier slechts in zeer beperkte mate op in kunnen gaan. Voor meer informatie verwijzen we naar algemene handboeken over farmacologie of toxicologie.

inname van MDMA en alcohol (of de andere drug), of tussen alcohol of de andere drug en MDMA, belangrijk. In theorie kan de werking van een bepaalde drug de werking van ecstasy opheffen, versterken of geen invloed hebben. In de praktijk hebben niet alle interacties dezelfde uitwerking op alle effecten van ecstasy. In de literatuur is over de interacties van ecstasy met andere drugs of geneesmiddelen opmerkelijk weinig geschreven. Op grond van algemene farmacologische principes kan iets over mogelijke interacties worden gezegd. Hier gaan we alleen in op enkele in de praktijk veel voorkomende combinaties: ecstasy en alcohol, ecstasy en GHB, ecstasy en cannabis en ecstasy en andere stimulerende middelen (amfetamine, cocaïne en methylenfenidaat).

Ecstasy en alcohol.

Alcohol veroorzaakt diverse effecten die afhankelijk zijn van de dosering. Het meest bekend zijn een verminderd geheugen en verstoorde beweging (wankel lopen, onduidelijk praten). De dempende (sederende) effecten kunnen het functioneren drastisch beperken en in extreme gevallen ernstige bijwerkingen veroorzaken zoals depressie van de ademhaling. Omdat alcoholgebruik zeer wijdverbreid is komen ernstige bijwerkingen vaak voor. Naast de sedatieve effecten heeft alcohol een gering effect op het cardiovasculair systeem, het veroorzaakt vaatverwijding en verhoogt de hartslag. De vaatverwijding in de huid kan leiden tot een daling van de lichaamstemperatuur en kan onder ongunstige omstandigheden leiden tot onderkoeling. [Pohorecky and Brick 1988] De kinetiek van alcohol verschilt van persoon tot persoon. Gemiddeld leidt het consumeren van twee tot drie alcoholische dranken tot een bloed concentratie van 0,6 promille (0,6 µg/l).

Onder recreatieve omstandigheden wordt ecstasy veruit het meest gecombineerd met alcohol. Uit onderzoek blijkt dat alcohol de effecten van MDMA zowel via farmacokinetische (opname, verdeling, omzetting en uitscheiding) als via farmacodynamische (werking) interacties kan beïnvloeden. De mate waarin deze interacties optreden zijn grotendeels afhankelijk van de concentratie alcohol in het bloed. Men vermoedt dat individuele factoren (eerder drugsgebruik) en omgeving (bijvoorbeeld de omgevingstemperatuur op het moment van MDMA-gebruik) invloed hebben op de interactie.

Alcohol veroorzaakt een lichte stijging van de plasmaconcentratie van MDMA, terwijl de plasmacocentratie van alcohol door MDMA juist iets wordt verlaagd.

- Onderzoek bij 9 gezonde vrijwilligers liet zien dat alcohol (0,8 g/kg) de maximale plasmaconcentratie van MDMA (100 mg) met 13% verhoogde zonder dat dit invloed had op de AUC van MDMA. Toediening van MDMA resulteerde in een

vermindering van de maximale plasmaconcentratie van alcohol met 9% en een vermindering van de AUC van 15%. [Hernandez-Lopez et al., 2002]

Dumont en collega's (2008) onderzochten het effect van het combineren van alcohol en MDMA in vrijwilligers.

- Onder invloed van alcohol ervaart een proefpersoon een verminderde alertheid; toediening van MDMA heft dit subjectieve gevoel deels op, maar toedienen van MDMA aan proefpersonen die onder invloed zijn van alcohol heeft geen invloed op objectieve metingen van de psychomotorische snelheid.
- Gelijktijdig gebruik van MDMA en alcohol verergert de geheugen- en psychomotorische prestaties niet [Dumont et al., 2008].
- De bloed-alcohol-concentratie in de experimenten van Dumont et al., 2008 was 56 mg/dl tijdens de test en de concentratie MDMA in het bloed was 196 mg/dl 90 minuten na inname.

Kuyper en collega's onderzochten de effecten van MDMA, alleen en in combinatie met alcohol, op impulsiviteit en risicogedrag.

- Proefpersonen kregen een eenmalige dosering van 0, 75 of 100 mg MDMA al dan niet gecombineerd met een eenmalige dosis alcohol toegediend. De dosering alcohol was zodanig dat tijdens de metingen een piek bloed-alcohol-concentratie werd bereikt van gemiddeld 0,06 g/dl (~60 mg/dl). 1,5 en 2 uur na inname van de MDMA werd een aantal neuropsychologische testen uitgevoerd. MDMA veroorzaakte een verbetering en alcohol een verslechtering van de impulscontrole; ook verhoogde alcohol het risicogedrag. De gedragsmaten voor impulsiviteit vertoonden geen interactie van MDMA en alcohol. De auteurs concluderen dat de stimulerende effecten van MDMA niet voldoende waren om de door alcohol-geïnduceerde verslechtering van impulscontrole en risicogedrag teniet te doen.

In tegenstelling tot zowel Dumont als Kuyper en collega's zagen Hernandez-Lopez et al., (2002) wel een verlenging van de euforie en andere positieve subjectieve effecten bij een combinatie van MDMA en alcohol ten opzichte van een van beide stoffen alleen.

Opvallend is dat in dit onderzoek de bloed-alcohol-concentratie (100 mg/dl) aanzienlijk hoger was dan in het onderzoek van Dumont of Kuyper. De conclusie is dat eerst een bepaalde drempelwaarde voor de bloed-alcohol-concentratie bereikt moet zijn om een significant interactie-effect te bereiken.

Ecstasy en cannabis

Het merendeel van de ecstasygebruikers gebruikt ook cannabis. Uit registraties van drugs-gerelateerde incidenten blijkt dat dat ook vaak gelijktijdig gebeurt. [Wijers et al., 2016] De gedrags- en neurobiologische effecten van zowel ecstasy (MDMA) als van cannabis zijn uitgebreid bestudeerd en beschreven (b.v. Green et al., 2003; Cole et al., 2003 en Iversen, 2003; Howlett et al., 2004). Dit staat in schril contrast met onderzoek naar de effecten van het combineren van beide drugs. Er is relatief weinig onderzoek gedaan naar de effecten van de combinatie van ecstasy en cannabis in de mens en de onderzoeken die gedaan zijn lijken elkaar op sommige punten tegen te spreken. [Schulz, 2011] Wanneer beide drugs direct na elkaar worden toegediend lijken de effecten elkaar in sommige opzichten tegen te werken. [Parrott et al., 2007]

- Dumont en collega's onderzochten de cognitieve en lichamelijke effecten van de combinatie van MDMA met cannabis in gezonde proefpersonen. [Dumont et al., 2009; Dumont et al., 2011] De onderzoekers vonden dat het gebruik van alleen cannabis leidt tot een verminderd cognitief functioneren; de combinatie van ecstasy met cannabis leidt niet tot een versterking (of vermindering) van de psychomotorische effecten, maar wel tot een versterking van de gewenste effecten van ecstasy. De auteurs veronderstellen dat dit mogelijk een verklaring is voor de grote populariteit van het combineren van ecstasy met cannabis.
- Het combineren van ecstasy met cannabis heeft wel effect op lichamelijke functies, zoals een toename van de frequentie van de hartslag. Deze toename is van een dusdanige omvang dat dit in kwetsbare personen gevaarlijk kan zijn, zeker op het moment van ingespannen lichamelijk activiteit, zoals tijdens dansen. [Dumont et al., 2011]
- Eerdere studies suggereerden dat gebruik van cannabis de negatieve effecten van ecstasy op het verbale geheugen zou tegengaan. [Schilt, 2009]

Ecstasy en GHB

Het gebruik van ecstasy in combinatie met GHB komt veel voor, waarschijnlijk omdat GHB de onplezierige of dysfore effecten van MDMA verzwakt. In tegenstelling tot het combineren met andere middelen combineren ecstasygebruikers hun gebruik met GHB niet alleen op basis van de beschikbaarheid van beide drugs maar veel meer op basis van een weloverwogen beslissing. [Uys en Niesink, 2005] De combinatie ecstasy/GHB leidt in de praktijk veel vaker tot serieuze gezondheidsverstoringen waarbij medische hulp, zoals bijvoorbeeld ziekenhuisopname, noodzakelijk is dan bij het gebruik van GHB of ecstasy alleen. [Wijers et al., 2016; Kim et al., 2007] Toch is er nog steeds opvallend weinig farmacologisch/toxicologisch onderzoek gedaan naar de combinatie van ecstasy en GHB.

- GHB heeft waarschijnlijk geen effect op de toxicokinetiek (opname, verdeling, afbraak en uitscheiding) van MDMA. [Vijay & Morris, 2014]

- In lage doseringen verlaagt GHB de dopamine-afgifte in het striatum. [Hechler et al., 1991; Hechler et al., 1993] Amfetamine-achtige stoffen, waaronder ecstasy, verhogen juist de dopamine-afgifte in dit deel van de hersenen. Bij de mens veroorzaakt een verhoogde afgifte van dopamine in het striatum ongecontroleerde motoriek, kaakklem, tandenknarsen (bruxisme) en motorische onrust. Deze ongewenste effecten van ecstasy zouden door GHB worden onderdrukt. Ook de verlenging van het entactogene effect van ecstasy door GHB zou mogelijk veroorzaakt worden doordat GHB de door ecstasy verhoogde dopamine-afgifte, die de effecten op het serotonerge systeem als het ware maskeren, tegengaat. [Uys en Niesink, 2005]

Ecstasy, amfetamine en cocaïne

De stimulerende werking van de drugs ecstasy, amfetamine en cocaïne berust op het vergroten van de beschikbaarheid van de neurotransmitters dopamine en noradrenaline in de hersenen. De afbraak van deze neurotransmitters vindt plaats door het enzym monoamineoxidase (MAO). Het combineren van stimulerende drugs zal bijna altijd leiden tot een globaal (nog sterker) stimulerend effect. Dit stimulerend effect is additief of synergistisch. Dat geldt niet alleen voor de beoogde effecten, maar ook voor de ongewenste effecten zoals de effecten op het cardiovasculaire systeem (tachycardie, bloeddruk). Dat maakt het combineren van ecstasy met andere stimulerende middelen extra belastend voor hart en bloedvaten. Bij gelijktijdig gebruik van ecstasy en amfetamine vermindert het entactogene effecten van ecstasy. De kater die volgt op het gecombineerd gebruik van beide middelen is groter dan van beide middelen afzonderlijk. [Parrott, 2006]

- In vitro is aangetoond dat cocaïne (een krachtige remmer van het cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6) de CYP2D6 gemedieerde demethylering van ecstasy remt. [Ramamoorthy et al., 2002] Het is daarom te verwachten dat gelijktijdig gebruik van cocaïne en MDMA zorgt voor een toename van de MDMA-plasmaspiegel, het is echter niet bekend of combineren van cocaïne en MDMA klinisch daadwerkelijk van betekenis is.

Ecstasy en methylfenidaat

Methylfenidaat (Ritalin®, Concerta®) wordt voorgeschreven voor het behandelen van ADHD, maar de stof wordt steeds vaker oneigenlijk gebruikt als 'cognition enhancer' en als recreatieve drug. [McCabe et al., 2004; van den Ende et al., 2010] Gebruikers van ecstasy blijken ook relatief vaak methylfenidaat te gebruiken. [Wilkins et al., 2011]

- Methylfenidaat wordt niet afgebroken door enzymen van het CYP-450-systeem maar door het enzym carboxylesterase. [Sun et al., 2004] Omdat MDMA

voornamelijk door enzymen van het CYP-systeem wordt omgezet is er daarom op farmacokinetisch niveau geen interactie tussen beide stoffen te verwachten.

Ecstasy stimuleert de afgifte van monoaminen (serotonine, dopamine en noradrenaline) en die afgifte wordt geremd door monoamine transporter remmers. [Verrico et al, 2007; Rothman et al, 2010; Hysek et al, 2012] Remming van de 5-HT transporter (SERT) [Liechti et al, 2000; Farré et al, 2007] of van de noradrenaline transporter [Hysek et al, 2011] verzwakt bij gezonde proefpersonen de farmacodynamische respons op MDMA. Het is niet bekend of de dopaminetransporter (DAT) ook bijdraagt aan de effecten van MDMA bij de mens. [Hysek et al., 2014]

- Methylenfenidaat remt de dopamine- en noradrenalinetransporters (DAT en NET) [Han en Gu, 2006], waardoor de extracellulaire concentratie van dopamine en noradrenaline in de hersenen toeneemt. [Schmeichel et al., Berridge, 2013] Omdat methylenfenidaat en MDMA beide werken via de DA- en NE-transporter is bij het combineren van beide middelen een farmacodynamische interactie te verwachten.
- Hysek en collega's onderzochten of het combineren van beide drugs in een klinische setting invloed had op de effecten. Zij vonden dat de combinatie van methylenfenidaat (60 mg) en MDMA (125 mg) niet leidt tot een toename van de psychoactieve effecten in vergelijking met de effecten van ieder van deze stoffen afzonderlijk. Wel vergroot het combinatiegebruik volgens deze onderzoekers de kans op cardiovasculaire bijwerkingen. [Hysek et al., 2014]

Samenvatting

Ecstasy wordt meestal oraal opgenomen in de vorm van MDMA-bevattende tabletten ('ecstasypillen'). De effecten beginnen tussen de 20 en 60 minuten na inname. De plasmapijkconcentratie wordt na 2-3 uur bereikt. De effecten houden, afhankelijk van de ingenomen dosis, meestal 4-6 uur aan.

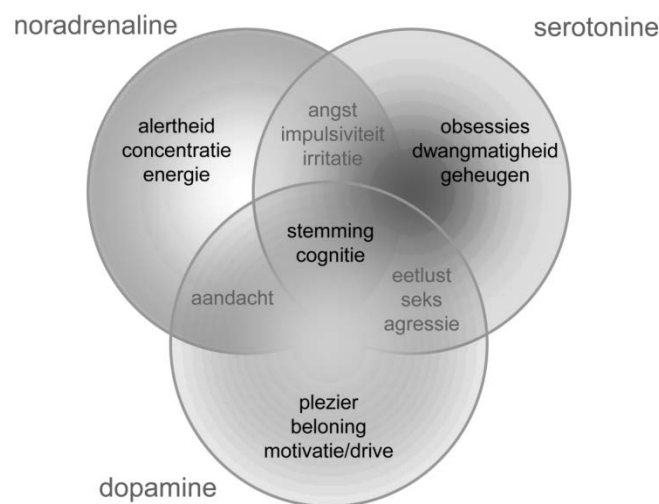
- MDMA wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door verschillende cytochroom P450-enzymen. De belangrijkste metabolieten zijn dihydroxymethamfetamine (via CYP2D6) en methyleendioxyamfetamine (MDA) (via CYP1A2). Het distributievolume van MDMA is groot (~ 6 l/kg).
- MDMA en haar metabolieten worden via de nieren uitgescheiden, een deel wordt onveranderd in de urine teruggevonden. De eliminatie geschiedt, weer afhankelijk van de dosis, grotendeels binnen 24 uur.
- Omdat het enzym CYP2D6 een belangrijke rol speelt bij de omzetting van MDMA in het lichaam werd aanvankelijk gedacht dat de ecstasygerelateerde ernstige intoxicaties mogelijk verband hielden met genetische variaties van dit enzym

waardoor deze patiënten een hogere MDMA-plasmaconcentratie zouden opbouwen.

- Genetisch onderzoek onder patiënten met ernstige ecstasygerelateerde intoxicaties laten echter zien dat dit niet waarschijnlijk is. Zie hiervoor ook Bijlage II MDMA: individuele gevoeligheid.
- Veel ecstasygebruikers combineren de inname van ecstasy vaak met andere middelen (alcohol) of andere drugs (amfetamine, cocaïne, 4-fluoramfetamine, GHB). De effecten van dergelijke combinaties zijn moeilijk vooraf voorspelbaar.

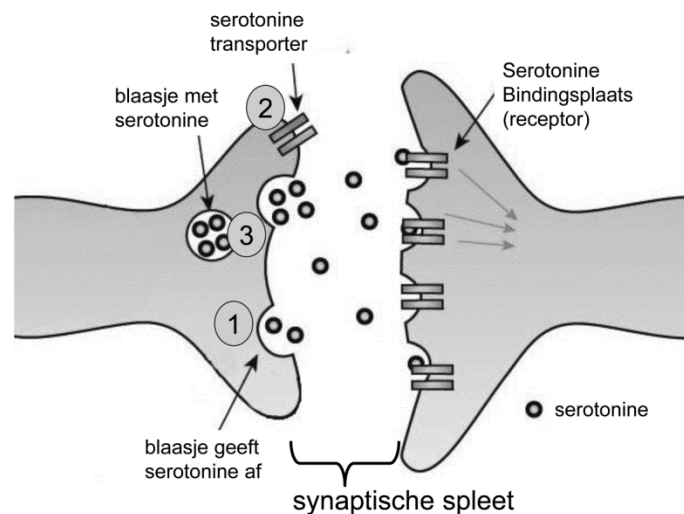
3 Werking van MDMA

Veel van onze kennis over de farmacologie (werking in het lichaam) van MDMA is afkomstig uit onderzoek bij ratten en apen. De belangrijkste werking van MDMA is een stimulering van de serotonerge zenuwcellen in de hersenen; daarnaast heeft MDMA invloed op de neurotransmitters dopamine en noradrenaline (Figuur 6).



Figuur 6 Gedragseffecten van de neurotransmitters noradrenaline, dopamine en serotonine.

- MDMA heeft, in beperkte mate, invloed op andere neurotransmitters, zoals gamma-aminoboterzuur (GABA) en endogene opiaten. Via het effect op de neurotransmitters beïnvloedt MDMA ook de afgifte van verschillende hormonen, zoals het antidiuretisch hormoon (ADH) en het hormoon oxytocine. Het entactogene effect van MDMA wordt toegeschreven aan de werking van serotonine [Tancer & Johanson, 2001], maar er zijn aanwijzingen dat ook het hormoon oxytocine een rol speelt. [Dumont et al., 2009]
- MDMA is een indirecte agonist van de serotoninereceptor en het voorkomt dat serotonine terug opgenomen wordt uit de synaptische spleet, het gaat zelf nauwelijks binding aan met de receptor, maar het leidt in de hersenen tot een grote hoeveelheid serotonine in de synaptische spleet. Het vrijgekomen serotonine bindt zich aan serotonerge receptoren (Figuur 7) en zorgt daardoor voor een farmacologisch effect. [Green et al., 2003; De la Torre et al., 2000; Gudelsky en Yamamoto, 2003]



Figuur 7 Vereenvoudigd schema van de werking van MDMA op het serotonerge systeem.

MDMA stimuleert de afgifte van serotonine naar de synaptische spleet (1). Onder normale omstandigheden wordt de serotonine weer terug opgenomen in de zenuwcel waar het is aangemaakt; de serotonine kan dan opnieuw gebruikt worden. Maar MDMA bindt zich ook aan het eiwit dat ervoor zorgt dat serotonine uit de synaptische spleet weer wordt opgenomen in de zenuwcel, het serotonine transport eiwit (SERT). Door de binding van MDMA aan dit eiwit verandert het van vorm waardoor de richting waarin serotonine zich verplaatst, van de synaptische spleet terug in de zenuwcel, wordt omgedraaid (2). Hierdoor blijft serotonine langer beschikbaar voor de receptoren op de volgende zenuwcel. Een derde effect van MDMA is dat het in de zenuwcel de serotonine 'bevrijdt' uit de synaptische blaasjes waardoor het gemakkelijker naar de synaptische spleet wordt getransporteerd (3). Drie mechanismen dus die ervoor zorgen dat serotonine zich vanuit de zenuwcel naar de synaptische spleet verplaatst. Maar in de synaptische spleet kan serotonine ook gemakkelijk worden afgebroken. Na enige tijd is de voorraad serotonine dan ook verbruikt. [bron, Niesink e.a., 2015]

Bij het effect van MDMA op de dopaminerge en noradrenerge systemen spelen twee mechanismen een rol: ten eerste wordt de prikkeloverdracht versterkt door het stimuleren van de afscheiding van deze neurotransmitters en ten tweede gebeurt dit door het blokkeren van de heropname van dopamine en noradrenaline.

- De effecten die door stimulering van het noradrenerge systeem worden veroorzaakt, worden samengevat onder de noemer sympathicomimetische werking. Stoffen die deze effecten veroorzaken noemt men sympathicomimetica. MDMA veroorzaakt net als amfetamine deze effecten, maar werkt als sympathicomimeticum zwakker dan amfetamine. Het sympathicomimetische effect van MDMA kenmerkt zich door een (matig) versnelde hartslag, verwijding van de pupillen en een lichte temperatuurverhoging. Ook neemt men vaak een lichte trilling, enige (spier)stijfheid en tandenknarsen waar.
- Het stimulerende effect van MDMA is mede het gevolg van de verhoogde dopamine-activiteit.
- De entactogene werking van MDMA staat los van de werking op het dopaminerge en het noradrenerge systeem.

4 Effecten en bijwerkingen

De acute effecten van MDMA kunnen worden onderverdeeld in gewenste en ongewenste effecten. Ook kan onderscheid gemaakt worden op grond van psychische (bijv. euforie / dysforie) en fysiologische effecten, en in de mate van ernst.

De effecten die ecstasygebruikers willen ervaren, zijn over het algemeen consistent en voorspelbaar. Psychische effecten treden zo'n 30-60 minuten na inname op, bereiken een plateau dat 4-6 uur aanhoudt en eindigt met een 'comedown' die enkele uren, maar soms ook enkele dagen, duurt. De 'comedown' bestaat vaak uit minder plezierige effecten zoals vermoeidheid en een depressieve gemoedstoestand. Gebruikers zelf melden de volgende 'positieve' effecten [TheDea.org, 2003; The Vaults of Erowid, 2009; DanceSafe, 2009; Wesselink & Bezemer, 2015]:

- euforie, gevoel van verliefdheid;
- verminderde vijandigheid en gevoel van veiligheid;
- toename van gevoel van intimiteit met anderen;
- toename van gevoelens van empathie;
- gemakkelijker kunnen bespreken van allerlei onderwerpen;
- gevoel van innerlijke rust en zelfaanvaarding;
- gevoelens van opmerkzaamheid en mentale helderheid;
- intense beleving van muziek;
- alert en een energiek gevoel;
- zin om anderen aan te raken.

Onder invloed van MDMA zouden gebruikers, in tegenstelling tot gebruikers van alcohol, amfetamine en cocaïne, minder agressief zijn, het contact met de werkelijkheid behouden en zich beter kunnen concentreren. [Ramaekers et al., 2006] Iversen (2008) suggereert dat de verminderde agressie door MDMA te wijten is aan het serotonerge effect. [Iversen, 2008] In enkele onderzoeken is gevonden dat personen die onder invloed zijn van MDMA minder goed in staat zijn agressieve of vijandige gezichtsuitdrukkingen bij anderen te herkennen. [Bedi et al., 2010; Hoshi et al., 2004] Overigens zijn er signalen van met name EHBO-personeel dat agitatie en agressie bij ecstasy-intoxicaties steeds vaker voorkomt. Het is niet bekend of dit samenhangt met een hogere dosering of met het combineren van ecstasy met andere middelen (alcohol/4-fluoramfetamine?).

De minder ernstige bijwerkingen die kunnen voorkomen onder invloed van MDMA zijn:

- verminderde eetlust;
- korte termijn geheugenverlies.

Bijwerkingen van voorbijgaande aard die door gebruikers worden gerapporteerd zijn:

- het niet kunnen plassen (urineretentie);
- abnormale pupilverwijding (mydriasis);
- meer energie;
- verhoging van hartslag en bloeddruk;
- verhoging van de lichaamstemperatuur;
- kaakklem (trismus);
- tandenknarsen (bruxisme);
- onvrijwillig beweging van de kaakspieren;
- snel, ongecontroleerd heen en weer bewegen van de ogen (nystagmus).

Zelf-gerapporteerde bijwerkingen die langer aanhouden:

- periode van rusteloosheid (uren), soms in combinatie met een gevoel van euforie;
- vermoeidheid;
- periode van algemene malaise, normaliter verdwijnt deze binnen een paar dagen.

Davison en Parrott (1998) rapporteerden ooit een incidentie van 'bad trips' na ecstasygebruik van zo'n 25%. [Davison & Parrott, 1998] Sporadisch worden paniekaanvallen gemeld onder invloed van ecstasy. [Whitaker-Azmitia & Aronson, 1989; Semiz et al., 2005; Potash et al., 2009] In 'Het Grote Uitgaansonderzoek' van 2013 meldt 28% van de respondenten wel een last gehad te hebben van angst/paniekaanval na ecstasygebruik, ook een black-out/geheugenverlies na ecstasygebruik werd vaak genoemd (26%). [Goossens et al., 2014] In de literatuur wordt ook het optreden van hallucinaties beschreven, maar ook dit lijkt maar sporadisch op te treden. [Creighton et al, 1991; Davison & Parrott, 1998; Potash et al., 2009]

4.1 Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking is een reactie die schadelijk en ongewenst is en die optreedt bij gebruik van een normale 'therapeutische' dosering van een middel. Een ernstige bijwerking is een bijwerking die levensbedreigend is, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, of hospitalisatie verlengt of met zich meebrengt. Het systematisch opsporen van ongewenste bijwerkingen wordt farmacovigilantie genoemd. Voor geneesmiddelen bestaan er verschillende systemen: het verzamelen van spontane meldingen, gericht epidemiologisch onderzoek en experimenteel onderzoek bij dier en mens (Zie Figuur 8).

Voor illegale drugs zoals ecstasy bestaat er begrijpelijkerwijze geen farmacovigilantiesysteem. Sinds ecstasy als recreatieve drug is ingeburgerd zijn er verschillende, soms zeldzame, bijwerkingen aan het licht gekomen. Dit komt omdat de drug op relatief grote schaal wordt gebruikt. Er is voor MDMA op kleine schaal onderzoek gedaan naar de klinische en toxische effecten [Kirkpatrick et al., 2014], maar een volledig toxicologische evaluatie heeft bij MDMA nooit plaatsgevonden. De ernstige bijwerkingen die MDMA teweeg kan brengen zijn allemaal in de praktijk naar voren gekomen. Inmiddels weten we dat MDMA acuut toxisch kan zijn. Gezondheidswerkers die in de praktijk met de toxische effecten van MDMA worden geconfronteerd maken zich zorgen over de recente toename van de ongewenste, en soms dodelijke, effecten van ecstasy. [Harmsen, 2014]



Figuur 8 In Nederland worden bijwerkingen van geneesmiddelen geregistreerd door het Bijwerkingencentrum Lareb. De kerntaak van het Lareb is het signaleren van risico's van het gebruik van geneesmiddelen en vaccins en het verspreiden van kennis hierover. Het Lareb ontvangt hiervoor subsidie van het ministerie van VWS.

De acute ernstige effecten van ecstasy zijn typerend voor een sympathomimetisch of stimulerend toxidroom⁹. Het stimulerend toxidroom kenmerkt zich door tachycardie, hypertensie, hyperventilatie, hypertonie, diaforese, mydriasis, hyperthermie, agressie, agitatie, ernstige hallucinaties en ernstige psychose. Er zijn wel kenmerken aan de hand waarvan een ecstasy-intoxicatie zich onderscheidt van die van een amfetamine- of cocaïne-intoxicatie. Naast de algemene symptomen kunnen sommige symptomen meer op de voorgrond treden.

Vaak worden de door MDMA-veroorzaakte symptomen veroorzaakt door een combinatie van omgevingsfactoren en de farmacologische eigenschappen van MDMA. De meest gevaarlijke acute complicaties ten gevolge van het gebruik van ecstasy zijn vaak

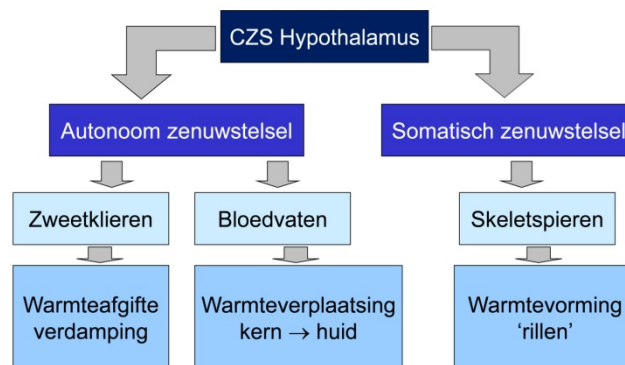
⁹ Voor een meer uitgebreide uitleg van de medische termen, zie de verklarende woordenlijst.

gerelateerd aan enkele ziektebeelden, die betrekking hebben op de ontregeling van de fysiologische homeostase: hyperthermie, hyponatriëmie en het serotoninesyndroom.

4.1.1 Hyperthermie: verstoring van de warmteregulatie door MDMA

Normale thermoregulatie

De taak van de temperatuurregeling (thermoregulatie) in het lichaam is om de inwendige lichaamstemperatuur ondanks de schommelingen door warmte-opname, warmtevorming en warmteafgifte op een vaste constante waarde te houden. Deze waarde bedraagt gemiddeld 37 °C. Er zijn dagelijkse schommelingen van ongeveer 0,5 °C. De hypothalamus is een belangrijk regelcentrum in de hersenen, ook wat betreft de thermoregulatie. In de hypothalamus bevinden zich temperatuurgevoelige thermoreceptoren die de kerntemperatuur registreren. Extra informatie wordt geleverd door thermoreceptoren in de huid en vanuit het ruggenmerg. In het thermoregulatiecentrum in de hypothalamus wordt de werkelijke temperatuur van het lichaam vergeleken met de vereiste waarde, worden hierbij afwijkingen geconstateerd dan heeft het lichaam meerdere mogelijkheden om de warmtehuishouding te beïnvloeden (Figuur 9).



Figuur 9 Schematische weergave van de nerveuze beïnvloeding van de warmtehuishouding in het lichaam; bij kou wordt warmteafgifte tegengegaan door vasoconstrictie in de huid.

Verstoring van de thermoregulatie door MDMA

In placebogecontroleerde laboratoriumonderzoeken zorgt MDMA voor een dosisafhankelijke toename van de lichaamstemperatuur, lage doseringen (tot 1,0 mg per kg lichaamsgewicht) leiden tot een zeer geringe toename (0,4 °C) en matige doseringen (1,1 – 1,9 mg per kg lichaamsgewicht) tot een temperatuursverhoging van gemiddeld 0,7 °C. [In: Parrott, 2012]

In de natuurlijke omgeving van een dance-event zijn de effecten van MDMA op de lichaamstemperatuur veel gevarieerder dan onder standaard laboratoriumcondities. Zo leidt het 'marathondansen' onder invloed van MDMA tot een verhoging van de lichaamstemperatuur door de verhoogde motorische activiteit [Kalant, 2001; Rusyniak & Sprague, 2005; Parrott, 2012], en ook de omgevingstemperatuur, luchtvochtigheid en een overvolle ruimte zijn van invloed. In naturalistische studies onder partygangers en 'clubbers' vonden onderzoekers slechts geringe veranderingen in de lichaamstemperatuur [Irvine et al., 2006; Parrott & Young, 2005; Parrott et al., 2008] terwijl in andere real-life situaties een meer uitgesproken stijging van de lichaamstemperatuur werd gevonden tot gemiddeld 1,8 °C. [Parrott et al., 2007; Morefield et al., 2009]

Voor een goede thermische homeostase is een evenwichtige balans tussen warmteproductie en warmteafvoer noodzakelijk en MDMA heeft invloed op beide aspecten.

- Door een verhoogde cellulaire metabole activiteit neemt onder invloed van MDMA de warmteproductie toe en komen de mechanismen voor warmteafvoer onder druk te staan, zo komt de zweetproductie onder invloed van MDMA pas later op gang.
- De grote variaties in individuele gevoeligheid voor temperatuurverhoging door MDMA doen zich ook voor bij de psychische en andere fysiologische effecten. [Parrott, 2012]

Hyperthermie lijkt vaker voor te komen bij gebruikers die ecstasy als enige drug gebruiken. Combigebruik met andere drugs kan leiden tot een veranderde reactie op de thermische effecten van MDMA.

- Combigebruik met sederende stoffen zoals alcohol, GHB, opiaten en cannabis lijkt een remmend effect te hebben op de stijging van de lichaamstemperatuur. [Patel et al., 2005; Krul, 2013] Combigebruik van ecstasy met GHB of opiaten leidt soms zelfs tot hypothermie. [Liechti et al., 2006; Rogers et al., 2009]
- Overigens geldt dat alleen voor het combineren van ecstasy met sedatieve stoffen, het combineren van ecstasy met stimulantia vergroot juist de kans op hyperthermie. [Rusyniak & Sprague., 2005; Krul, 2013] Zo draagt het combineren van MDMA met amfetamine en cocaïne bij aan de verhoging van de lichaamstemperatuur. [Dumont et al., 2010; Parrott et al, 2007a]

In de literatuur is hyperthermie (oververhitting), een stijging van de lichaamstemperatuur boven de 40°C, ten gevolge van het gebruik van ecstasy een van de meest beschreven acute effecten. [Green et al., 2004]

- Men heeft dit effect van MDMA aangetoond in dierexperimentele studies, maar het fenomeen is ook herhaaldelijk beschreven in de mens. [Nash et al., 1988; O'Shea et al., 1998] Het exacte mechanisme is tot op heden niet opgehelderd; zowel (over)stimulatie van het sympathisch zenuwstelsel als de hypothalamus-hypofyse-schilddklier-as lijken een belangrijke rol te spelen. [Martin et al., 2007; Patel et al., 2005; Parrott, 2012]
- Waarom de ene persoon vanuit een lichte temperatuursverhoging wel en de ander bij eenzelfde dosering MDMA geen hyperthermie ontwikkelt is waarschijnlijk het gevolg van een idiosyncratische reactie¹⁰. Er spelen veel factoren een rol zoals gelijktijdige inname van andere middelen, omgevingstemperatuur, lichamelijke activiteit en vochtinname.
- Ook onderliggende medische of genetische afwijkingen met betrekking tot de thermoregulatie kunnen niet worden uitgesloten. [Parrott, 2012]

¹⁰ Medische termen worden in de verklarende woordenlijst uitgelegd of eenvoudiger omschreven.

Tabel 4a (1#3) Overzicht van casusbeschrijvingen van ecstasy-geïnduceerde ernstige en fatale incidenten (november 2007 – december 2015).

<i>geslacht/leeftijd</i>	<i>klinische presentatie</i>	<i>Verloop</i>	<i>Referentie</i>
<i>hyperthermie</i>			
vrouw 20 jaar	hyperpyrexie en acuut leverfalen	hersteld	Maharaj et al., 2015
vrouw 20 jaar	hyperpyrexie, rabdomyolyse etc.	gedeeltelijk hersteld	Russell et al., 2012
jonge man	hyperthermie	overleden	Archer, 2008
man 31 jaar	hyperthermie	hersteld	Grunau et al., 2010
man 20 jaar	hyperthermie, etc.	hersteld	Dahl et al., 2008
vrouw 21 jaar	hyperthermie en leverfalen	hersteld	Brown et al., 2013
vrouw 24 jaar	hyperthermie en multiorgaanfalen	overleden	Martin et al., 2007
man	hyperthermie en multiorgaanfalen	hersteld	Davies et al., 2014
<i>hyponatriëmie</i>			
vrouw 20 jaar	hyponatriëmie en hersenoedeem	hersteld	Ghatol & Kazori, 2012
vrouw 19 jaar	hyponatriëmie en hersenoedeem	overleden	Gritti et al., 2009
vrouw 19 jaar	hyponatriëmie en hersenoedeem	hersteld	Niemeijer et al., 2009
jonge vrouw	hyponatriëmie en hersenoedeem	overleden	Van den Tempel -Vorstenburg, 2014
<i>hersenoedeem</i>			
vrouw 20 jaar	cerebraal oedeem	hersteld	Baumann et al., 2015
man 24 jaar	cerebraal oedeem	hersendood	Baumann et al., 2015
vrouw 26	cerebraal oedeem	hersendood	Claffey, 2011
<i>serotoninesyndroom</i>			
vrouw 23 jaar	serotoninesyndroom	hersteld	Nadkarni et al., 2014
man 23 jaar	serotoninesyndroom	hersteld	Papaseit et al., 2011
man 41 jaar	serotoninesyndroom	hersteld	Rai et al., 2014
meisje 17 jaar	serotoninesyndroom (combi met heroïne)	dwarslesie	Riva et al., 2009
man 31	serotoninesyndroom	overleden	Pilgrim et al., 2011
man 24 jaar	serotoninesyndroom	overleden	Pilgrim et al., 2011
man 24 jaar	serotoninesyndroom	overleden	Pilgrim et al., 2011
man 45	serotoninesyndroom	overleden	Pilgrim et al., 2011
<i>rabdomyolyse</i>			
man 19 jaar	rabdomyolyse	overleden	Vanden Eede et al., 2012
man 23 jaar	rabdomyolyse	hersteld	Vanhaute et al., 2013
man 33 jaar	rabdomyolyse van kauwspier	hersteld	Shah et al., 2008
man 21 jaar	rabdomyolyse, intravasc. stollingen, hersenbloeding en orgaanfalen	hersteld	Harper & Hernandez, 2014
<i>multiorgaanfalen</i>			
man 22 jaar	multiorgaanfalen	overleden	Klys et al., 2007
man 21 jaar	multiorgaanfalen	overleden	Shelton et al., 2015
man 24 jaar	multiorgaanfalen	hersteld	Vakde et al., 2014

Tabel 4b (2#3) Overzicht van casusbeschrijvingen van ecstasy-geïnduceerde ernstige en fatale incidenten (november 20017 – december 2015).

<i>geslacht/leeftijd</i>	<i>klinische presentatie</i>	<i>Verloop</i>	<i>Referentie</i>
<i>cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen en overige hart- en hersenaandoeningen</i>			
vrouw 25 jaar	acute hippocampale sclerose	gedeeltelijk hersteld	Gardner et al., 2009
man 25 jaar	acute hippocampale sclerose	volledig hersteld	Gardner et al., 2009
teenager	ruptuur van aneurysma in ruggemerg	hersteld	Johnson et al., 2014
man 22 jaar	bewusteloos, toxische leukoencefalopathie	hersteld	Narang et al., 2014
man 20 jaar	cardiomyopathie	harttransplantatie	Mizia-Stec et al., 2008
vrouw 18 jaar	cardiomyopathie	onbekend	Cumpston et al., 2012
man 29 jaar	contractiebandnecrose	overleden	Hua et al., 2009
man 20 jaar	contractiebandnecrose	overleden	Hua et al., 2009
jongen 15 jaar	encefalopathie	hersteld	Eldes et al., 2012
man 20 jaar	hartaandoening	overleden	Toth & Varga, 2009
vrouw 30 jaar	hartaandoening	overleden	Heemskerk, 2013
man 24 jaar	hartinfarct	overleden	Sadeghian et al., 2007
vrouw 39 jaar	hartinfarct	overleden	Sano et al., 2009
vrouw 18 jaar	hartinfarct (combi energiedrankjes)	hersteld	Salah & Rajmane, 2013
man 33 jaar	hartklepaandoening	hersteld	Montastruc et al., 2012
jongen 17 jaar	hartklepafwijking	hersteld	Droogmans et al., 2007
man 19 jaar	hersensbloeding	volledig herstel na operatie	DeMaria et al., 2009
man 23 jaar	hersensbloeding	hersteld	Kahn et al., 2012
man 25 jaar	hersensbloeding	hersteld	Kahn et al., 2012
man 23 jaar	hersensbloeding	hersteld	Kahn et al., 2012
vrouw 16 jaar	hippocampale atrofie	gedeeltelijk hersteld	Nifosi et al., 2009
<i>overige neurologische complicaties</i>			
man 30 jaar	coma, tachycardie, hyperthermie	hersteld	Géniaux et al., 2014
man 24 jaar	epileptische aanvallen, multiorgaanfalen	hersteld	Vakde et al., 2013
<i>nierfalen/nefrotoxiciteit</i>			
man 22 jaar	renale trombose	hersteld	Eldehni et al., 2010
<i>acute hepatitis en leverfalen</i>			
2 personen	leverfalen	levertransplantatie	Atayan et al., 2015
man 27 jaar	leverfalen	overleden	Ustuaglu et al., 2013
man 19 jaar	leverfalen	overleden	Wollner et al., 2015
vrouw 17 jaar	acute hepatitis en galblaasontsteking	hersteld	Mikula et al., 2009
vrouw 27 jaar	chronische hepatitis	hersteld	Payancé et al., 2013
man 23 jaar	terugkerende hepatitis	hersteld	Guneysel et al., 2008

Tabel 4c (vervolg, 3#3) Overzicht van casusbeschrijvingen van ecstasy-geïnduceerde ernstige en fatale incidenten (november 20017 – december 2015).

<i>geslacht/leeftijd</i>	<i>klinische presentatie</i>	<i>Verloop</i>	<i>Referentie</i>
<i>aandoeningen van of door ademhalingsorganen</i>			
man 22 jaar	pneumomediastinum	hersteld	Argo et al., 2009
man 19 jaar	pneumomediastinum	therapie	Claustre et al., 2014
vrouw 18 jaar	pneumomediastinum	hersteld	Faber et al., 2008
man 21 jaar	pneumomediastinum	hersteld	Stull, 2008
man 20 jaar	pneumothorax en -mediastinum	hersteld	Ramirez et al., 2014
man 20 jaar	longbloeding/pneumopericardium	hersteld	Kubbenga et al., 2015
<i>overige aandoeningen</i>			
jongen 17 jaar	onbekend	overleden	Dorđević & Tomašević, 2007
man 21 jaar	bloedarmoede (chr.)*	hersteld	Richman & Ferber, 2007
vrouw 18 jaar	bloedarmoede (chr.)	hersteld	Richman & Ferber, 2007
man 19 jaar	bloedarmoede (chr.)	hersteld**	Richman & Ferber, 2007
man 31 jaar	bloedarmoede (chr.)	overleden	Richman & Ferber, 2007
vrouw 29 jaar	hypoglykemie	onbekend	Carrera & Iyer, 2011
<i>aandoeningen bij kinderen</i>			
meisje 13 jaar	anafylactische shock	overleden	Sauvageau, 2008
kind 10 mnd	cardiovasculair, convulsies	hersteld	Boucher et al., 2009
meisje 20 mnd	convulsies, hyperthermie	hersteld	Pauwels et al., 2013
jongen 15 jaar	hartritmestoornis	herstel**	Diffley et al., 2012
meisje 11 jaar	hyperthermie	hersteld	Lin et al., 2011
meisje 13 jaar	hyponatriëmie	hersteld	Farah & Farah, 2008
kleuter 2 j. 4 mnd.	multiorgaanfalen	hersteld	Feldman & Mazor 2007
jongen 19 mnd	spasmen	hersteld	Pauwels et al., 2013
meisje 15 jaar	suicide	overleden	Fernando et al., 2012
kind 8 mnd	sympathomimetisch toxidroom	hersteld	Eifinger et al., 2008
jongen 15 jaar	sympathomimetisch toxidroom	hersteld	Lin et al., 2011

* na chronisch gebruik; ** gedeeltelijk hersteld

Symptomen van hyperthermie

Hoofdpijn, spierpijn, duizeligheid, paresthesieën, zwakte en delirium zijn vroege symptomen van een hyperthermie. [Greene et al., 2003] De latere (patho)fysiologische effecten van een MDMA-geïnduceerde hyperthermie zijn vergelijkbaar met de symptomen van een ernstige zonnesteek. De meest opmerkelijke zijn:

- rabdomyolyse (overmatige spierafbraak);
- diffuse intravasale stolling (DIS);
- acuut leverfalen;
- acuut nierfalen.

Deze aandoeningen komen vaak voor in combinatie met verschillende andere symptomen, zoals hartkloppingen, angst, agitatie en verwardheid en in mindere mate

met tre-moren¹¹ en epileptische aanvallen. [Rogers et al., 2009; Krul et al., 2011; Liechti et al., 2005; Sanjurjo et al., 2004]

Gevolgen van hyperthermie

MDMA verhoogt de lichaamstemperatuur en doet een ernstig beroep op de thermische belastbaarheid van de mens. Hyperthermie is de meest voorkomende levensbedreigende complicatie die wordt geassocieerd met het gebruik van ecstasy. Veel mensen die zijn overleden ten gevolge van de inname van ecstasy overleden aan de gevolgen van hyperthermie. [Kalant, 2001; Strobbe et al., 2007; Rogers et al., 2009] Behalve dat MDMA leidt tot een verhoogde spieractiviteit, verstoort het ook de balans tussen serotonine en dopamine waardoor de temperatuurregulatie in de hypothalamus verstoord wordt.

- De neuromusculaire stimulatie die het gevolg is van de inname van MDMA, veroorzaakt spierrigiditeit wat kan resulteren in de afbraak van spierweefsel (rhabdomyolyse). Omdat bij de afbraak van spierweefsel veel warmte vrijkomt leidt spieraafbraak zelf ook tot een verhoging van de lichaamstemperatuur.
- Hyperthermie kent een slechte prognose, omdat ze behalve tot rhabdomyolyse kan leiden tot nierfalen, leverfalen en diffuse intravasale stolling (DIS). [Walubo & Seger, 1999; Ben-Abraham et al., 2003; Mallick et al., 1997]
- De kans op hyperthermie is groter bij hogere doses MDMA, maar uit een aantal casusbeschrijvingen blijkt dat de ernst van de symptomatologie niet altijd samenhangt met de ingenomen dosis. Het is mogelijk dat sommige gebruikers een bepaalde genetische gevoeligheid voor hyperthermie hebben of dat een afwijking in het metabolisme van MDMA of van sommige neurotransmitters de oorzaak is van de acute hyperthermie.
- Het is niet bekend waarom een gematigde hyperthermie soms kan overgaan in een ernstige vorm van hyperpyrexie (koorts boven de 42 °C). [Parrott, 2012] Er is geopperd dat MDMA het temperatuurcentrum in een deel van de hersenschors (de insulaire cortex) tijdelijk buiten werking stelt waardoor temperatuurschommelingen door het lichaam niet worden opgemerkt en daardoor niet worden verwerkt. [Parrott et al., 2008] Waarschijnlijk is een combinatie van verschillende factoren en een cascade van gebeurtenissen verantwoordelijk.

Behandeling van hyperthermie

Regelmatig afkoelen, rusten ('chillen') en goed doorluchten van de feestruimte zijn maatregelen die kunnen bijdragen om oververhitting te voorkomen. [Saunders & Doblin, 1996] Het is bij de behandeling van cruciaal belang een slachtoffer met verschijnselen

¹¹ plotseling optredende spiercontracties verspreid in het lichaam

van hyperthermie zo snel mogelijk te koelen. Patiënten met ernstige hyperthermie voelen zich in eerste instantie vaak niet goed, storten in en komen soms op de spoedeisende hulp binnen met een hartstilstand. [Greene et al., 2003] De ernst en de duur van de hyperthermie geeft vaak al een indicatie op het risico dat de patiënt overlijdt. Weinig patiënten overleven een piekkerntemperatuur van 42 °C. Toch zijn er uit de literatuur casusbeschrijvingen van mensen die een dergelijke hyperthermie wel hebben overleefd. [Armenian et al., 2012; Grunau et al., 2010]

Casuïstiek

Rogers c.s. (2009) vonden in hun evaluatie van de casusbeschrijvingen tot en met 2007 dat hyperthermie de meest gemelde levensbedreigende bijwerking van ecstasy was in zowel fatale als niet-fatale incidenten. Zij vonden in de literatuur tussen 1999 en 2007 41 ecstasy geïnduceerde sterfgevallen waarbij hyperthermie een rol speelde. [Rogers et al., 2009]

- Zoals al eerder besproken moeten we deze getallen met de nodige voorzichtigheid interpreteren omdat het gaat om beschrijvingen van individuele casussen of series van casusbeschrijvingen. Het is niet altijd duidelijk in hoeverre hyperthermie daadwerkelijk een rol speelde bij de uiteindelijke doodsoorzaak of bij een eventuele dood door multiorgaanfalen.
- Naast de fatale incidenten vonden zij 43 casussen van niet-fatale hyperthermie. [Rogers et al., 2009]
- Tweeëntwintig van de eenenveertig door Rogers c.s. gevonden fatale incidenten ten gevolge van hyperthermie deden zich voor nadat de persoon in kwestie een club, discotheek of festival had bezocht. [Rogers et al., 2009]
- De piek-lichaamstemperatuur in de beschreven incidenten varieerde van 38,5 tot 46,1 °C. Gemiddeld werd een piektemperatuur gemeten van 41,5 °C. In vijf van de fatale incidenten werd een temperatuur gemeten onder de 40 °C.
- Rogers c.s. merken nog op dat dergelijke hoge temperaturen niet altijd fataal hoeven te zijn. [Ferry & Loveland, 2000; Rogers et al., 2009; Grunau et al., 2010]
- In 14 van de door Rogers en collega's gevonden fatale incidenten waarin sprake was van hyperthermie werd het aantal ecstasypillen gerapporteerd. Gemiddeld hadden de slachtoffers 2,9 tabletten geslikt (range 1-10), bij 26 slachtoffers was de concentratie MDMA in het bloed vermeld. Deze was gemiddeld 1,1 mg/l (range 0.02- 7,15 mg/l). Helaas zeggen deze waarden op zich weinig omdat meestal niet bekend is hoeveel tijd is verstreken tussen bepaling van het MDMA-gehalte en de inname van de ecstasy.

In de literatuur tussen 2007 en 2016 troffen we nog eens 9 individuele casusbeschrijvingen¹² aan van MDMA-geïnduceerde hyperthermie, waarvan 2 met fatale afloop. (Tabel 4a) Overigens speelde in een aantal van de andere casusbeschrijvingen, zoals in de beschrijvingen van multiorgaanfalen en rhabdomyolyse, hyperthermie ook een rol.

- Hoewel bijna nooit bekend is of een slachtoffer al eerder ecstasy heeft gebruikt komen fatale ecstasy geïnduceerde incidenten waarbij hyperthermie een rol speelt zowel voor in mensen die voor de eerste keer ecstasy hebben gebruikt, als in personen die voor een tweede keer of vaker ecstasy hebben gebruikt. [Screaton et al., 1992; Coore, 1996; Chadwick et al., 1992; Van den Tempel-Vorstenburg, 2014]
- In termen van 'nieuws waarde' zou het kunnen zijn dat fatale of ernstige incidenten overgerapporteerd worden en dat niet-fatale incidenten met hyperthermie niet, of minder vaak, worden gerapporteerd.

4.1.2 Hyponatriëmie

Eén van de bijwerkingen van ecstasy is hyponatriëmie: een laag plasma-natriumgehalte door 'verdunding' van het bloed. Dit is het gevolg van het drinken van te veel water zonder dat de hoeveelheid elektrolyten in het bloed, met name natrium, voldoende wordt aangevuld.

Als de temperatuurverhogende eigenschappen van MDMA worden gecombineerd met intense fysieke activiteit, zoals tijdens het langdurig dansen, kunnen met het zweet aanzienlijke hoeveelheden natrium verloren gaan. Dit probleem wordt nog eens vergroot doordat ecstasygebruikers om diverse redenen geneigd zijn grote hoeveelheden water te drinken.

Begin jaren negentig werden ecstasygebruikers gewezen op de gevaren van hyperthermie. Hyperthermie kan voorkomen worden door (koud) water te drinken, maar het drinken van te veel water onder invloed van MDMA kan leiden tot een teveel aan water in het lichaam en daardoor tot hyponatriëmie. [Traub e.a., 2002; Gowing, 2002; Milroy, 1999] Hyponatriëmie komt voor bij ecstasygebruikers die oververhitting en uitdroging willen tegengaan en om dat te voorkomen grote hoeveelheden water drinken. [Capela et al., 2009]

Een MDMA-geïnduceerde hyponatriëmie in combinatie met hersenoedeem met een fatale afloop is relatief zeldzaam en staat los van hyperthermie. Dat er in de literatuur relatief veel aandacht wordt besteed aan dit fenomeen, er zijn meer dan 30 casusbeschrijvingen

¹² Bij 8 volwassenen en 1 kind.

gepubliceerd, is mogelijk het gevolg van de media-aandacht die deze aandoening heeft gehad door het overlijden van de Britse Leah Betts. [Cherney et al., 2002]

Hoe ontstaat hyponatriëmie?

MDMA verhoogt de productie van arginine vasopressine, het antidiuretisch hormoon (ADH), in de hypothalamus en de afscheiding ervan door de hypofyse in het bloed. ADH remt de urineproductie en verhoogt de heropname van water in de nieren. Theoretisch kan MDMA hyponatriëmie veroorzaken door stimulatie van het dorstcentrum, door stimulatie van de centrale ADH-secretie, door versterking van de werking van het eigen ADH, door verlaging van de drempel voor ADH-secretie en door een directe, ADH-onafhankelijke beïnvloeding van het water- en zoutmetabolisme.[Niemeijer et al., 2009; Kalanter-Zadeh et al., 2006; Cherney et al., 2007] Hoe het mechanisme precies werkt is nog niet volledig opgehelderd. Het vasthouden van water door inadequate secretie van ADH in combinatie met een verhoogde wateropname lijkt een centrale rol te spelen.

- De afgifte van ADH in de hypofyse is een serotonerg proces. [Hartung et al., 2002] De werking van MDMA op het serotonerge systeem zorgt voor afgifte van ADH door de hypofyse.
- Uit dierproeven is gebleken dat behalve MDMA ook metabolieten ervan, waaronder 4-hydroxy-3-methoxymethamfetamine (HMMA), bijdragen aan de verhoogde afscheiding van ADH. [Fallon et al., 2002; Forsling et al., 2002]

ADH stimuleert de nieren om meer water terug op te nemen (reabsorptie), waardoor minder urine uitgescheiden wordt. Hierdoor is er relatief meer water in de circulatie aanwezig en daalt de natriumconcentratie in het bloed. Een verhoogde ADH-afgifte veroorzaakt alleen een daling van de natriumconcentratie in het bloed als deze vergezeld gaat met een toename van de hoeveelheid elektrolytvrij water in het lichaam. Dit komt meestal door het drinken van (te veel) water. [Niemeijer et al., 2009] Van hyponatriëmie is sprake wanneer de concentratie aan natrium-ionen (zout) in het bloed minder is dan 135 mmol/l, van ernstige hyponatriëmie is sprake wanneer de natriumconcentratie lager is dan 130 mmol/l. Wanneer een hyponatriëmie niet tijdig wordt behandeld kan deze levensbedreigend zijn.

De in de literatuur beschreven casuïstiek van MDMA-gerelateerde hyponatriëmie suggereert dat bijna altijd sprake is van meerdere oorzakelijke factoren, waaronder de lage natriumconcentraties in combinatie met het drinken van overvloedige hoeveelheden water. [Parr et al., 1997; Rosenson et al., 2007; Niemeijer et al., 2009; Chandra et al., 2016; Gill and McCauley, 2015] De verschijnselen van hyponatriëmie kunnen lang aanhouden of laat optreden, uren en zelfs dagen nadat ecstasy is ingenomen. [Niemeijer et al., 2009; Baumann et al., 2015]

Symptomen van hyponatriëmie

De verschijnselen bij patiënten met acute hyponatriëmie zijn hoofdpijn, misselijkheid, braken, verwardheid, epileptische insulten en coma. Dergelijke symptomen zijn over het algemeen moeilijk te onderscheiden van een normale toxische reactie op ecstasy of alcohol. [Matthai et al., 1996]

- De klachten worden veroorzaakt door hersenoedeem dat ontstaat doordat een grote hoeveelheid vocht in de hersenen wordt vastgehouden. De hersenen worden omgeven door de schedel en wanneer de hersencellen opzwellen leidt dit al snel tot drukverhoging en functieverlies. [Kiyatkin & Sharma, 2012] Wanneer niet tijdig wordt ingegrepen kan het oedeem leiden tot inklemming van de hersenstam, ademhalingsstilstand, cerebrale hypoxie, en uiteindelijk de dood tot gevolg hebben. Hersenoedeem na gebruik van ecstasy kan overigens ook optreden zonder dat sprake is van hyponatriëmie. [Strobbe et al., 2007]
- De beschrijving in de literatuur van het klinisch verloop van ecstasy geïnduceerde hyponatriëmie is opmerkelijk uniform: initieel braken, gestoord gedrag, gevolgd door epileptische aanvallen, slaperigheid, een periode van desoriëntatie, verlies van bewustzijn, ademhalingsstilstand, long- en hersenoedeem, hypoxie, en uiteindelijk hersendood. [Rogers et al., 2009; Van den Tempel-Vorstenburg, 2014]

Het voorkomen van hyponatriëmie

Bij gezonde vrijwilligers leidt toediening van een lage dosis MDMA (47,5 mg MDMA-HCl) tot een stijging van de plasma ADH-concentratie. [Henry et al, 1998] In Nederland onderzochten Van Dijken en collega's (2013) het voorkomen van (lichte) hyponatriëmie door inname van ecstasy op een indoor dancefeest. [Van Dijken et al., 2013]

- De groep bestond uit 66 ecstasygebruikers (30 vrouwen en 33 mannen) en 44 controles (21 mannen en 23 vrouwen). Zij vonden dat van de vrouwelijke ecstasygebruikers 25%, en van de mannelijke ecstasygebruikers slechts 3%, een milde vorm van hyponatriëmie ($[Na^+] < 136 \text{ mmol/l}$) ontwikkelde. Daaruit concluderen zij dat vrouwen een groter risico lopen op het ontwikkelen van een door ecstasy geïnduceerde hyponatriëmie dan mannen. Er was geen sprake van een dosis-effect-relatie, dat wil zeggen er werd geen verband gevonden tussen de hoeveelheid MDMA die was ingenomen (het aantal ecstasypillen) en de afname van de natriumconcentratie in het bloed.
- Moritz en collega's laten in een overzichtsartikel zien dat vrouwen met hyponatriëmie een grotere kans hebben op het ontwikkelen van een cerebrovasculair oedeem dan mannen, onafhankelijk of sprake is van ecstasygebruik. [Moritz et al., 2013]

Retrospectief onderzoek naar patiënten van spoedeisende eerste hulp (SEH's) doet vermoeden dat hyponatriëmie en het bijbehorende hersenoedeem een ernstige maar zeer zeldzame complicatie van ecstasygebruik is. [Liechti et al., 2005; Van den Tempel-Vorstenburg, 2014]

- In het rapport van Rogers c.s. worden in de medische literatuur wereldwijd 10 fatale incidenten ten gevolge van ecstasy geïnduceerde hyponatriëmie vermeld en 24 niet-fatale incidenten. Alle dodelijke slachtoffers waren vrouwen in de leeftijd van 16 tot 21 jaar (gemiddeld 18,4 jaar). Dit steunt de hypothese dat vrouwen (en kinderen) gevoeliger zijn voor ecstasy geïnduceerde hyponatriëmie dan mannen. [Moritz et al., 2013; Van Dijken et al., 2013]
- In vier gevallen van de door Rogers c.s. geïnterviewde incidenten was sprake van onderkoeling, d.w.z. een lichaamstemperatuur $<35^{\circ}\text{C}$. Voor zover gerapporteerd waren de plasma-MDMA concentraties relatief laag (0,03-0,4 mg/l, met een gemiddelde van 0,13 mg/l).
- Van de 10 doden had het slachtoffer in zeven gevallen voorafgaand een dancefeest had bezocht. Van vier slachtoffers was bekend dat ze vooraf veel water hadden gedronken. Het gelijktijdig gebruik van andere drugs was in de meeste gevallen niet geregistreerd.

In de literatuur tussen 2007 en 2016 werden door ons 5 individuele casusbeschrijvingen aangetroffen van MDMA-geïnduceerde hyponatriëmie met cerebraal oedeem, waarvan 2 met fatale afloop (Tabel 4a). Overigens speelde in een aantal van de casusbeschrijvingen die als hersenoedeem werden gediagnosticeerd hyponatriëmie waarschijnlijk ook een rol.

- Dat sommige gebruikers wel en anderen geen hyponatriëmie na gebruik van ecstasy ontwikkelen zou het gevolg kunnen zijn van een genetische aanleg. Aitchison en collega's onderzochten de concentratie diuretisch hormoon, de osmolaliteit en het natriumgehalte in het plasma van 30 vrijwilligers die tijdens een festival ecstasy hadden gebruikt. Zij vergeleken dat met het CYP2D6 genotype en het genetisch profiel voor het COMT-enzym. Zij constateerden een duidelijk verband met veranderingen in natriumconcentratie en CYP2D6 activiteit en tussen osmolaliteit en COMT-activiteit. Zij suggereren dat ecstasygerelateerde hyponatriëmie (deels) genetisch is bepaald. [Aitchison et al., 2010]
- Gebruikers van ecstasy wordt aangeraden om regelmatig af te koelen, maar niet door het drinken van (veel) water. Het beste is om maximaal één à twee glazen per uur te drinken van een isotone drank met natrium om de dorst te lessen. Dat geldt tot lange tijd (24 uur) na het innemen van de ecstasy. [Niemeijer et al., 2009; Baumann et al., 2015]

4.1.3 Het serotoninesyndroom

Een syndroom dat vaak geassocieerd wordt met de inname van ecstasy is het serotoninesyndroom. Dit is een toestand waarin het hele ecstasyt oxidroom samenkomt. Het serotoninesyndroom wordt gekenmerkt door een gedaald bewustzijn, hyperthermie, zweten, myoclonus¹³, tremor, rigiditeit, hyperreflexie, agitatie, tachycardie, tachypnoe¹⁴, hypertensie en mydriasis. [Zonneveld e.a., 2006] Niet alle symptomen treden hierbij gelijktijdig op. Het woord 'syndroom' is enigszins misleidend omdat het suggereert dat het om een idiosyncratische reactie gaat, terwijl het serotoninesyndroom het gevolg is van een concentratie-afhankelijk effect van serotonine op de 5HT_{2A}-receptor. Soms wordt daarom wel de voorkeur gegeven aan de term serotoninetoxiciteit. [Sun-Edelstein et al., 2008]

Het serotoninesyndroom overlapt deels met acute hyperthermie en het multiorgaanfalen, maar in tegenstelling tot bij deze twee symptomen is zware fysieke inspanning voor de verhoging van de lichaamstemperatuur bij het serotoninesyndroom niet vereist. Het serotoninesyndroom is het gevolg van het vrijkomen of aanwezig blijven van een grote hoeveelheid serotonine in de hersenen.

- De ernstige levensbedreigende gevallen kenmerken zich door spierrigiditeit, verminderde arteriële kooldioxidespanning ($p\text{CO}_2$) en koorts van 38,5 °C die kan oplopen tot boven de 41 °C. Patiënten kunnen in shock raken wanneer de spierrigiditeit zich uitstrekt tot de ademhalingsspieren. Zolang er geen secundaire complicaties zijn en er geen sprake is van neurologische schade is de prognose na het serotoninesyndroom goed. [Sun-Edelstein et al., 2008]

Het mechanisme van een serotoninesyndroom

Het serotoninesyndroom wordt veroorzaakt door een excessieve toename van serotonine in de synaptische spleet door het combineren van serotonerge geneesmiddelen of van het combineren van serotonerge geneesmiddelen met serotonerge drugs zoals ecstasy. Voorbeelden van combinaties die het serotoninesyndroom kunnen induceren zijn de combinatie van MDMA met tricyclische antidepressiva (TCA) en/of monoamine-oxidaseremmers (MAOI). [Silins et al., 2007; Birmes et al., 2003; Pilgrim et al., 2011] Inname van MDMA in combinatie met één of meerdere van deze antidepressiva kan aanleiding geven tot het serotoninesyndroom door het cumulatieve effect op de serotoninereceptoren.

- Aanvankelijk werd gedacht dat ook het combineren van MDMA met serotonine-heropnameremmers (SSRI's) het risico op het serotoninesyndroom zou verhogen

¹³ Myoclonus: plotseling optredende spiercontracties verspreid in het lichaam.

¹⁴ Tachypnoe: versnelling van de ademhaling.

maar daarvan is in de praktijk niets gebleken. [Erowid, 2001; Silins et al., 2007] SSRI's blokkeren de opname van MDMA door de serotonerge neuronen en verlagen daarmee het effect van MDMA. Dit is aangetoond in klinisch onderzoek waarbij patiënten eerst de SSRI citalopram kregen toegediend en vervolgens MDMA. [Liechti & Vollenweider, 2000] Het effect van MDMA was lager dan zonder voorbehandeling met citalopram. Het is daarom niet aannemelijk dat bij patiënten die chronisch SSRI's gebruiken sprake is van een verhoogd risico op het serotoninesyndroom bij inname van MDMA.

- Toedienen van SSRI's na blootstelling aan MDMA in SSRI-naïeve patiënten zou dat risico wel verhogen. [Liechti & Vollenweider, 2000]

Het voorkomen van het serotoninesyndroom

Het serotoninesyndroom is moeilijk te onderscheiden van ecstasy geïnduceerde hyperthermie waardoor het voorkomen van milde vormen van het serotoninesyndroom bij ecstasygebruik daarom waarschijnlijk is ondergediagnosticeerd. Tussen de 10 en 15% van de mensen met een serotoninesyndroom ten gevolge van een MDMA-intoxicatie zou overlijden. Maar vermoedelijk is dit percentage enigszins vertekend omdat de lichtere gevallen van een serotoninesyndroom niet zullen zijn meegeteld. Hoewel recreatieve doseringen MDMA niet gauw zullen leiden tot ernstige vormen van het serotoninesyndroom kan dit wel het geval zijn in combinatie met serotonerge geneesmiddelen.

- In de literatuur tussen 2007 en begin 2016 komen we in de casusbeschrijvingen over ecstasy geïnduceerde ernstige gezondheidsverstoringen het serotoninesyndroom 8 keer tegen (Tabel 4a). In vier gevallen waarbij sprake was van een combinatie met MAO-remmers was sprake van een fatale afloop.

4.2 Overige toxische effecten

De definitie van een syndroom is een complex van verschijnselen die vaker in eenzelfde combinatie voorkomen en die daarom als een eenheid worden opgevat. Dat wil niet zeggen dat in geval van een ecstasy-intoxicatie alle symptomen zich altijd presenteren in de vorm van een syndroom. Veel van de symptomen komen ook onafhankelijk van een hyperthermie of van het serotoninesyndroom voor.

De zojuist besproken syndromen omvatten een scala aan symptomen. Afhankelijk van de ernst kunnen sommige van deze effecten fatale gevolgen hebben. Het gaat om:

1. cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen;
2. neurologische complicaties;
3. rabdomyolyse (spierafbraak);
4. nefrotoxiciteit (nierschade);

5. acute leverontsteking en leverfalen;
6. aandoeningen van of door het ademhalingssysteem
7. multiorgaanfalen;
8. suïcide;
9. en overige psychiatrische symptomen.

4.2.1 Cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen

Van de ernstige acute effecten van MDMA zijn die op het cardio- en cerebrovasculair systeem het meest onderbelicht. Mogelijk komt dit doordat fatale cardiovasculaire en cerebrovasculaire incidenten bij ecstasygebruik al snel zullen worden toegeschreven aan reeds aanwezige aandoeningen en in mindere mate aan het gebruik van MDMA. De cerebrovasculaire incidenten die zijn beschreven betreffen vaak een combinatie van MDMA met andere stimulantia zoals cocaïne en amfetamine [Hughes et al., 1993; McEvoy et al., 2000; Pilgrim et al., 2009;] en vaak is sprake van bestaande vasculaire aandoeningen. [McEvoy et al., 2000; Pilgrim et al., 2009; Gledhill et al., 1993; Gledhill et al., 1993; Auer et al., 2002; Lee et al., 2003] Toch zijn in de literatuur casussen beschreven waarbij geen sprake is van reeds aanwezige cardio- of cerebrovasculaire aandoeningen en zonder dat sprake is van combigebruik met andere stimulerende middelen. [Kahn et al., 2012; De Letter et al., 2006]

In een gerandomiseerde klinische trial bleek toediening van lage doseringen MDMA al te leiden tot een verhoging van de bloeddruk, de hartslag en het hartminuutvolume. [Lester et al., 2000]

- In de literatuur staan diverse cardiovasculaire incidenten door inname van MDMA beschreven met een fataal verloop. [Dowling et al., 1987; Fitzgerald et al., 1994; Milroy et al., 1996; O'Cain et al., 2000; Qasim et al., 2001; Badon et al., 2002; Gesi et al., 2002; Lei et al., 2003; Archer, 2008; Möller et al., 2010; Okunoye & Dutton, 2013]
- MDMA verhoogt de hartslag, de bloeddruk en het zuurstofverbruik in de hartspier [Gesi et al., 2002; Virmani et al., 1988], wat uiteindelijk kan ontaarden in verhoging van de bloeddruk door acute vernauwing van de bloedvaten, stoornissen in het hartritme, cardiale ischemie en hartfalen. [Green et al., 1995; Mas et al., 1999; Bassi & Rittoo, 2005]
- De bloeddrukverhoging en acute vernauwingen van de bloedvaten kunnen in vele organen schade veroorzaken, zoals een hersenbloeding of herseninfarct [Reneman et al., 2000], hartinfarct of een verminderde pompfunctie van het hart en een verminderde longfunctie. Bij patiënten die zich melden bij een EHBO of op een SEH in verband met ecstasygebruik is steevast sprake van tachycardie. Het is

het meest beschreven klinische symptoom bij blootstelling aan ecstasy. [Liechti et al., 2005; Krul et al., 2011]

- Intracranieële bloedingen door ecstasygebruik zijn waarschijnlijk het gevolg van scheuren in vaatwanden die mogelijk al verzwakt waren, bijvoorbeeld door een aangeboren afwijking of een reeds bestaande ziekte waar de door MDMA-geïnduceerde plotselinge drukverhoging bovenop komt.
- Bij autopsie van MDMA-gerelateerde doden is vaak sprake van puntbloedingen in de hersenen en andere organen. [Turillazzi et al., 2010] Dit type bloedingen komt vooral voor in de kleine vaten. Deze vaten zijn zwakker dan de grotere vaten en kunnen, ook zonder dat sprake is van reeds aanwezige vaatwandschade, onder invloed van ecstasy ontstaan; hetzelfde geldt voor bloedingen in de retina.
- Een andere observatie bij autopsie van MDMA-gerelateerde slachtoffers is vergroting van de hartspier. [Patel et al., 2005; Mizia-Stec, 2008; Kaye et al., 2009] Mogelijk wordt dit (mede) veroorzaakt door een combinatie van langdurige blootstelling aan luide muziek, excessief bewegen (dansen) en stimulering van de bijnieren door de toegenomen hoeveelheid catecholamines en corticosteron in het bloed. [Fulceri et al., 2011]
- Ook kunnen door een MDMA-intoxicatie hartritmestoornissen optreden, wat een plotselinge hartstilstand tot gevolg kan hebben. [Qasim et al., 2001; Lai et al., 2003]

Bij het inventariseren van ecstasy geïnduceerde cardio- en cerebrovasculaire aandoeningen is het belangrijk om gelijktijdig gebruik van andere drugs uit te sluiten. Cocaïne is berucht vanwege de ongewenste effecten ervan op het hart door de vasoconstrictieve eigenschappen van deze drug. [Lange & Hillis, 2001; Rella & Murano, 2004; Cregler & Mark, 1986; Croes & Niesink, 2015]

Rogers c.s. identificeerden in hun rapport zeven sterfgevallen als gevolg van cardiovasculaire effecten die niet het gevolg waren van hyperthermie of hyponatriëmie¹⁵. [Rogers et al., 2009]

- De MDMA-plasmaconcentraties, voor zover aangegeven, waren gemiddeld 1,65 mg/l met een range van 0,2-4,56 mg/l. In drie gevallen was sprake van combigebruik met alcohol, in 1 geval was ook MDEA aangetroffen in het bloed. In 1 geval was sprake van een aangeboren hartafwijking (Wolff-parkinson-whitesyndroom) en in een ander geval was de combinatie van ecstasy met een HIV-remmer waarschijnlijk de oorzaak van het hartfalen. [Cregler & Mark, 1988; Henry & Hill, 1998]

¹⁵ Zie voor hersenbloedingen door ecstasy ook de beschrijvingen onder neurologische complicaties.

- Naast de 7 fatale incidenten maken Rogers c.s. melding van 14 niet fatale cardiovasculaire casusbeschrijvingen.

In de literatuur tussen 2007 en begin 2016 troffen we 20 casusbeschrijvingen aan van cardiovasculaire, cerebrovasculaire en andere hart- en hersenaandoeningen ten gevolge van het gebruik van ecstasy. In 13 gevallen was sprake van geheel of gedeeltelijk herstel, in één geval was een harttransplantatie noodzakelijk, vijf patiënten met een ecstasy geïnduceerde hartaandoening overleden aan de gevolgen, van één patiënt is het verloop niet bekend (Tabel 4b).

4.2.2 Neurologische complicaties

Naast epileptische aanvallen die het gevolg zijn van hyperthermie of hyponatriëmie vonden Rogers c.s. drie casusbeschrijvingen van dergelijke aanvallen die niet het gevolg waren van één van deze twee klinische beelden. Ook hier geldt dat dergelijke aandoeningen ook het gevolg kunnen zijn van andere drugs die gelijktijdig waren ingenomen. Rogers c.s. concluderen dat gebruik van MDMA zonder gelijktijdig gebruik van andere middelen maar zelden leidt tot een epileptische aanval wanneer niet gelijktijdig sprake is van hyperthermie of hyponatriëmie.

- De meeste CZS-gerelateerde¹⁶ problemen in de literatuur die door Rogers en collega's in kaart gebracht zijn betreffen niet-fatale incidenten. In totaal vonden zij 63 artikelen met 88 niet-fatale en 66 fatale individuele beschrijvingen. Van de 66 fatale incidenten was 20 keer sprake van indirecte oorzaken zoals een verkeersongeluk. Vaak was ook sprake van combigebruik, zoals amfetamine en cannabis. Driekwart van de patiënten was nog geen 25 jaar en het merendeel (70%) betrof mannen.
- Rogers c.s. vonden 21 casusbeschrijvingen van hersenbloedingen gerelateerd aan het gebruik van ecstasy, zes ervan met fatale afloop.

Van hersenbloedingen door ecstasy wordt vermoed dat ze meestal het gevolg zijn van een combinatie van de effecten van ecstasy en al bestaande cerebrovasculaire kwetsbaarheden, zoals een aneurysma of een aangeboren misvorming van de bloedvaten in de hersenen. Toch zijn er ook casusbeschrijvingen waarbij geen sprake was van dergelijke onderliggende afwijkingen.

Eén van de theorieën is dat chronische blootstelling aan MDMA een hoger risico geeft op cerebrovasculaire aandoeningen, ofwel door vasculitis (ontsteking en necrose van de vaatwand) of als gevolg van arteriële schade door herhaalde perioden van vasoconstrictie en hypertensie. [Gledhill et al., 1993]

¹⁶ CZS = centraal zenuwstelsel

- Van de 15 niet overleden patiënten in de door Rogers genoemde groep herstelden er 12 volledig, terwijl in drie gevallen sprake was van blijvende schade zoals eenzijdige verlamming en terugkerende epileptische aanvallen.
- In twee andere casusbeschrijvingen van ecstasygerelateerde hersenbloedingen was sprake van een volledig herstel.
- Eén studie meldde een blijvende beschadiging van het ruggenmerg met blijvende verlamningsverschijnselen.

4.2.3 Rhabdomyolyse

Rhabdomyolyse, een excessieve afbraak van spiercellen, door MDMA wordt meestal waargenomen bij gebruikers na zware en uitputtende fysieke activiteit ('marathondansen') in een warme omgeving zonder goede ventilatie. [Greene et al., 2003; Halachanova et al., 2001; Henry 1992; Ishigami et al., 2003; Murthy et al., 1997; Richards et al., 1999; Screatton et al., 1992; Williams en Unwin 1997] Personen met rhabdomyolyse hebben meestal hevige spierpijn, spierzwakte en een bruin gekleurde urine. Rhabdomyolyse wordt gekenmerkt door afbraak van (skelet)spieren waarbij myoglobine en andere intracellulaire eiwitten en elektrolyten in de circulatie terechtkomen. [Bagley et al., 2007] Er zijn vele factoren die kunnen leiden tot rhabdomyolyse. Bij MDMA lijkt ze te worden veroorzaakt door extreme spieractiviteit, hyperthermie, een cellulair hypermetabolisme, verminderde doorbloeding van de spieren, afwijkingen in de bloedstolling en systemische hypotensie. [Carvalho et al., 2012]

- Tijdens in vivo en post-mortem histopathologisch onderzoek van spierbiopten van ecstasygebruikers zijn oedeem met ontstekingscellen, spiervezels die in een hypergecontraheerde staat verkeerden en een verstoring van de weefselsamenstelling waargenomen. [Behan et al., 2000; Fineschi et al., 1999]
- Rhabdomyolyse door ecstasy kan behalve op skeletspieren ook betrekking hebben op de hartspeer. [Screatton et al., 1992]
- In de literatuur na 2007 troffen we een casusbeschrijving aan waarin sprake was van een specifieke rhabdomyolyse van de kauwspier. [Shah et al., 2008]

Door de afbraak van spiercellen komen grote hoeveelheden myoglobine, kalium, fosfor, creatine, spierenzymen, zoals creatine kinase (CK) en alanine transaminase (ALT) en adenosinedifosfaat (ADP) in de circulatie terecht. [Bagley et al., 2007; Cunningham 1997, Williams en Unwin, 1997] Het vrijkomen van K^+ in de hartspeer kan leiden tot hartritmestoornissen [Dhalla et al., 2001] en het vrijkomen van CK en creatine tot het samenklonteren van bloedplaatjes. [Carvalho et al., 2012] Uiteindelijk kan dit alles leiden tot diffuse intravasale stollingen (DIS) wat vervolgens weer een oorzaak kan zijn voor nefrotoxiciteit door microvasculaire verstoppingen. [Carvalho et al., 2012] De excessieve

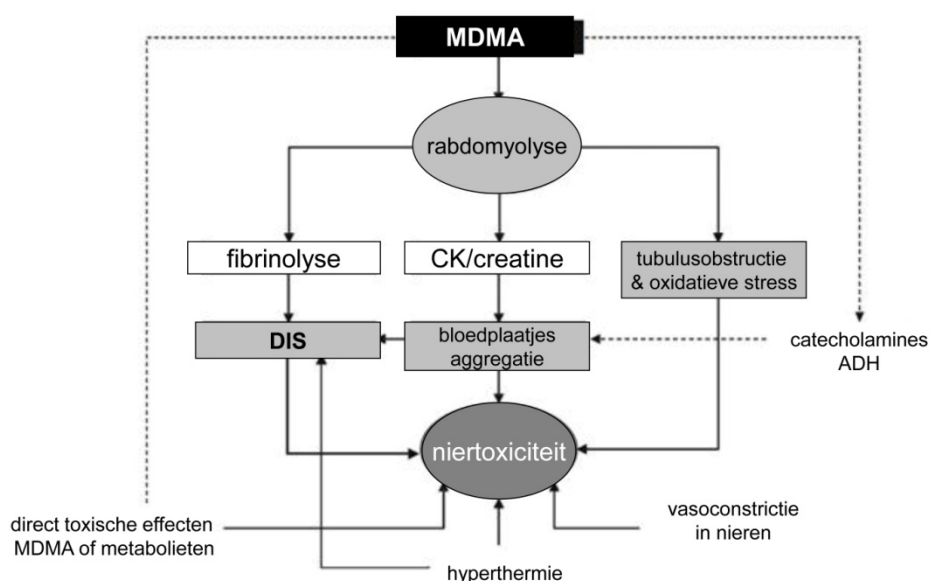
hoeveelheid myoglobine in het bloed wordt door de glomerulus gefilterd en kan leiden tot obstructie en degeneratie van de niertubuli.

- In de literatuur na 2007 troffen we 4 casusbeschrijvingen aan waarin specifiek melding werd gedaan van rabdomyolyse, één casus met een fatale afloop.
- Voorts waren er drie casusbeschrijvingen waar expliciet werd vermeld dat sprake was van multiorgaanfalen, twee met een fataal verloop (Tabel 4a).

4.2.4 Nefrotoxiciteit

Nierfalen ten gevolge van ecstasy komt met enige regelmaat in de literatuur voor; veelal is dit het gevolg van de hiervoor beschreven afbraak van spierweefsel. De eerste gevallen van acuut nierfalen die in verband werden gebracht met het gebruik van ecstasy verschenen begin jaren negentig. Het betrof acuut en chronisch nierfalen [Bingham et al., 1998; Cunningham 1997; Fahal et al., 1992; Henry et al., 1992; Walubo en Seger, 1999; Woodrow & Turney, 1999], necrose van de bloedvaten in de nieren, [Bingham et al., 1998], en acute proximale tubulaire schade. [Kwon et al., 2003]

Hoe de door MDMA veroorzaakte effecten op de nier precies tot stand komen is niet bekend. Diffuse intravasale stollingen en rhabdomyolyse zijn vaak voorkomende klinische complicaties die een rol spelen. [Cunningham 1997; Fahal et al., 1992; Fineschi en Masti 1996] Microvasculaire afsluitingen kunnen ischemie veroorzaken en uiteindelijk leiden tot een acute tubulaire necrose (Figuur 10). MDMA heeft bovendien vasoconstrictieve eigenschappen, zij het in mindere mate dan cocaïne, die de renale medulla vatbaar maken voor ischemie en hypoxie. Mogelijk is ook sprake van direct toxische effecten op de nier. [Foley et al., 1984; Carvalho et al., 2012]



Figuur 10 Schematische weergave van mechanismen die mogelijk betrokken zijn bij rhabdomyolyse en nefrotoxiciteit door MDMA.

CK=creatinekinase, DIS = diffuse intravasale stolling, ADH = antidiuretisch hormoon.

[Naar Carvalho et al., 2012]

Ecstasy geïnduceerde nierfunctiestoornissen kunnen voorkomen zonder hyperthermie of hyponatriëmie. Rogers c.s. vonden in de literatuur echter geen voorbeelden van acuut nierfalen zonder dat niet ook sprake was van voorafgaande hyperthermie.

- Eén casus met fatale afloop bespreekt een 30-jarige man met chronisch nierfalen een week na inname van ecstasy en amfetamine. [Bingham et al., 1998] Volgens het artikel was er geen hyperpyrexie hoewel de lichaamstemperatuur niet wordt vermeld, en was sprake van ernstige hypertensie en longoedeem. Post-mortem autopsie toonde een necrotiserende ontsteking van de vaatwanden die zich beperkte tot de nieren.
- Het gedurende een periode van 24 uur niet kunnen plassen is een veel voorkomende bijwerking van ecstasy. Soms is daarbij katheterisatie nodig. [Delgado et al., 2004; Inman & Greene, 2003; Bryden et al., 1995]
- In de literatuur na 2007 troffen we één casusbeschrijving aan van een renale trombose ten gevolge van blootstelling aan ecstasy. [Eldehni et al., 2011]

4.2.5 Acute leverontsteking en leverfalen

Leverontsteking en acuut leverfalen geïnduceerd door ecstasygebruik komen weliswaar niet zo vaak voor maar hebben eveneens tot de dood van een aantal gebruikers geleid. Als gevolg van blootstelling aan MDMA kunnen uitgesproken veranderingen van de lever optreden. Hierbij is de werking van de lever sterk verslechterd, de vorming van eiwitten verminderd, evenals de ontgiftingscapaciteit. Geelzucht die na zeven tot tien dagen ontstaat, verdwijnt pas in de loop van maanden. Acute leverschade door ecstasy kan ernstige gevolgen hebben en soms een levertransplantatie noodzakelijk maken. Verondersteld wordt dat twee verschillende mechanismen verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van leverschade: de hyperthermie en een direct toxisch effect van MDMA, of van haar metabolieten, op de lever. [Antolino-Lobo et al., 2011]

De eerste gevallen van hepatotoxiciteit die in verband werden gebracht met de inname van ecstasy werden in 1992 beschreven [Henry et al., 1992], korte tijd later gevolgd door vele andere publicaties. [de Man e.a., 1993; Andreu et al., 1998; Coore 1996; Dykhuizen et al., 1995; Fidler et al., 1996; Jones et al., 1994]

- Uit analyse van patiëntgegevens bij een intensive care unit in Spanje bleek ecstasy na alcohol de meest voorkomende oorzaak van leverbeschadiging bij jongeren te zijn. [Andreu et al., 1998]

- Patiënten met ecstasy geïnduceerde leveraandoeningen presenteren zich met klinische symptomen die sterk kunnen variëren, van goedaardige vormen die niet te onderscheiden zijn van acute virale hepatitis [Dykhuizen et al., 1995; Ellis et al., 1996], ernstige vormen, zoals leverfalen vanwege een algehele of focale hepatische necrose [Henry et al., 1992; Milroy et al., 1996], of zeer ernstige vormen van leveraandoeningen waarbij levertransplantatie moet worden overwogen. [Brauer et al., 1997; Caballero et al., 2002; Ellis et al., 1996; Garbino et al., 2001; Liechti et al., 2005]
- Er zijn diverse gevallen van een cholestatische hepatitis beschreven na het gebruik van ecstasy. [Ellis et al., 1996; Hall en Henry, 2006; Milroy et al., 1996]
- Khakoo en collega's beschreven een geval van versnelde leverfibrose na ecstasygebruik. [Khakoo et al., 1995]

Bij sommige patiënten met MDMA-gerelateerde acute hepatitis, zijn de portale gebieden oedemateus en bevatten ontstekingsinfiltraat. Een deel van de hepatotoxische effecten zou veroorzaakt worden door stoornissen in de circulatie van de lever en door schade ten gevolge van hypoxie in combinatie met een diffuse intravasale stolling (DIS). [Carvalho et al., 2012]

Vaak doen de hepatocellulaire veranderingen in MDMA-geïntoxiceerde patiënten sterk denken aan de leveraandoeningen die worden aangetroffen bij patiënten met een zonnesteek. Waarschijnlijk zijn ze mede het gevolg van de verhoging van de lichaamstemperatuur door de blootstelling aan MDMA. [Carvalho et al., 2012]

- Hiertegen pleit dat er ook gevallen beschreven zijn van leverfalen ten gevolge van blootstelling aan MDMA waarbij geen sprake was van hyperthermie. [Milroy et al., 1996] Het blijft daarom onduidelijk of de leverschade het gevolg is van een idiosyncratische reactie op MDMA, een individuele gevoeligheid, of in sommige gevallen mogelijk een verontreiniging van de drug. [Milroy et al., 1996]
- Ecstasy gerelateerd acuut leverfalen kan (net als nefrotoxiciteit) ook voorkomen zonder dat sprake is van verstoring van de thermoregulatie. [Ellis et al., 1996; Caballero et al., 2002; Brncic et al., 2006; Rogers et al., 2009] Vaak gaat het dan om gevallen die zich manifesteren over een wat langere periode, de symptomen manifesteren zich meestal over een periode van dagen in plaats van uren zoals bij hyperthermie gerelateerde leveraandoeningen.

In sommige casusbeschrijvingen is sprake van spontaan herstel, maar ook is in een aantal gevallen sprake van een onomkeerbaar proces waarbij een levertransplantatie noodzakelijk is of de patiënt overlijdt.

- Het is mogelijk dat MDMA in meer gevallen aanleiding geeft tot leveraandoeningen dan in degenen die zich klinisch manifesteren. [Jones & Simpson, 1999] Bij de Scottish Liver Transplant Unit is retrospectief onderzoek gedaan naar gevallen van niet-paracetamol geïnduceerd leverfalen. Van 30 gevallen waren er zes gerelateerd aan het gebruik van ecstasy zonder voorafgaande hyperthermie; twee van deze gevallen kenden een fatale afloop. Van de vier overlevenden ondergingen er twee een levertransplantatie. [Caballero et al., 2002]

In de pathogenese van MDMA-geïnduceerde leveraandoeningen zijn enkele aspecten moeilijk te verklaren. Zo is de tijdsduur tussen het tijdstip van ecstasy-inname en het optreden van de eerste symptomen zeer wisselend. Meestal wordt een tijdsinterval van hooguit enkele dagen gerapporteerd, maar er zijn ook gevallen beschreven waarbij het tijdsinterval 2 tot 3 weken bedroeg. [Henry 1992] Verder is er geen verband tussen de ernst van de laesie en bijbehorende symptomen enerzijds en de hoeveelheid MDMA die men heeft gebruikt anderzijds. [Andreu et al., 1998; Dykhuizen et al., 1995; Garbino et al., 2001]

- In de meeste gevallen waarbij zich een acute hepatitis heeft ontwikkeld is sprake van chronisch of meervoudig ecstasygebruik. Soms treedt leverschade op na inname van één of twee pillen, terwijl in andere gevallen sprake is van regelmatig gebruik gedurende weken of maanden.
- Er zijn diverse casussen beschreven waarbij na gebruik van slechts één tablet of één dosering al sprake was van een ernstige leveraandoening. [De Carlis et al., 2001; Andreu et al., 1998; Fidler et al., 1996; Coore 1996; Ellis et al., 1996] of van acuut leverfalen [Dykhuizen et al., 1995; Henry et al., 1992; Maharaj et al., 2015]
- In de literatuur na 2007 vonden we 7 casusbeschrijvingen van ecstasy geïnduceerde leveraandoeningen (Tabel 4b).

4.2.6 Aandoeningen aan het ademhalingssysteem

Pneumomediastinum is de aanwezigheid van lucht in het gebied boven het middenrif op abnormale plaatsen (dus buiten de longen en bronchiën). De belangrijkste symptomen zijn pijn op de borst, kortademigheid en pijn in de nek. Er zijn diverse casusbeschrijvingen van pijn op de borst door pneumomediastinum ten gevolge van ecstasygebruik. [Zie Rogers, 2009; Marasco & Lim, 2007] Aandoeningen die ook voorkomen na gebruik van ecstasy, maar die minder vaak beschreven zijn, zijn pneumothorax en pneumopericardium. [Mazur & Hitchcock, 2001; Pittman & Poundsford,

1997; Clause et al., 2014; Kubbenga et al., 2015] Pneumomediastinum is waarschijnlijk niet het gevolg van de directe werking van ecstasy, maar het gevolg van lichamelijke activiteit gedurende langere tijd in combinatie met geforceerd uitademen bij een gesloten luchtweg. De eerste symptomen komen meestal op binnen 12 uur na inname van de ecstasy en een aantal symptomen, zoals kortademigheid of pijn op de borst kunnen al eerder gesignaleerd worden. [Ahmed et al., 1998] In de meeste gevallen lijken de symptomen spontaan binnen enkele dagen te verdwijnen.

- Rogers c.s. identificeerden 29 gevallen van pneumomediastinum in 22 artikelen. In zes gevallen was ook sprake van een pneumothorax. De meeste slachtoffers waren jonger dan 25 jaar en twee derde was man. Slechts vijf van de patiënten waren roker en 1 was astmapatiënt: roken en astma zijn beide risicofactoren voor een pneumomediastinum. In één geval werden de symptomen waargenomen na de inname van slechts een halve ecstasytablet. [Rejali et al., 2002] Uit de meeste artikelen kon niet worden afgeleid of er sprake was van combigebbruik met andere middelen.
- Er zijn weinig andere voorbeelden van aandoeningen van de ademhalingswegen ten gevolge van ecstasygebruik beschreven. [Rogers et al., 2009]
- Bij onze literatuursearch van casusbeschrijvingen na 2007 troffen we vier beschrijvingen van een pneumomediastinum ten gevolge van ecstasygebruik aan, in één casus in combinatie met een pneumothorax (Tabel 4c).

4.2.7 Multiorgaanfalen

Multiorgaanfalen (MOF) is het vrijwel gelijktijdige uitvallen van een aantal levensbelangrijke organen: nieren, bijnieren, lever, longen, alvleesklier en hart. MOF treedt op als complicatie bij patiënten met een toxische shock. Door verhoging van de lichaamstemperatuur bij ecstasygebruik wordt een aantal mechanismen in gang gezet die uiteindelijk kunnen leiden tot multiorgaanfalen:: rbdomyolyse met myoglobininurie en nierfalen, hyperkaliëmie, hyperfosfatemie, convulsies, hypoglykemie, hersenoedeem en diffuse intravasale stolling. [Vakde et al., 2013; Davies et al., 2013] MOF kan ook het gevolg zijn van een overgevoeligheid voor MDMA. Wat het exacte mechanisme is van het orgaanfalen in het geval van een acute MDMA-intoxicatie is onbekend, vermoedelijk spelen meerdere mechanismen, waaronder hyperthermie, oxidatieve stress en de vorming van radicalen een rol. [Song et al., 2010]

- In de literatuur na 2007 troffen we 3 casusbeschrijvingen aan waarin expliciet werd gesteld dat sprake was van ecstasy geïnduceerd multiorgaanfalen.

4.2.8 Suïcide

Er wordt wel verondersteld dat een verminderde serotonerge functie door het gebruik van ecstasy zou kunnen leiden tot depressie en zelfmoord. [Cox, 1995] Ook in de populaire media wordt soms een verband gelegd tussen het gebruik van ecstasy en suïcide, zoals in 2015 nog in Britse kranten over de zelfmoord van de achttienjarige Ben Stollery. [In: Harrison, 2015]

Rogers c.s. vonden in de wetenschappelijke literatuur 10 ecstasygerelateerde gevallen van zelfmoord. Het gaat daarbij dan om een overdosis of om het gebruik van ecstasy in de aanloop tot een zelfmoord met gebruik van andere middelen.

- In acht gevallen ging het om mannen in de leeftijd van 17-53 jaar (gemiddeld 31) en in twee gevallen om vrouwen zonder dat daarbij de leeftijden werden vermeld. Eén vrouw hing zichzelf op in de gevangenis nadat ze gedurende een periode van 3 dagen ecstasy had geïnjecteerd en de andere vrouw pleegde zelfmoord nadat ze was opgenomen op een psychiatrische afdeling in verband met paranoïde wanen na inname van een onbekende hoeveelheid ecstasy. In haar geval was sprake van een lange periode van drugsgebruik. [Cox, 1995]
- In drie gevallen werd ecstasy bewust gekozen als het middel om zelfmoord mee te plegen na een persoonlijke crisis of gevangenisstraf. [Walubo & Seger, 1999; Karlovsek et al., 2005; Lebiseller et al., 2007]
- In twee gevallen werd MDMA aangetroffen bij autopsie, maar worden verder geen gegevens verstrekt.
- In vijf gevallen leidde het gebruik van ecstasy tot de intentie tot zelfmoord. In drie van deze gevallen leek ecstasy een psychotische episode uit te lokken die uitmondde in een poging tot zelfmoord.
- Sommige casusbeschrijvingen melden dat al eerder sprake was van emotionele stress of depressie. Eén geval in Groot Brittannië betrof een jongen van 17 jaar die daarvoor nooit ecstasy had gebruikt. [Cohen, 1996]

Wij troffen in de literatuur na 2007 slechts één casus aan, een meisje van 13 jaar, waarin een relatie werd gelegd tussen het gebruik van ecstasy en suïcide. [Fernando et al., 2012]

4.2.9 Overige psychiatrische symptomen

Een retrospectieve beschrijving van opnames van een psychiatrische afdeling in Cardiff over een periode van 12 maanden vermeldt dat 50 van de 390 opnames gerelateerd waren aan het gebruik van drugs en dat in 35 van deze gevallen sprake was van gebruik van ecstasy, dus 70% van alle drugsgerelateerde opnames. [Lehane & Rees, 1996] De

symptomen die beschreven worden zijn: paniekaanvallen, rusteloosheid en psychotisch gedrag. De meeste van deze patiënten werden in eerste instantie behandeld met kalmeringsmiddelen wat resulteerde in afname van de gedragsverandering binnen 48 tot 72 uur. De auteurs melden dat 8 (23%) patiënten 8 maanden na de opname nog steeds in behandeling waren, waarvan twee als opgenomen patiënt. Geen van deze patiënten had voordat zij ecstasy hadden gebruikt een psychiatrische voorgeschiedenis.

- Naast de casussen in het artikel van Lehane & Rees vonden Rogers en collega's over de periode 1986-2005 15 artikelen met 25 casusbeschrijvingen van acute psychiatrische effecten ten gevolge van gebruik van ecstasy. De gemiddelde leeftijd van de beschreven patiënten was 25,4 jaar (range 17-52) en in 18 gevallen (72%) ging het om een man. Tweeëntwintig van de vijfentwintig patiënten hadden geen psychiatrische voorgeschiedenis.
- Van twee gevallen is bekend dat het ging om de eerste keer ecstasygebruik en in twee gevallen was ook sprake van een eerste keer gebruik maar gebeurde dit niet vrijwillig, bijvoorbeeld omdat iemand ecstasy in het glas van het slachtoffer had gedaan.
- Veel voorkomende symptomen die worden genoemd zijn paniekaanvallen (in 12 van de 25 casussen), auditieve en/of visuele hallucinaties (11 van de 25 casussen) en paranoïde wanen of een psychose (7 van de 25 casussen); andere symptomen waren een delirium, agressie, obsessief gedrag, zelfbeschadiging en suïcidale gedachten. Ook fysiologische symptomen zoals hartkloppingen, hyperthermie en epileptische aanvallen worden genoemd. [Rogers et al., 2009]
- Overigens was in slechts twee gevallen ecstasy het enige middel dat was ingenomen, in vier artikelen worden daarover geen mededelingen gedaan. De stoffen waarmee in deze casusbeschrijvingen ecstasy werd gecombineerd waren: alcohol, cannabis, cocaïne, heroïne, methadon, LSD en amfetamine. Daarnaast wordt nog een aantal geneesmiddelen genoemd. In 6 van de 25 casusbeschrijving was sprake van een combinatie van meer dan twee middelen. De symptomen manifesteerde zich binnen een tijdsbestek variërend van minuten tot dagen na inname van de ecstasy en duurden variërend van uren, dagen of maanden.
- De meeste artikelen melden een volledig herstel variërend na 3 uur tot 7 maanden na het starten van de behandeling. In vijf artikelen is sprake van aanhoudende symptomen tot soms 9 maanden na aanvang van de behandeling. [Rogers et al., 2009]

Samenvatting

De afgelopen decennia zijn in de literatuur honderden gevallen beschreven van ernstige acute ecstasy-intoxicaties, al dan niet met dodelijke afloop. Bij de acute intoxicaties wor-

den vooral verschijnselen van de sympathicomimetische werking beschreven, zoals opwinding, motorische onrust, pupilverwijding (mydriasis), versnelling van de hartslag (tachycardie) en overmatige zweetproductie. Deze verschijnselen zijn vrijwel altijd gering en verdwijnen na verloop van tijd. Incidenteel kunnen echter ernstige complicaties optreden. De meest voorkomende acute lichamelijke complicaties door gebruik van ecstasy zijn verhoogde lichaamstemperatuur (hyperthermie), cerebro- en cardiovasculaire aandoeningen, een verstoorde zoutbalans (hyponatriëmie) en een slecht of niet meer functioneren van lever (leverinsufficiëntie) of nieren (nefrotoxiciteit).

De belangrijkste negatieve acute reactie, de sterk verhoogde lichaamstemperatuur (hyperthermie), gaat gepaard met stollingen in de bloedvaten, plotselinge afbraak van spierweefsel (rhabdomyolyse) en een verslechterd functioneren van de nieren. MDMA verstoort de temperatuurregulatie vermoedelijk door het dereguleren van de serotonine/dopaminebalans in de hersenen. Het optreden van hyperthermie is gerelateerd aan de omgevingstemperatuur: hoe hoger deze is, des te sterker stijgt ook de lichaamstemperatuur. Ook fysieke inspanning ('marathondansen') leidt tot een verhoging van de lichaamstemperatuur door de verhoogde motorische activiteit. De door MDMA geïnduceerde spieraftbraak (rhabdomyolyse) kan zelf ook hyperthermie veroorzaken omdat hierbij veel warmte vrijkomt. Hyperthermie vormt vermoedelijk de belangrijkste doodsoorzaak van door ecstasy geïnduceerde gezondheidsverstoringen.

Toediening van MDMA in een klinische setting leidt tot een verhoging van bloeddruk, de hartslag en het hartminuutvolume. De hypertensie in combinatie met al aanwezig vaatlijden kan aanleiding geven tot fatale cardiovasculaire en intracraniale bloedingen. Sporadisch worden ook hartritmestoornissen na gebruik van ecstasy beschreven.

Naast ernstige verhoging van de lichaamstemperatuur is soms sprake van een vorm van watervergiftiging, hyponatriëmie. MDMA activeert de release van het antidiuretisch hormoon (ADH). Als gevolg van de verhoogde lichaamstemperatuur en de doorgaans warme omgeving drinken ecstasygebruikers soms veel water. Hyponatriëmie (serum- Na^+ -gehalte $< 136 \text{ mmol/l}$) ontstaat bij inname van vocht in combinatie met een verhoogde afgifte van ADH waardoor water wordt vastgehouden door het lichaam (teruggeresorbeerd in de nieren). Het gevolg van hyponatriëmie is hersenoedeem doordat de osmotische gradiënt het water de cellen in drijft. Hersenoedeem veroorzaakt een verhoging van de intracraniale druk, waardoor insulten, coma en inklemming van de hersenstam ontstaan. Ernstige tot fatale hyponatriëmie is in diverse 'casereports' beschreven.

Naast hyperthermie, cardio- en cerebrovasculaire aandoeningen en hyponatriëmie kunnen zich bij ecstasygebruik leveraandoeningen voordoen, zoals geelzucht, acuut falen

van de lever en sterke vergroting van de lever. Het is niet bekend hoe het door ecstasy geïnduceerde leverfalen en het ontstaan van leverschade wordt veroorzaakt. De ernst ervan hangt vaak niet samen met de duur en de frequentie van ecstasygebruik. Leverinsufficiëntie ten gevolge van het gebruik van ecstasy kan optreden met of zonder bijkomende hyperthermie. Indien er wel sprake is van hyperthermie, treden de verschijnselen al binnen enkele uren na inname van één of meer ecstasytabletten op.

Voorts zijn na ecstasygebruik nadelige neuropsychiatrische verschijnselen beschreven. Het gaat daarbij in het bijzonder om flashbacks, angst, slaapstoornissen, paniekaanvallen en acute psychosen. Minder vaak voorkomende acute nadelige effecten zijn slaperigheid, depressie en prikkelbaarheid.

5 Ernstige incidenten en mortaliteit door ecstasygebruik

Aan het eind van de jaren negentig voerde het vergiftigingen informatiecentrum (NVIC) een inventarisatie uit naar de ecstasy-intoxicaties in Nederlandse ziekenhuizen. Gedurende één jaar (1997/1998) werd het voorkomen, de ernst en omstandigheden van ecstasy-intoxicaties waarbij opname in een Nederlands ziekenhuis had plaatsgevonden, in kaart gebracht. Door middel van analytisch-toxicologisch onderzoek van serum¹⁷, urine en overgebleven tabletten werd nagegaan of de waargenomen intoxicatieverschijnselen al dan niet samenhangen met het ecstasy-gebruik. Ook werd onderzocht welke actieve bestanddelen van de ingenomen producten verantwoordelijk geacht konden worden voor het klinisch beeld. [Spaans et al., 1999]

- In totaal zijn in het onderzoek van Spaans c.s. 50 patiënten geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 24 jaar, 36 mannen en 14 vrouwen. Van de patiënten beweerden 11 personen nooit eerder ecstasy gebruikt te hebben. De meerderheid zei wel eerder gebruikt te hebben, variërend van één pilletje in de maand tot een aantal pillen per week.
- De patiënten die in het kader van het onderzoek werden gezien hadden tussen de 0,5 en 32 tabletten per gebruiker ingenomen; bij patiënten die afkomstig waren van een party was de gemiddelde inname 2,5 (2-3) tabletten. In vrijwel alle gevallen werden naast ecstasy andere middelen gebruikt.
- In 7 gevallen speelde een onderliggende aandoening (mogelijk) een rol bij het klinisch beeld: CARA, hartritmestoornissen, patiënten die bekend waren met angst- en stemmingsstoornissen en één manisch depressieve patiënt.
- De meest gerapporteerde symptomen waren: opwinding (66%), motorische onrust (62%), tachycardie (54%), mydriasis (44%), misselijkheid (42%) en een overmatige zweetproductie (42%); andere symptomen werden minder vaak gezien.
- In 10% van de gevallen was sprake van een verhoogde lichaamstemperatuur (>38 °C). Inschatting van het klinisch beeld gaf aan dat in 20% van de

¹⁷ Serum: de vloeistof die uit bloed overblijft nadat alle vormelementen en de fibrine eruit verwijderd zijn; plasma is de vloeistof waarin de bloedcellen gesuspenderd zijn.

gevallen sprake was van een zeer ernstige intoxicatie. Bij de overige 80% was sprake van een matige intoxicatie.

5.1 Ernstige incidenten

De incidentie van door ecstasy veroorzaakte gezondheidsincidenten is niet bekend [Liechti et al., 2005; Turillazzi et al., 2010] De morbiditeit, de ziektelast, ten gevolge van MDMA-gebruik is mede door onvolledige registraties moeilijk vast te stellen. [Liechti et al., 2005; Rogers et al., 2009; EMCDDA, 2016]

De meeste acute bijwerkingen van ecstasy zijn licht tot matig ernstig van aard. Het klinisch beeld van ecstasygerelateerde incidenten wordt bemoeilijkt omdat veel gebruikers gelijktijdig alcohol of andere drugs hebben ingenomen. [Liechti et al., 2005; Wijers et al., 2016] Het merendeel van de klinische onderbouwing van ecstasygerelateerde gezondheidsverstoringen is afkomstig van individuele casusbeschrijvingen en analyse van patiëntendossiers (Abdulrahim en Bowden-Jones, 2015). Het is niet zo dat patiënten die ernstige of fatale incidenten door ecstasy doormaken voor het eerst ecstasy hebben gebruikt; veel van de patiënten die ernstige bijwerkingen ondervinden hebben al eens eerder ecstasy gebruikt. [Turillazzi et al., 2010]

- Een retrospectieve analyse van 52 patiënten die tussen januari 2001 en december 2003 waren behandeld op de SEH van het academisch ziekenhuis in Zürich voor ecstasy geïnduceerde gezondheidsverstoringen liet zien dat in de meeste gevallen sprake was van combigebruik: 51,9% in combinatie met alcohol en in 71,1% van de gevallen in combinatie met andere drugs. De meeste van deze patiënten werden behandeld vanwege een verminderd bewustzijn (36,5%), hartkloppingen (19,2%), duizeligheid of (gevoel van) zwakte (15,4%) of angst (13,5%). De auteurs concluderen dat het in veel gevallen daarom moeilijk was om vast te stellen welke symptomen specifiek door ecstasy werden veroorzaakt en welke door het combigebruik. De combinatie met cocaïne leidde over het algemeen sneller tot angst- en paniekaanvallen, terwijl combineren met GHB vaker leidde tot een verminderd bewustzijn. [Liechti et al., 2005]
- Een enigszins vergelijkbaar onderzoek werd uitgevoerd in het academisch ziekenhuis in Bazel. Liakoni c.s. onderzochten patiënten die tussen oktober 2013 en september 2014 waren behandeld op de spoedeisende hulp van het universiteitsziekenhuis in Bazel vanwege acute problemen. Van de 47.767 patiënten bleken er 216 gerelateerd aan recreatief drugsgebruik. In 180 gevallen waren gegevens van een toxicologische screening beschikbaar. In 9%

van de drugsgerelateerde gevallen had het gebruik van ecstasy (MDMA) een rol gespeeld bij het veroorzaken van het incident. Voor cocaïne was dat 36%, voor cannabis 31% en voor opiaten 13%. [Liakoni et al., 2015]

Het Euro-DEN project is een Europees project waarin bezoeken aan de spoedeisende eerste hulp (SEH) worden geregistreerd bij 16 gespecialiseerde ziekenhuizen in 10 verschillende Europese landen om drugsincidenten in verband met gebruik van illegale drugs en nieuwe psychoactieve stoffen (NPS) in kaart te brengen. In de rapportage over de eerste 12 maanden van het project melden de 16 deelnemende instellingen een totaal van 5.529 druggerelateerde incidenten. In 467 gevallen (8,5%) is sprake van gebruik van (ook) MDMA, in vergelijking met 957 keer (17,3%) cocaïne, 711 keer (12,9%) GHB en 593 keer (10,7%) amfetamine. [Dines et al., 2015]

- In 70,5% van de ecstasygerelateerde incidenten was de patiënt een man en de gemiddelde leeftijd was 24,7 jaar. Het gemiddeld aantal ecstasypillen dat was gebruikt was $1,9 \pm 0,7$. Ongeveer de helft (47,2%) gaf aan alleen ecstasy gebruikt te hebben en in iets minder dan 30% van de gevallen was sprake van een combinatie met een ander middel, meestal alcohol.
- De meest gerapporteerde klinische symptomen waren agitatie/agressie (31,7%), angst (23,9%), hartkloppingen (12,6%) en pijn op de borst (10,0%). Driekwart van de patiënten werd na bezoek aan de afdeling spoedeisende hulp ontslagen, de meesten binnen 12 uur. Ongeveer 5% werd verder behandeld op de intensive care. Zestien patiënten ontwikkelden hyperthermie met soms aanzienlijke complicaties zoals rhabdomyolyse.
- In een ander artikel rapporteren de auteurs dat er in totaal 1 casus is gemeld van een patiënt die (mede) was overleden aan de gevolgen van ecstasy, het betrof iemand die zowel cocaïne als MDMA had ingenomen. In totaal werden in de onderzoeksperiode 16 drugsgerelateerde doden geregistreerd. [Dines et al., 2015]

Het EMCDDA meldt in haar rapport over recente veranderingen op de Europese drugsmarkten een onderzoek op Ibiza. [In: EMCDDA, 2016] Spoedeisende eerste hulpdiensten op Ibiza in de buurt van locaties waar veel danceparty's plaatsvinden registreerden van 2008 – 2014 8.781 drugsgerelateerde EHBO bezoeken waarbij bijna de helft ecstasy gerelateerd was. Van combinaties met andere middelen kwam die van alcohol en ecstasy het meest voor.

Bij onze zoektocht naar beschrijvingen van ecstasygerelateerde incidenten in de literatuur tussen november 2007 en begin 2016 troffen we drie beschrijvingen aan van meerdere ecstasygerelateerde gezondheidsverstoringen op één en hetzelfde event.

- Bij een 'rave' op nieuwjaarsavond in Los Angeles in 2010 moesten zes bezoekers ongeveer tegelijkertijd worden opgenomen op de SEH, één van hen overleed. Uit retrospectief onderzoek bleek dat in totaal 16 bezoekers van dat festival tijdens het festival of binnen een periode van 12 uur erna een SEH hadden bezocht. Drie patiënten werden in een ziekenhuis opgenomen na het bezoek aan de SEH, één patiënt overleed tijdens het festival. [Mascola et al., 2010]
- Armenian en collega's (2013) beschrijven 12 patiënten die ten gevolge van het gebruik van ecstasy op één en dezelfde party in San Francisco moesten worden behandeld op SEH's van diverse ziekenhuizen in de omgeving. In drie patiënten werd MDMA in het serum bepaald, door de politie werden twee capsules die bij twee slachtoffers waren aangetroffen genalyseerd, zij vond hoge doseringen MDMA. Bij de meeste van deze patiënten was sprake van een verhoogd kaliumgehalte, een acute nierfunctiestoornis en rabdomyolyse. Twee patiënten overleden, bij vier was sprake van blijvend letsel en zes patiënten herstelden ogenschijnlijk zonder blijvende gevolgen. In 10 van de 12 patiënten was sprake van ernstige hyperthermie (40,9 – 43 °C). [Armenian et al., 2013]
- Ridpath en collega's (2014) beschrijven 22 incidenten op een festival in september 2013 in New York. Bij 17 van deze patiënten is toxicologisch onderzoek verricht. Twee patiënten overleden, één met alleen MDMA in het bloed en bij de andere overledenen werden MDMA en methylon in het bloed aangetroffen. Bij vier van de zeventien patiënten werd methylon in het bloed aangetroffen, bij drie een combinatie van methylon en MDMA en bij twee alleen MDMA. Bij twee patiënten werd methylon in combinatie met methamfetamine en methylon in combinatie met cocaïne aangetoond. [Ridpath et al., 2014]

Halpern en collega's (2010) inventariseerden de ecstasygerelateerde opnames tussen augustus 2002 en februari 2003 bij SEH's en vergiftigingencentra in Israël. In deze periode werden bij de deelnemende SEH's 34 patiënten behandeld met een ecstasygerelateerde gezondheidsverstoring. In de database van de vergiftigingencentra werden nog eens 18 casussen aangetroffen. [Halpern et al., 2011]

- Op basis van zelfrapportage bleek dat de patiënten tussen de 1 en 15 ecstasytabletten hadden ingenomen. 24 patiënten (46%) had slechts een halve tablet tot 3 tabletten genomen, 10 patiënten (19%) had 4- 8 pillen, 3 patiënten vertelden 14 of 15 pillen te hebben geslikt, 4 zeiden 'veel' ecstasytabletten te hebben ingenomen en 11 wisten het niet. 9 patiënten (17%) claimden dat dit de eerste keer was dat zij ecstasy hadden gebruikt, 23

patiënten rapporteerden al eerder ecstasy te hebben gebruikt. Van de overige patiënten is dit niet bekend.

- Het artikel van Halpern c.s. beschrijft een breed scala aan fysieke, fysiologische en psychiatrische symptomen onder de 52 patiënten. De meest voorkomende verschijnselen waren rusteloosheid, agitatie, desoriëntatie, spasmen, hoge bloeddruk, hoofdpijn en verlies van bewustzijn. De meer ernstige complicaties waren hyperthermie (rectale temperatuur > 39 °C), hyponatriëmie (serum natrium < 130 mmol/l), rabdomyolyse (serum creatine kinase > 1.500 eenheden), hersenoedeem (op CT-scan) en coma. Alle patiënten met rabdomyolyse, hyperthermie of coma of een combinatie daarvan werden opgenomen op de IC.
- Op basis van hun onderzoek berekenen de auteurs een morbiditeitsratio voor ecstasygebruikers tussen de 12 en 40 jaar van op z'n minst 0,23, waarschijnlijk ligt dit cijfer veel hoger aangezien niet alle ziekenhuizen in Israël mee deden aan het onderzoek. Zij gaan bij hun berekening uit van een laatste maand prevalentie van 22.700 ecstasygebruikers in de leeftijd van 12–40 jaar in 2001. [Halpern et al., 2011]

Hoewel het moeilijk is om ecstasy te isoleren als oorzaak van eventuele incidenten speelt ecstasy in geval van combigebruk een belangrijke rol bij het initiëren van incidenten en bij het klinisch verloop van incidenten met een fatale afloop. [Schifano, 2003] In het hiervoor beschreven onderzoek van Halpern et al., 2010 blijken de meeste incidenten op te treden bij gebruikers die al ervaring hadden met het gebruik van ecstasy. Dit was ook zo in een onderzoek van Williams c.s. in 1998 en in het eerder genoemde onderzoek van Spaans en collega's. [Williams et al., 1998; Spaans et al., 1999]

Halverwege 1996 begon Educare, een organisatie van o.a. EHBO-posten op grootschalige dance-events, met het registreren van (drugs-gerelateerde) gezondheidsverstoringen. Tijdens 249 danceparty's met 3,8 miljoen bezoekers van 1997 tot en met 2008 bezochten 27.897 mensen een eerstehulp post. Hiervan hadden er 10.100 een middelen gerelateerd gezondheidsprobleem. [Krul, 2013] In 64% van de middelen gerelateerde gezondheidsproblemen was sprake van gebruik van één middel en in 25% van de gevallen was sprake van een combinatie van twee middelen (waarvan een daarvan meestal alcohol betrof). In de rest van de gevallen was sprake van combinaties van meer dan twee middelen. De meeste (66,7%) middelengerelateerde problemen waren gerelateerd aan het gebruik van ecstasy, het gebruik van alcohol of beide. In geval van een enkelvoudige middelen gerelateerde gezondheidsverstoring betrof het in 33% van de gevallen ecstasy. In de loop der jaren was sprake van een afname van de bijdrage van

ecstasygerelateerde gezondheidsverstoringen aan het totaal aantal gezondheidsverstoringen.

- Tussen 1997 en 2008 nam het aantal ecstasygerelateerde gezondheidsincidenten waarvoor een beroep op de EHBO werd gedaan af; dit ondanks een aanvankelijke toename in de prevalentie van het ecstasygebruik aan het begin van deze eeuw. Deze afname van ecstasygerelateerde gezondheidsincidenten schrijft de auteur toe aan een betere kennis van de gezondheidsrisico's van ecstasy onder gebruikers en aan het implementeren van preventieve maatregelen door organisatoren van evenementen, zoals klimaatbeheersing, het aanbieden van gratis drinkwater, het beschikbaar stellen van 'chill-out' ruimtes en de aanwezigheid van professionele gespecialiseerde EHBO-diensten. [Krul, 2011]

Ernstige uitgaansdrugs-gerelateerde gezondheidsverstoringen, incidenten waarbij professionele medische zorg is vereist, kwamen in Nederland op grootschalige evenementen tussen 1997 en 2008 dus relatief weinig voor. Risico's op ernstige incidenten bij gebruik van een middel ten opzichte van geen-gebruik verschilden per drug.

- Bij ecstasy, cannabis en alcohol was dat risico 1-2 keer groter dan bij geen gebruik van een middel, maar bij GHB was dat risico 17-27 keer hoger.
- Combinatiegebruik van middelen kende veel hogere risicoscores. Bij de combinatie van ecstasy met GHB was het risico op een ernstige gezondheidsverstoring 25-30 keer hoger. [Krul, 2013]

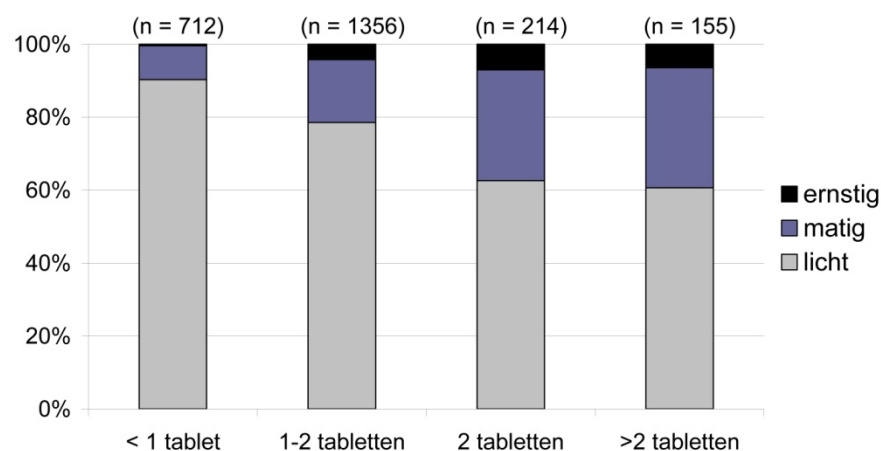
Bij de 3,8-miljoen partybezoekers in de periode 1997-2008 werd gemiddeld 2 tot 3 keer per jaar een zodanig ernstige gezondheidsverstoring vastgesteld dat medische zorg in een ziekenhuis nodig was. Ook in 2009 en 2010 was in elk jaar sprake van 2 – 3 van dergelijke zeer ernstige gezondheidsverstoringen. Echter, in 2011 alleen al werd 26 keer een ernstige ecstasygerelateerde gezondheidsverstoring gemeld, terwijl er geen grote veranderingen konden worden vastgesteld in het volume van de populatie of de prevalentie van middelengebruik. Vermoed wordt dat deze stijging in ernstige gezondheidsincidenten gerelateerd is aan de veranderingen, zoals de toename van de hoeveelheid MDMA in ecstasytabletten, die zich sinds 2010 op de ecstasymarkt hebben afgespeeld. [Krul et al., 2012]

In de jaren na 2012 is het aantal ernstige ecstasygerelateerde incidenten op grote dance-events toegenomen. Volgens de MDI was in 2009 van de patiënten die op een

festival-EHBO kwamen om medische hulp vanwege een drugsincident, 39% onder invloed van ecstasy (als enige drug), in 2014 was dit 56%.

Tussen 1 januari 2009 en 31 december 2015 registreerde de MDI in totaal 23.403 drugsgerelateerde incidenten die werden aangeleverd door 35 medische instanties van de SEH's van ziekenhuizen, ambulancediensten, politieartsen en EHBO-posten op grootschalige evenementen. [Zie het rapport van Wijers et al., 2016] Van 8.391 van de geregistreeerde gezondheidsincidenten is bekend dat ecstasy daarbij een rol speelde. Ruim de helft van de incidenten op EHBO-posten op (grote) dance-events betreft een ecstasy-intoxicatie, terwijl dit aandeel bij ambulancediensten, SEH-afdelingen van ziekenhuizen en politieartsen veel lager is.

- Het aandeel ernstige intoxicaties was groter wanneer naast ecstasy ook andere drugs of alcohol was gebruikt. De drugs die in combinatie met ecstasy bij de patiënten het meest vaak waren gebruikt zijn: GHB (769), amfetamine (485) en cocaïne (443); in 2834 gevallen was naast ecstasy ook alcohol gebruikt. Van 2437 patiënten is bekend hoeveel ecstasypillen zij hadden ingenomen. De mate van intoxicatie was groter naarmate meer ecstasypillen waren ingenomen (Zie Figuur 11).



Figuur 11 Mate van ernst van de intoxicatie en aantal ingenomen ecstasypillen door bij de MDI geregistreeerde gezondheidsverstoringen ¹⁸.

[Bron: Wijers et al., 2016]

- In totaal werden 631 patiënten geregistreerd met ernstige ecstasypillenintoxicaties, 402 daarvan werden behandeld in het ziekenhuis, waarvan 37 patiënten opgenomen waren op de intensive care (IC). De meeste overige patiënten gingen na behandeling op de EHBO-post van een grootschalig evenement naar huis.

¹⁸ Van lang niet alle patiënten was bekend hoeveel tabletten zij hadden ingenomen.

Het is moeilijk om vast te stellen in hoeverre de laatste jaren meer incidenten voorkomen ten opzichte van het aantal gebruikers; het feit dat het aantal zeer ernstige ecstasygerelateerde incidenten die door de MDI zijn geregistreerd zo sterk is toegenomen duidt er op dat andere oorzaken dan een toename van de prevalentie, bijvoorbeeld de toegenomen dosering MDMA in ecstasypillen, hierbij een rol speelt. In een van de volgende rapporten zal hierop verder worden ingegaan. [Wijers et al., 2016]

5.2 Sterfte

Ecstasydoden in Nederland

Vanwege het ontbreken van harde gegevens is het moeilijk om definitieve conclusies te trekken over het aantal ecstasygerelateerde doden in Nederland, Europa of op mondiaal niveau. Bij het EMCDDA worden, zeker in verhouding tot andere drugs zoals opiaten en basecoke, jaarlijks relatief weinig ecstasygerelateerde doden gemeld. Ook het precieze aantal sterfgevallen door een ecstasy-intoxicatie in Nederland is niet bekend. Het CBS registreert een overdosis ecstasy niet vaak als primaire doodsoorzaak¹⁹.

- Tussen 2004 en 2012 varieerde het aantal geregistreerde amfetamine-gerelateerde sterfgevallen bij het CBS tussen de één en vijf per jaar. In 2013 werden 4 gevallen geregistreerd en in 2014 14. [Bron: van Laar et al., 2016, NDM]
- In de periode 2009 tot en met 2012 werd van de bij het NFI onderzochte sterfgevallen jaarlijks van slechts één of twee personen vastgesteld dat ecstasy mogelijk een rol zou hebben gespeeld bij de doodsoorzaak. Voor deze ecstasygerelateerde doden geldt dat ze volgens de toxicoloog en/of de patholoog niet zouden zijn overleden wanneer ze geen ecstasy gebruikt zouden hebben. In 2013 werd in negen gevallen MDMA aangewezen als middel dat een rol kan hebben gespeeld bij het overlijden en in 2014 waren dat er zeven. [Lusthof, 2015]²⁰
- Vergelijken we de sterftcijfers van CBS en NFI van de meer recente jaren met die van enkele jaren geleden, dan lijkt sprake van een toename, maar het exacte aantal mensen dat in Nederland is overleden (mede) ten gevolge van een ecstasy-intoxicatie is onbekend. Dit komt omdat noch de CBS-data, noch de NFI-data een compleet beeld geven. [Lusthof, 2015]
- Van de bij de MDI van 2009 – 2015 geregistreerde patiënten is van 13 patiënten bekend dat zij direct of indirect zijn overleden aan de acute

¹⁹ Het CBS hanteert niet een specifieke code voor ecstasy, maar één algemene code voor amfetamine-achtigen.

²⁰ In de rapportage over ecstasygerelateerde sterfgevallen bij het NFI worden deze gegevens nader uitgewerkt. [Vreeken et al., 2016]

gevolgen van ecstasygebruik (8 mannen en 5 vrouwen; leeftijd: 17-54 jaar, mediaan 25 jaar). Zes van de 13 overleden patiënten hadden alleen ecstasy gebruikt (5 patiënten zonder alcohol en van 1 patiënt is het alcoholgebruik niet bekend); 7 patiënten hadden ecstasy gebruikt in combinatie met één of meerdere andere drugs (4 patiënten amfetamine, 2 snuifcokes, 3 cannabis, 1 GHB en 1 een niet nader gespecificeerde drug). Bij alle overleden patiënten die alleen ecstasy hadden gebruikt is hyperthermie vastgesteld.

Ecstasydoden in het buitenland

Kaye c.s. onderzochten de sterfgevallen van juli 2000 tot en met juni 2005 uit de National Coroners Information System (NCIS) in Australië waarvan door de gerechtelijk lijkschouwer was vastgesteld dat de doodsoorzaak ecstasy gerelateerd was.

- Over de periode van 5 jaar troffen zij 82 MDMA-gerelateerde sterfgevallen aan. In 82% van de gevallen was de doodsoorzaak het gevolg van drug-geïnduceerde toxiciteit. In 23% betrof het alleen MDMA en in 59% een combinatie van MDMA met andere drugs. [Kaye et al., 2009]

Li et al., (2011) beschrijven de druggerelateerde sterfgevallen onder jongeren van 13 - 19 jaar in Maryland tussen 1991 en 2006.

- In totaal ging het om 149 sterfgevallen, waarvan 6 (2,7%) MDMA-gerelateerd bleek te zijn. [Li et al., 2011]

Susnjara en collega's onderzochten 190 druggerelateerde doden zoals beschreven in de database van de afdeling Forensische Geneeskunde van de Universiteit van Split.

- Het onderzoek omvatte de periode 1997 – 2007. In 133 gevallen waren tijdens de autopsie één of meerdere illegale drugs aangetroffen, in 5 gevallen (3,3%) was dat MDMA. De conclusie van de auteurs is dat in deze periode MDMA in deze regio relatief zelden tot fatale incidenten heeft geleid. [Susnjara et al., 2011]

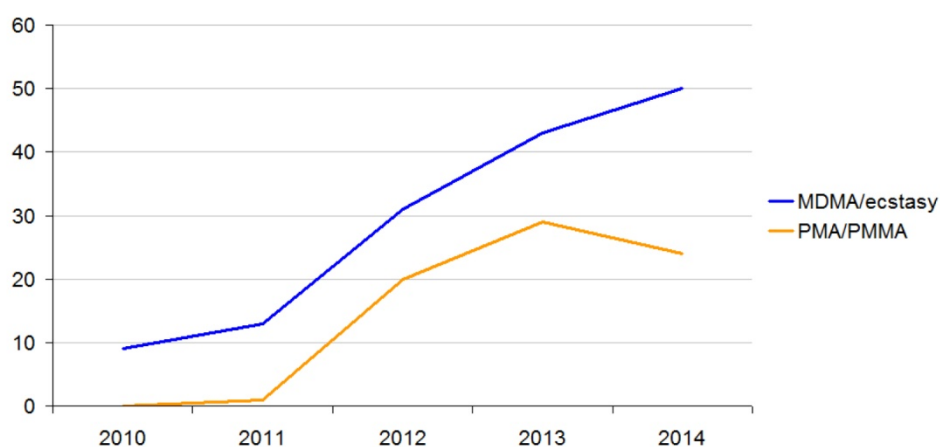
Op basis van gegevens tussen 1996 en 2006 uit een register voor drugsverslaafde patiënten in Denemarken berekenden Arendt c.s. de mortaliteit op basis van een 'standard mortality ratio' (SMR) voor verschillende drugs.

- Op basis van deze data vinden zij een veel lagere mortaliteit voor ecstasy voor deze specifieke groep dan voor andere recreatieve drugs zoals cocaïne en amfetamine. De groep van ecstasygebruikers was erg klein ten opzichte van die andere groepen. Maar daaruit kan eigenlijk alleen maar geconcludeerd worden dat ook in Denemarken slechts weinig mensen in behandeling zijn voor het gebruik van ecstasy. [Arendt et al., 2011]

In tegenstelling tot Nederland kent men in Engeland en Wales naast de algemene Doodsoorzakenstatistiek sinds 1997 wel een centrale registratie van drugs-gerelateerde doden, het National Programme on Substance Abuse Deaths (NP-SAD). Van de betreffende doden zijn ook de gegevens (autopsie en toxicologisch onderzoek) bekend van de drugs die een (mogelijke) rol hebben gespeeld bij het overlijden.

- In 2008 zijn de gegevens van het nationale drugsregistratiesysteem over de periode 1997 - 2007 uit Engeland en Wales geanalyseerd. [Schifano et al., 2010] In de betreffende periode zijn 605 MDMA-gerelateerde doden geregistreerd. De gemiddelde leeftijd van de ecstasygerelateerde doden was 28 jaar, 86% was jonger dan 34 op het tijdstip van overlijden, het merendeel was van het mannelijk geslacht (79%) en stond niet bekend als frequent drugsgebruiker. In 104 van de 605 gevallen was sprake van alleen MDMA, in de overige gevallen werden naast MDMA één of meer andere drugs aangetroffen, in de meeste gevallen cocaïne. [Schifano et al., 2010]

Het aantal MDMA-gerelateerde sterfgevallen zoals door het NP-SAD geregistreerd varieerde in Engeland en Wales over de jaren. Hetzelfde geldt voor de prevalentie van ecstasygebruik.



Figuur 12 Aantal MDMA- en PMMA/PMA-gerelateerde doden in Engeland en Wales in de periode 2010 – 2014.

[Bron: Office for National Statistics (ONS), 2015]

- Aanvankelijk, tussen 2005 en 2013, was sprake van een daling van het aantal sterfgevallen waarbij MDMA werd genoemd op het doodsoorzakenformulier, van 58 in 2005 tot 'slechts' 8 sterfgevallen in 2010 (Zie Figuur 12), sindsdien

loopt het aantal MDMA-gerelateerde sterfgevallen geleidelijk weer op naar 50 sterfgevallen in 2014²¹.

- Het gebruik van ecstasy onder jongeren van 16-24 jaar in Engeland en Wales (laatste jaar prevalentie) kende een piek in 2001/2002 (6,8%) zakte daarna in 2012/2013 tot 2,9% en stijgt sindsdien weer. [Home Office, 2014] Ook in Groot Brittannië uiten diverse betrokkenen hun bezorgdheid over de aanwezigheid van hoog gedoseerde ecstasypillen. Waarschijnlijk kan de toename van het aantal MDMA-gerelateerde sterfgevallen in Engeland en Wales verklaard worden door de toegenomen prevalentie in combinatie met een toename van de gemiddelde hoeveelheid MDMA in ecstasypillen. [Bron: persoonlijke mededeling John Corkery aan MvLaar]

Handley en Flanagan (2014) bestudeerden aan de hand van enkele registratiesystemen waaronder de nationale doodsoorzakenstatistiek in Engeland en Wales de mortaliteit door intoxicaties. [Handley & Flanagan, 2014]

- Zij vonden dat het aantal ecstasygerelateerde doden tussen 2008 en 2012 een daling liet zien van 69%. Het aantal sterfgevallen door MDMA, al dan niet in combinatie met alcohol of andere drugs, piekte in 2008 en daalde daarna tot 2011. Hetzelfde gold ook voor cocaïne-gerelateerde sterfgevallen. [Handley & Flanagan, 2014]

Ook vanuit Frankrijk komen berichten over een toename van het aantal ecstasygerelateerde sterfgevallen. Van 2006 tot en met 2009 was sprake van een afname en sinds 2009 is er een duidelijke toename.

- In de periode 2010 – 2013 werden door het Franse registratiesysteem Deces en Relation avec l'Abus de Medicaments et Substances (DRAMES)²² 32 MDMA-gerelateerde doden geregistreerd (4 in 2010, 5 in 2011, 10 in 2012 en 13 in 2013), dat is 3% van het totaal aantal van de 1.122 drugsgerelateerde doden dat in die periode door DRAMES werd geregistreerd. [Mallaret & Micallef, 2015]

Samenvatting

Er is relatief weinig gepubliceerd over gezondheidsproblemen door ecstasygebruik, maar goed systematisch onderzoek naar hoe vaak dergelijke gezondheidsproblemen zich voordoen ontbreekt.

²¹ 'Mentions of selected drugs on death certificates' betekent overigens niet dat ecstasy hier ook altijd daadwerkelijk een rol heeft gespeeld bij de uiteindelijke doodsoorzaak.

²² Het is niet bekend wat de dekkingsgraad van dit registratiesysteem in Frankrijk precies is.

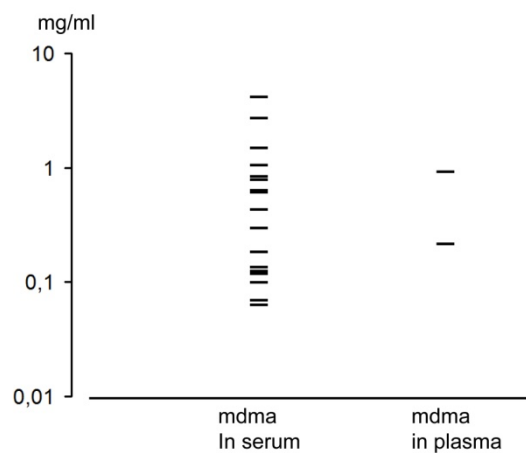
- Het merendeel van de klinische onderbouwing van ecstasygerelateerde gezondheidsverstoringen is afkomstig van individuele casusbeschrijvingen en van analyses van patiëntendossiers.
- Gebruik van MDMA kan leiden tot ernstige intoxicaties, die zich kan manifesteren in de vorm van neuropsychiatrische en/of sympathicomimetische effecten. Vaak voorkomende symptomen zijn agitatie, misselijkheid, hoofdpijn, zweten, bruxisme, slapeloosheid, wazig zien, verhoogde hartslag en verhoogde bloeddruk.
- Een ernstige acute MDMA-intoxicatie uit zich in de vorm van hyperthermie en daaraan verwante symptomen: serotoninesyndroom, epileptische aanvallen, hartritmestoornissen en in meer zeldzame gevallen hyponatriëmie.
- Over het algemeen neemt het risico op gezondheidsproblemen door ecstasygebruik toe naarmate het gebruik wordt gecombineerd met andere middelen of wanneer sprake is van hoog gedoseerde pillen.
- Sinds 2013 registreert het Euro-DEN-netwerk gegevens over drugsincidenten van patiënten van bij de spoedeisende eerste hulp (SEH) van 16 gespecialiseerde ziekenhuizen in 10 verschillende Europese landen.
- Over de periode 2009-2015 meldt de Monitor Drugsincidenten (MDI) een stijging van het aandeel patiënten met een ernstige ecstasygerelateerde drugsintoxicatie dat zich meldt bij de festival EHBO om zich te laten behandelen.
- De identificatie en definitie van drugsgelateerde sterfgevallen is niet gestandaardiseerd en meestal wordt geen autopsie en/of toxicologisch onderzoek verricht. Post-mortem toxicologische gegevens zijn niet altijd beschikbaar, en drugsgelateerde sterfgevallen worden niet unaniem gecodeerd.

Tabel 5a Plasma MDMA-concentraties in patiënten die werden opgenomen op een SEH ten gevolge van een ernstig ecstasy geïnduceerd incident met al dan niet dodelijke afloop.

Patiënt	Hoeveelheid ecstasy	Klinische presentatie	Plasma of serumconcentratie	Afloop	Referentie
Man 18 jaar	3 tabletten	instorten/bewusteloos	0,36 mg/l	overleden	Henry et al., 1992
Vrouw 16 jaar	1 tablet	convulsie, hallucinaties	0,424 mg/l	overleden	Henry et al., 1992
Vrouw 21 jaar	onbekend	convulsies hyperactiviteit	0,11 mg/l	levertransplantatie, overleden	Henry et al., 1992
Man 18 jaar	3 tabletten	convulsies, zweten	1,26 mg/l	overleden	Henry et al., 1992
Man 23 jaar	3 tabletten	convulsies, agitatie	0,2 mg/l	33 dagen in ziekenhuis	Henry et al., 1992
Man 29 jaar	onbekend	verkeersdode	2,32 mg/l		Crifasi & Long 1996
Man 30 jaar	50 tabletten	perioden van bewusteloosheid, apnoe, convulsies	0,8 mg/l (R-)	herstel na enkele dagen	Ramcharan et al., 1998
Man 19 jaar	40 tabletten		4,3 mg/l	herstel na enkele dagen	Regenthal et al., 1999
Man 28 jaar	onbekend	bewusteloos	3,1 mg/l	overleden	De Letter et al., 2002
Vrouw 19 jaar	onbekend	overleden	3,8 mg/l	post-mortem	Libiseller et al., 2005
Man 22 jaar	onbekend		1,42 mg/l	post-mortem	Klys et al., 2007
Kind 14 maanden	deel tablet		0,59 mg/l	hersteld	Melian et al., 2004

6 MDMA-plasmaconcentraties bij fatale incidenten

Bij 19 patiënten uit het in het vorige hoofdstuk genoemde onderzoek van Spaans en collega's zijn de MDMA-concentraties in het serum bepaald en van 2 patiënten zijn de concentraties MDMA in het plasma bekend (Zie Figuur 13). De mediane serumconcentratie van deze 19 patiënten was 0,428 mg/l (min. 0,063 – max. 4,136).



Figuur 13 Serum (n = 19) en plasmaconcentraties (n=2) van patiënten die na een ecstasy-intoxicatie werden behandeld in een SEH in een Nederlands ziekenhuis in 1997/1998.

[Bron: Spaans et al., 1999]

Ook in de literatuur worden diverse casussen beschreven van patiënten die overleden na gebruik van ecstasy en waarbij in het bloed MDMA-concentraties werden gemeten die overeenkomen met de plasmaconcentraties zoals die worden aangetroffen na inname van recreatieve doseringen (Zie ook Tabellen 1 en 2).

Uit verschillende post mortem analyses blijkt dat na overlijden een herverdeling van MDMA over verschillende weefsels plaatsvindt. [De Letter et al., 2010; Elliott, 2007] Meestal worden hoge concentraties MDMA aangetroffen in de meer centraal gelegen goed doorbloede organen zoals de longen en de lever. Om vergelijking van post mortem kwantificering van MDMA mogelijk te maken is het van belang om consequent perifeer bloed te analyseren (b.v. uit de vena femoralis).

Tabel 5b MDMA- en MDA-plasmaconcentraties in enkele post mortem en ante mortem analyses.

	MDMA	MDA	Ref.
Alleen MDMA (n=1)	13,5 mg/l	0,04 mg/l	De Letter et al., 2004
Alleen MDMA (n=1)	0,271 mg/l	0,01 mg/l	De Letter et al., 2004
Alleen MDMA (n=1)	2,5 mg/l		De Letter et al., 2007
Alleen MDMA (n=24)	med. 3,7 mg/l (range 1,1 - 84)		Verschaagen et al., 2009
MDMA i.c.m. andere drugs (n=5)	med. 4,4 mg/l (range 0,88 - 29)		Verschaagen et al., 2009
MDMA alleen (n=13)	med. 3,5 mg/l (range 0,48 - 53,9)		Milroy et al., 2011
MDMA i.c.m. andere drugs (n=22)	med. 0,8 mg/l (range 0,04 - 41,5)		Milroy et al., 2011
MDMA + trauma (n=24)	med. 0,5 mg/l (range 0,04 - 4,8)		Milroy et al., 2011
MDMA ante mortem (n=5)	gem. 1,84 mg/l (range 0,55 - 4,33)	gem. 0,06 mg/l (range 0,03 - 0,1)	Elliott, 2005
MDMA post mortem (n=5)	gem. 2,9 mg/l (range 0,47-7,25)	gem. 0,13 mg/l (range 0,02 - 0,21)	Elliott, 2005
MDMA ante mortem (n=3)	gem. 0,43 mg/l (range 0,04 - 1,09)	gem. 0,06 mg/l (range 0,03 - 0,08)	Garcia-Repetto et al., 2003
MDMA post mortem (n=2)	gem. 1,73 mg/l (range 0,28 - 3,18)	gem. 0,06 mg/l (range 0,05 - 0,06)	Garcia-Repetto et al., 2003
Alleen MDMA (n=1)	93 mg/l	1 mg/l	Pilgrim et al., 2009
MDMA i.c.m. meclonemide (n=4)	1,8 ± 0,7 mg/l	0,08 ± 0,03 mg/l	Pilgrim et al., 2012
MDMA i.c.m. hartaandoening (n=6)	0,8 ± 1 mg/l	0,14 ± 0,14 mg/l	Pilgrim et al., 2009
MDMA i.c.m. hersenbloeding (n=1)	0,2	0,03 mg/l	Pilgrim et al., 2009
MDMA (suicide)	9,3 mg/l	0,28 mg/l	Fernando et al., 2012
MDMA alleen (n=3)	med. 0,7 mg/l (range 0,6 - 3,7)	med. 0,1 mg/l (range 0,1 - 0,8)	Gill et al., 2002
MDMA i.c.m. andere drug (n=12)	med. 0,35 mg/l (range 0,2 - 1,7)	med. 0,1 mg/l (range 0 - 0,3)	Gill et al., 2002
MDMA + trauma (n = 7)	med. 1,2 mg/l (range 0,2 - 2,2)	med. 0,1 mg/l (range 0,05 - 0,1)	Gill et al., 2002
MDMA alleen (n=16)	med. 2,77 mg/l (range 0,55 - 16,5)	med. 0,12 mg/l (range <0,05 - 0,29)	Lin et al., 2009
MDMA i.c.m. ketamine (n=15)	med. 2,83 mg/l (range 0,32 - 40,41)	med. 0,07 mg/l (range <0,05 - 1,01)	Lin et al., 2009
MDMA i.c.m. andere drugs (n = 9)	med. 2,39 mg/l (range 0,76 - 4,57)	med. 0,07 mg/l (range <0,05 - 0,36)	Lin et al., 2009
MDMA + trauma (n = 19)	med. 0,97 mg/l (range 0,08 - 3,05)	med. 0,06 mg/l (range <0,05 - 0,09)	Lin et al., 2009
MDMA + moord (n=48)	med. 0,29 mg/l (range 0,01 - 2,1)		Armenian & Lemos, 2012
MDMA + ongeluk (n=25)	med. 0,28 mg/l (range 0,06 - 5,6)		Armenian & Lemos, 2012

Omdat MDMA een aantal regelmechanismen die van belang zijn voor de homeostase van het lichaam verstoort, zijn de omstandigheden waaronder ecstasy is gebruikt van invloed op de toxiciteit. Aan de hand van plasmaconcentraties alleen is niet te bepalen hoeveel MDMA een overledene heeft ingenomen. [de Letter et al., 2004]

- In de literatuur wordt wel een 'letale plasmaconcentratie' van 0,4 - 0,8 mg/l gehanteerd. Tabel 5a geeft een overzicht van MDMA-plasmaconcentraties uit casusbeschrijvingen van individuele patiënten die al dan niet herstelden na inname van ecstasy. Tabel 5b geeft de plasmaconcentraties van een aantal post mortem en ante mortem analyses.

Bij de beslissing om de oorzaak van een sterfgeval toe te kennen aan MDMA worden andere mogelijke doodsoorzaken geëxcludeerd. Dit brengt een bepaalde subjectiviteit met zich mee bij het toekennen van een getal voor het aantal overledenen als gevolg van een ecstasyintoxicatie. Bij het vaststellen van de doodsoorzaak wordt de hoeveelheid MDMA of metabolieten van MDMA in het (post mortem) bloed meegewogen, maar dit getal alleen is op zich niet voldoende om de doodsoorzaak vast te stellen. De toxiciteit van MDMA varieert niet alleen met de dosis, maar is ook sterk afhankelijk van persoonlijke en omgevingsfactoren, waaronder de aanwezigheid van andere stoffen in het bloed.

De gebruikelijke 'recreatieve' doseringen MDMA leiden tot bloedspiegels tussen de 0,1 en 0,25 mg/l. (Tabel 1 en 2). In de meeste gevallen van ernstige toxiciteit, of daar waarbij sprake is van het overlijden van de patiënt, worden bloedspiegels gemeten variërend van 0,5 tot 10 mg/l, dat wil zeggen tot 40 maal hoger dan de gebruikelijke recreatieve range. Maar in de literatuur worden ook gevallen beschreven waarin patiënten een overdosis van 40 of 50 ecstasypillen zonder blijvende verschijnselen overleefden, terwijl andere gebruikers soms al stierven na het innemen van een halve of één tablet en waarbij plasmaspiegels tussen de 0,1 en 0,4 mg/l werden gevonden. [Ramcharam et al., 1998; Regenthal et al., 1999; Garcia-Repetto et al., 2003] Plasmaconcentraties bij fatale incidenten overlappen dus deels met de waarden die bereikt worden met een (lage) recreatieve dosering. Dit is een belangrijke bevinding omdat eruit geconcludeerd moet worden dat de ernst van een intoxicatie bij sommige gebruikers niet (alleen) afhankelijk is van de ingenomen hoeveelheid MDMA. Ook is het daardoor niet mogelijk om een relatie te leggen tussen de toxiciteit van MDMA en gevonden bloedconcentraties. [Kalant, 2001; Ramcharam et al., 1998] En dat heeft als consequentie dat er geen minimaal toxische dosis, dat wil zeggen een maximale

MDMA dosis waarbij geen schadelijke effecten worden gevonden, bekend kan worden²³.

In Australië onderzochten Pilgrim en collega's (2009) de betrokkenheid van amfetamine-achtige stoffen bij de dood van 169 sterfgevallen aan de hand van dossiers van de gerechtelijk lijkschouwer in Victoria. [Pilgrim et al., 2009; Pilgrim et al., 2012]

- Het onderzoek bestrijkt de periode 2001 - 2006 waarbij bij autopsie bij overledenen een amfetamine-achtige stof in het bloed was aangetroffen. Zij deelden de doodsoorzaken van de 169 casussen in 6 klassen: bloedingen en amfetamine, amfetamine en hartaandoeningen, amfetamine en serotoninesyndroom, amfetamine-toxiciteit, overdoses en mechanisch letsel. Van de 169 overledenen was in 31 gevallen de doodsoorzaak (mede) toegeschreven aan de blootstelling aan een amfetamine-achtige stof; in elf van deze gevallen speelde MDMA een rol (Tabel 5b).
- Van de 6 gevallen waarbij sprake was van dood door een cerebrovasculaire aandoening (hersenvloeding) was eenmaal sprake van betrokkenheid van MDMA. Van de 19 gevallen waarin de doodsoorzaak werd toegeschreven aan een amfetamine-intoxicatie in combinatie met een onderliggende hartaandoening speelde in 6 gevallen MDMA een rol. In de drie gevallen waarbij sprake was van overlijden ten gevolge van een serotoninesyndroom speelde in alle drie gevallen MDMA een prominente rol, in alle gevallen was hierbij sprake van gelijktijdig gebruik van moclobemide, een MAO-remmer²⁴.
- In drie gevallen werd de doodsoorzaak toegeschreven aan de blootstelling aan een amfetamine zonder onderliggende aandoening, in één van deze drie gevallen werd de doodsoorzaak toegeschreven aan MDMA. In de casussen waarbij MDMA een rol had gespeeld bij het overlijden was de MDMA-plasmaconcentratierange 0,05 - 93 mg/l en was de mediaan 1 mg/l.
- De mediane concentratie in de groep waarbij sprake was van het serotoninesyndroom, en dus van combinatie met een MAO-remmer, was 1,7 mg/l (range 1 - 2 mg/l), in de casus waarbij alleen de blootstelling aan MDMA als onderliggende doodsoorzaak was aangewezen was de concentratie MDMA in het bloed 93 mg/l.²⁵ [Pilgrim et al., 2009]

²³ In Bijlage III wordt verder ingegaan op de toxische dosis van MDMA.

²⁴ Moclobemide behoort tot de MAO-remmers het regelt in de hersenen de hoeveelheid serotonine en noradrenaline, de neurotransmitters die een rol spelen bij stemmingen en emoties. Moclobemide wordt voorgeschreven bij depressies.

²⁵ Mogelijk is deze waarde zo hoog omdat het hier geen femoraal bloed betreft.

In een vervolgstudie waarbij deels gebruik gemaakt werd van dezelfde dataset concluderen de auteurs (opnieuw) dat het gebruik van ecstasy in combinatie met bepaalde geneesmiddelen en vooral in combinatie met geneesmiddelen die aangrijpen op het serotonerge systeem extra risico's met zich meebrengt. [Pilgrim et al., 2011]

Verschraagen en collega's (2007) onderzochten de MDMA-gerelateerde sterfgevallen die in de periode 1999-2004 bij het Nederlands Forensisch Instituut (NFI) waren onderzocht. Daar waar vastgesteld was dat MDMA direct had bijgedragen aan de doodsoorzaak was het mediane post mortem MDMA-gehalte 3,7 mg/l (n=30), met een range van 0,41 - 84 mg/l.

- In de 20 overledenen waarin alleen MDMA verantwoordelijk was geweest voor de doodsoorzaak was de mediaan 3,7 mg/l met een range van 1,1 - 84 mg/l. (Zie tabel 5b).
- Bij 5 personen werd vastgesteld dat het overlijden vermoedelijk was veroorzaakt door een combinatie van MDMA met andere drugs; de mediane plasma MDMA-concentratie in deze groep was 4,4 mg/l met een range van 0,89 - 29 mg/l.
- Daarnaast waren er gegevens van 360 personen waarbij bloed was afgenomen omdat zij onder invloed aan het verkeer hadden deelgenomen. De mediane MDMA plasmaconcentratie in deze groep was 0,33 mg/l met een range van 0,01 - 4,0 mg/l. [Verschraagen et al., 2007]

In het rapport van Vreeker et al., 2016 worden de gegevens van ecstasygerelateerde sterfgevallen zoals die in de periode na 2004 bij het NFI zijn onderzocht vergeleken met die van het onderzoek van Verschraagen c.s. [Vreeker et al., 2016]

Milroy (2011) onderzocht 77 ecstasygerelateerde sterfgevallen in de dossiers van het forensisch pathologisch instituut in Sheffield. [Milroy et al., 2011] Het betreft alle sterfgevallen waarbij MDMA was aangetoond en die waren overleden in de periode tussen 1992 en 2008. In 59 gevallen was de MDMA-plasmaconcentratie beschikbaar.

- Bij 13 personen was sprake van overlijden ten gevolge van een intoxicatie door alleen MDMA; de MDMA-plasmaconcentraties in deze 13 gevallen waren gemiddeld 8,4 mg/l (mediaan 3,5 mg/l) met een range van 0,5 - 53,9 mg/l.
- In 22 gevallen was sprake van een combinatie met andere drugs. In die gevallen was de plasmaconcentratie gemiddeld 2,9 mg/l (mediaan 0,8 mg/ml) met een range van 0,04 - 41,5 mg/l.

- In 24 gevallen was sprake van een trauma in combinatie met ecstasygebruik. De plasmaconcentraties daarbij waren gemiddeld 0,9 mg/l (mediaan 0,5 mg/l) met een range van 0,04 - 4,8 mg/l.
- Omdat er zo'n grote overlap is tussen de plasmaconcentraties zoals die worden gevonden bij degenen die zijn overleden door de inname van alleen ecstasy en die welke gezien worden bij overledenen ten gevolge van een ongeluk en waarbij MDMA in het bloed werd aangetroffen is het ook hier niet mogelijk om een letale MDMA-plasmaconcentratie aan te geven. [Milroy, 2011]

Lin en collega's beschrijven de MDMA-gerelateerde sterfgevallen in Taiwan tussen 1 januari 2006 en 31 december 2008.

- Het betreft 59 sterfgevallen waarin bij post mortem analyse MDMA is aangetoond. In 28 gevallen werd ook ketamine gevonden²⁶. In 40 gevallen was sprake van dood door intoxicatie. Het plasmagehalte in de groep ecstasygebruikers was gemiddeld 4,75 mg/l (mediaan 2,60) met een range van 0,12 - 40,41 mg/l. [Lin et al., 2009]

Armenian en Lemos (2012) analyseerden het bloed van 98 door de gerechtelijk schouwarts van San Francisco tussen 2000 en 2010 onderzochte sterfgevallen op de aanwezigheid van MDMA.

- De vermelde doodsoorzaken waren moord (59), een ongeluk (29), suïcide (9), een natuurlijke doodsoorzaak (2) en onbekend (1).
- De gemiddelde MDMA-plasmaconcentratie was 0,6 mg/l (mediaan 0,28 mg/l; spreiding 0,01-5,6 mg/l). In de door moord omgekomen slachtoffers was de gemiddelde MDMA-concentratie 0,45 mg/l (mediaan 0,29 mg/l, range 0,01 - 2,1 mg/l). Bij degenen die waren overleden ten gevolge van een ongeval was de gemiddelde MDMA-concentratie 0,77 mg/l (mediaan 0,28 mg/l, range 0,06 - 5,6 mg/l). [Armenian & Lemos, 2012]

Samenvatting

Met de thans beschikbare kennis is het bijna nooit mogelijk om de precieze bijdrage van MDMA aan ernstige of fatale complicaties na inname van ecstasy exact vast te stellen.

- De in de literatuur gerapporteerde range in plasma-MDMA-concentraties van patiënten die zijn overleden ten gevolge van een ecstasy-intoxicatie

²⁶ De prevalentie van ketaminemisbruik is in Taiwan zeer hoog.

overlappen deels de range in plasmaconcentraties zoals die wordt aangetroffen na inname van recreatieve doseringen ecstasy.

- Omdat de range van plasmaconcentraties van overleden patiënten die van (lage) recreatieve ecstasydoseringen overlapt is het niet mogelijk om een relatie te leggen tussen de toxiciteit van MDMA en gevonden bloedconcentraties.
- Ook kan hieruit worden geconcludeerd dat de ernst van een intoxicatie bij sommige gebruikers niet (alleen) afhankelijk is van de ingenomen hoeveelheid MDMA.
- Na overlijden vindt een herverdeling van MDMA over verschillende weefsels plaats. In de meer centraal gelegen, goed doorbloede, organen worden hogere plasmaconcentraties aangetroffen dan in de meer perifere gebieden.
- Om vergelijking van post mortem kwantificering van MDMA mogelijk te maken is het van belang om consequent perifeer bloed te analyseren (b.v. uit de vena femoralis).

Discussie en conclusies

Het grootste gevaar bij het gebruik van ecstasy schuilt in de onvoorspelbaarheid van het ontstaan van ernstige bijwerkingen bij individuele gebruikers. In enkele van de beschreven ernstige gevallen is er geen relatie met de ingenomen hoeveelheid MDMA. [Kalant, 2001; Patel et al., 2005] Er zijn incidenten bekend met een dodelijke afloop na het gebruik van één zuivere ecstasypil, terwijl er ook casussen zijn beschreven waarbij sprake zou zijn geweest van slechts geringe symptomen na inname van vele ecstasypillen. [Regenthal et al., 1999; Ramcharan et al., 1998] Het interindividuele verschil in reactie is mogelijk gebaseerd op genetische factoren, maar zeker niet alleen op genetische verschillen in het metabolisme van MDMA. [Rietjens et al., 2012] De individuele gevoeligheid voor de toxische effecten van MDMA is niet te bepalen of in te schatten en dit impliceert dat het onmogelijk is om een 'veilige' of 'therapeutische' bloedconcentratie voor MDMA aan te geven.

Waarschijnlijk liggen meerdere oorzaken ten grondslag aan de toename in ecstasygerelateerde incidenten van de afgelopen tijd. Op de eerste plaats is het aantal grote dance-events de afgelopen jaren enorm toegenomen. Het is niet bekend hoeveel meer mensen daadwerkelijk naar dergelijke festivals gaan, misschien dat een substantieel deel van de toename in festivalgangers verklaard wordt uit het feit dat een deel van de bezoekers vaker naar een festival gaat.

- Uit onderzoek specifiek onder partygangers is bekend dat het gebruik van ecstasy, al dan niet op de party zelf, bij hen veel hoger is dan bij niet-uitgaanders. [Goossens et al., 2014]
- Een andere mogelijke oorzaak van de toename van het aantal ecstasygerelateerde incidenten is dat de ecstasymarkt momenteel gedomineerd wordt door pillen met een hoge tot zeer hoge dosering MDMA (Figuur 2). In de periode 2002-2008 bevatte een ecstasypil gemiddeld 80 mg MDMA. In 2009 stortte de ecstasymarkt in en een groot deel van de ecstasypillen bevatte helemaal geen MDMA meer, maar één of meer andere psychoactieve stoffen, zoals mCPP.
- Sinds 2010 zit de ecstasymarkt weer in de lift, maar lijkt inmiddels te zijn 'doorgeschoten'. Gebruikers lijken echter nog steeds dezelfde hoeveelheid

pillen per avond of per festival te gebruiken als in de tijd dat de hoeveelheid MDMA in een pil 70 of 80 mg was.

Omdat de toxische effecten van MDMA grotendeels dosisafhankelijk zijn - hoe meer iemand inneemt des te groter de kans op ongewenste bijwerkingen - zal de toename van de hoeveelheid MDMA in ecstasypillen zeker een rol spelen bij de toename van het aantal ernstige en fatale ecstasygerelateerde incidenten.

Om te weten in hoeverre en hoe vaak ecstasy daadwerkelijk bijdraagt aan ernstige en fatale drugs-gerelateerde incidenten zouden we over meer informatie moeten beschikken. De bijwerkingen en ongewenste effecten van MDMA worden niet centraal geregistreerd, zoals dat wel voor (nieuwe) geneesmiddelen gebeurt.

- Bij drugs-gerelateerde incidenten wordt in Nederland ook niet routinematig een toxicologische screening uitgevoerd. De reden daarvan is dat een dergelijke screening meestal niet direct van belang is voor de behandeling van de patiënt.
- Regelmatig komt het echter voor dat de zelfrapportage van de patiënt niet overeenkomt met de drugs die uiteindelijk verantwoordelijk waren voor de intoxicatie. [Wood et al., 2012; Ovaska et al., 2008; De Jong et al., 2013; Vitale, 2007]

Bij het onderzoek naar de bijwerkingen van ecstasy in patiënten en overleden patiënten zou de samenstelling en de hoeveelheid van de ingenomen pillen bekend moeten zijn. Door middel van analytisch toxicologisch onderzoek bij de patiënt dient gecontroleerd te worden of er daadwerkelijk MDMA is ingenomen. Ook moet daarbij bijkomend drugsgebruik in kaart worden gebracht. Anders is het niet mogelijk om de waargenomen effecten (alleen) toe te schrijven aan het gebruik van ecstasy. In de literatuur wordt maar in enkele gevallen aangegeven hoeveel MDMA er is ingenomen.

- Op de SEH-afdelingen waar veel patiënten met drugsincidenten worden behandeld zou systematisch een toxicologische screening uitgevoerd moeten worden bij patiënten die onder invloed zijn van drugs. Alleen hierdoor is het mogelijk om ongewenste effecten van nieuwe drugs sneller in kaart te brengen en de specifieke bijdrage van recreatieve drugs, zoals MDMA, bij drugsincidenten te bevestigen.

Lange tijd werd aangenomen dat de sterftetekans bij ecstasygebruik klein is. Gore berekende in 1999 op basis van toen beschikbare gegevens dat deze voor gebruikers tussen de 15 en 24 jaar slechts 0,002 – 0,0053% zou zijn. [Gore, 1999]

- Op basis van sterftecijfers, prevalentie van gebruik en beschikbaarheid van vijf veelgebruikte illegale drugs hebben Leslie King en John Corkery een

index opgesteld voor het bepalen van de mortaliteit van deze drugs. [King & Corkery, 2010] Zij vonden, in tegentelling tot wat iedereen altijd denkt, dat de kans om te overlijden aan de gevolgen van het gebruik van ecstasy nauwelijks verschilt van die voor cocaïne of amfetamine; voor heroïne ligt dat risico wel een stuk hoger en voor cannabis juist een stuk lager.

- Er is vaak beweerd dat de kans om te overlijden ten gevolge van ecstasygebruik onvoorspelbaar is en dat er geen 'veilige' dosis zou bestaan. [House of Commons, 2002] King en Corkery schrijven dat het op het niveau van het individu inderdaad niet mogelijk is om een voorspelling te doen over het risico om aan de gevolgen van ecstasy te overlijden, maar dat geldt niet op populatieniveau. Op populatieniveau is het aantal fatale incidenten door ecstasygebruik net zo voorspelbaar als voor amfetamine of cocaïne.

In de literatuur wordt nogal eens beweerd dat het aantal patiënten met al dan niet fatale ongewenste bijwerkingen van ecstasy extreem laag zou zijn in vergelijking met het grote aantal gebruikers. [Cole, 2014] De vraag is echter of dat wel juist is en in hoeverre dat ook geldt voor de huidige situatie waarbij veel ecstasypillen zeer hoog gedoseerd zijn. Het idee dat er geen dosis-effect relatie voor MDMA zou bestaan is een wijdverbreid misverstand. Zowel op individueel als op populatieniveau neemt het aantal of de ernst van ongewenste bijwerking toe met de dosis. [Niesink et al., 2015] Dat sommige personen bijzonder ongevoelig lijken te zijn voor de bijwerkingen van MDMA en anderen juist zeer gevoelig doet daar niets aan af. Fatale en/of ernstige MDMA-gerelateerde incidenten komen helaas veel vaker voor dan we op basis van de huidige monitoren weten.²⁷

De toename van het gebruik van ecstasy in het midden van de jaren negentig ging aanvankelijk gepaard met een stijging van het aantal ernstige en soms fatale incidenten. Bewustwording bij gebruikers en een aantal preventiemaatregelen hebben er destijds voor gezorgd dat het aantal incidenten waarbij ecstasy een rol speelde afnam. [Krul et al, 2012] Sinds 2010 worden we opnieuw geconfronteerd met een toename van het aantal ernstige ecstasygerelateerde incidenten. De meeste preventiemaatregelen uit de jaren negentig en het begin van deze eeuw bestaan nog steeds. Waarom dan deze plotselinge stijging? Om het tij te keren is het belangrijk om te weten wat er precies aan de hand is. Op het eerste gezicht lijkt het aantal mensen

²⁷ Dr. Van Fennema, arts bij de SEH van het LUMC in Leiden, meldde dat jaarlijks op de SEH/IC van het academisch ziekenhuis in Leiden alleen al 5 patiënten met een ernstige/fatale ecstasy gerelateerde gezondheidsprobleem worden behandeld. [Persoonlijke mededeling aan W. de Zwart (VWS)]

dat jaarlijks overlijdt aan de gevolgen van ecstasy beperkt. Maar de cijfers geven ons slechts een indicatie, de exacte cijfers kennen we niet.

- Het exact vaststellen van het aantal ernstige incidenten en van het aantal personen dat in Nederland overlijdt ten gevolge van het gebruik van ecstasy is met de beschikbare gegevens niet mogelijk. Het 'voorzorgsbeginsel' zegt dan dat, bij gebrek aan zeker weten, 'deskundigen' moeten adviseren om het gebruik van ecstasy (MDMA) te vermijden. Met name de werkers in de gezondheidszorg die wekelijks geconfronteerd worden met ernstige ecstasygerelateerde incidenten waarschuwen al enkele jaren voor het gebruik van ecstasy. [Harmsen, 2014; Krul et al., 2012]

Buitenlandse gegevens kunnen zeker niet één op één vertaald worden naar de Nederlandse situatie. Dat geldt met betrekking tot de situatie rondom PMMA, in Groot Brittannië sterven jaarlijks veel meer mensen aan met PMMA-vervuilde ecstasypillen dan in Nederland. Wat de Britse cijfers ons wel vertellen is dat de toename van hoog gedoseerde ecstasypillen gepaard gaat met een toename van het aantal ecstasygerelateerde (MDMA-gerelateerde) doden.

- Uit de Britse cijfers kan geconcludeerd worden dat terugdringen van het ecstasygebruik, dus van het aantal gebruikers en van de hoeveelheid die per gelegenheid wordt gebruikt, zal leiden tot minder ernstige en minder fatale incidenten.

In de praktijk lijkt het terugdringen van het ecstasygebruik, ondanks het feit dat MDMA op lijst I van de Opiumwet staat, niet mogelijk. Hoe raar dit voor werkers in de gezondheidszorg die regelmatig geconfronteerd worden met fatale ecstasyincidenten ook mag klinken. Om een verdere vermindering van het risicobewustzijn en een verdere normalisering van het gebruik tegen te gaan is het absolute noodzaak om gebruikers en potentiële gebruikers van ecstasy te voorzien van juiste informatie en misvattingen over 'veilige' ecstasy zo snel mogelijk uit de wereld te helpen.

Referenties

Inleiding

- Freye, E., & Levy, J. V. (2009). *Pharmacology and abuse of cocaine, amphetamines, ecstasy and related designer drugs*. New York: Springer-Verlag.
- Harmsen K. Zorgen om XTC. *Maandblad Geestelijke volksgezondheid*. 2014; **69**: 19.
- Kalant, H. (2001). The pharmacology and toxicology of "ecstasy"(MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal*, **165**(7), 917-928.
- Niesink, R. J., Brunt, T. M., & Croes, E. A. (2015). Ecstasy: PMMA, MDMA en hooggedoseerde pillen. *Verslaving*, **11**(2), 89-102.
- Pijlman, F. T. A., Krul, J., & Niesink, R. J. M. (2003). *Uitgaan en veiligheid: feiten en fictie over alcohol, drugs en gezondheidsverstoringen*. Trimbos-instituut.
- Rogers, G., Elston, J., Garside, R., Roome, C., Taylor, R., Younger, P., ... & Somerville, M. (2009). The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health technology assessment*, **13**(6), xii-338.
- van der Pol, P., en van Laar., M. (2015). *Kerncijfers drugsgebruik 2014* Tweede herziene uitgave. Trimbos-instituut, Utrecht, december 2015.

Hoofdstuk 1

- Amoroso T. The Psychopharmacology of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine and its Role in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Psychoactive Drugs* 2016;47(5):337-44.
- Brunt T.M., Niesink R.J. The Drug Information and Monitoring System (DIMS) in the Netherlands: implementation, results, and international comparison. *Drug Test Anal* 2011; **3**: 621-34.
- Brunt T.M., Koeter M.W., Niesink R.J., van den Brink W. Linking the pharmacological content of ecstasy tablets to the subjective experiences of drug users. *Psychopharmacology* 2012; **220**: 751-62.
- CBS i.s.m. RIVM en Trimbos-instituut (2014). *Gezondheidsenquête/leefstijlmonitor*. CBS: Den Haag, Bilthoven, Utrecht.
- Daveluy A., Geniaux H., Eiden C., Boucher A., Chenaf C., Deheul S. *et al.* Illicit drugs or medicines taken by parachuting. *Fundam Clin Pharmacol* 2015.
- De La Torre R., Farré M., Ortuno J., Mas M., Brenneisen R., Roset P.N. *et al.* Non-linear pharmacokinetics of MDMA (ecstasy) in humans. *British journal of clinical pharmacology* 2000; **49**: 104-9.

- Doblin R. A clinical plan for MDMA (Ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): partnering with the FDA. *Journal of psychoactive drugs* 2002; **34**: 185-94.
- Doblin R., Greer G., Holland J., Jerome L., Mithoefer M.C., Sessa B. A reconsideration and response to Parrott AC (2013) Human psychobiology of MDMA or Ecstasy: an overview of 25 years of empirical research. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2014; **29**: 105-8.
- Dumont G.J., Verkes R.J. A review of acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2006; **20**: 176-87.
- Goosens F.X., Frijns T., Van Hasselt N.E., Van Laar M.W. *Het Grote Uitgaansonderzoek 2013: uitgaanspatronen, middelengebruik en risicogedrag onder uitgaande jongeren en jongvolwassenen*. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- Green A.R., Gabrielsson J., Marsden C.A., Fone K.C. MDMA: on the translation from rodent to human dosing. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; **204**: 375-8.
- Gudelsky G.A., Yamamoto B.K. Actions of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on cerebral dopaminergic, serotonergic and cholinergic neurons. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2008; **90**: 198-207.
- Kalant H. The pharmacology and toxicology of ecstasy (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal* 2001; **165**: 917-28.
- Kirkpatrick, M. G., Baggott, M. J., Mendelson, J. E., Galloway, G. P., Liechti, M. E., Hysek, C. M., & de Wit, H. (2014). MDMA effects consistent across laboratories. *Psychopharmacology*, **231**(19), 3899-3905.
- Meyer J.S. 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives. *Substance abuse and rehabilitation* 2013; **4**: 83.
- Niesink R.J., Brunt T.M., Croes E.A. Ecstasy: PMMA, MDMA en hooggedoseerde pillen. *Verslaving* 2015; **2**: 89-102.
- Poelmans I, van der Pol P, Reinerie P, Rigter S, Schipper V. Resultaten van de enquête afgenomen onder bezoekers van de testservice in 2014 van Indigo Haaglanden, Iriszorg Arnhem en Nijmegen en Jellinek Amsterdam.[Interne publicatie] 1-16. 2015. Utrecht, Bureau DIMS.
- Sessa B., Nutt D. Making a medicine out of MDMA. *The British Journal of Psychiatry* 2015; **206**: 4-6.
- Tancer M.E., Johanson C.E. The subjective effects of MDMA and mCPP in moderate MDMA users. *Drug and alcohol dependence* 2001; **65**: 97-101.
- Ter Bogt T.F., Gabhainn S.N., Simons-Morton B.G., Ferreira M., Hublet A., Godeau E. et al. Dance is the new metal: Adolescent music preferences and substance use across Europe. *Substance use & misuse* 2012; **47**: 130-42.
- Topp L., Hando J., Dillon P., Roche A., Solowij N. Ecstasy use in Australia: patterns of use and associated harm. *Drug and alcohol dependence* 1999; **55**: 105-15.
- van der Pol, P., en van Laar., M. (2015). Kerncijfers drugsgebruik 2014 Tweede herziene uitgave. Trimbos-instituut, Utrecht, december 2015.
- Van Rooij A.J., Schoenmakers T.M., Van de Mheen D. *Nationaal Prevalentie Onderzoek Middelengebruik 2009: kerncijfers 2009*. Rotterdam: IVO; 2011.
- Wesseling, F. en Bezemer, D. (2015). Drugs voor junkies en dummies. Alles wat je zou moeten weten over de meest voorkomende soorten drugs. Amsterdam: Prometheus.

Vervaeke H. Stimulerende middelen: XTC. In: Kerssemakers R., van Meerten R., Noorlander E., Vervaeke H., editors. *Drugs en alcohol: Gebruik, misbruik en verslaving*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2008. p. 245-78.

Wouters M., Nabben T., Benschop A., Korf D.J. Drug use trends in Amsterdam nightlife, 2013. *None (EN)* 2014; **4**.

Hoofdstuk 2

Baselt RC (2002). *Disposition of Toxic Drugs & Chemicals in Man*, 6th edn. Chemical Toxicology Institute: London. pp 687–688.

Capela J.P., Carmo H., Remiao F., Bastos M.L., Meisel A., Carvalho F. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Molecular neurobiology* 2009; **39**: 210-71.

Carvalho M., Carmo H., Costa V.M., Capela J.P., Pontes H., Remiao F. *et al.* Toxicity of amphetamines: an update. *Archives of toxicology* 2012; **86**: 1167-231.

Cole JC, Sumnall HR. The pre-clinical behavioural pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Neurosci Biobehav Rev* 2003 **27**(3):199-217.

De La Torre R., Farré M., Ortuno J., Mas M., Brenneisen R., Roset P.N. *et al.* Non-linear pharmacokinetics of MDMA (ecstasy) in humans. *British journal of clinical pharmacology* 2000; **49**: 104-9.

De La Torre R., Farré M., Roset P.N., Pizarro N., Abanades S., Segura M. *et al.* Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Therapeutic drug monitoring* 2004; **26**: 137-44.

Dumont GJ, Wezenberg E, Valkenberg MM, de Jong CA, Buitelaar JK, van Gerven JM, *et al.* Acute neuropsychological effects of MDMA and ethanol (co-)administration in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2008 **197**(3):465-74.

Dumont GJ, Kramers C, Sweep FC, Touw DJ, van Hasselt JG, de KM, *et al.* Cannabis coadministration potentiates the effects of "ecstasy" on heart rate and temperature in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2009 **86**(2):160-6.

Dumont GJ, van Hasselt JG, de KM, van Gerven JM, Touw DJ, Buitelaar JK, *et al.* Acute psychomotor, memory and subjective effects of MDMA and THC co-administration over time in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2011 **25**(4):478-89.

Elliott S.P. MDMA and MDA concentrations in antemortem and postmortem specimens in fatalities following hospital admission. *J Anal Toxicol* 2005; **29**: 296-300.

Fallon J.K., Shah D., Kicman A.T., Hutt A.J., Henry J.A., Cowan D.A. *et al.* Action of MDMA (ecstasy) and its metabolites on arginine vasopressin release. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; **965**: 399-409.

Farré M., de la T.R., Mathuna B.O., Roset P.N., Peiro A.M., Torrens M. *et al.* Repeated doses administration of MDMA in humans: pharmacological effects and pharmacokinetics. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; **173**: 364-75.

Farré M., Abanades S., Roset P.N., Peiro A.M., Torrens M., O'Mathuna B. *et al.* Pharmacological interaction between 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and paroxetine: pharmacological effects and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; **323**: 954-62.

- Gilhooly T.C., Daly A.K. CYP2D6 deficiency, a factor in ecstasy related deaths? *Br J Clin Pharmacol* 2002; **54**: 69-70.
- Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev* 2003 **55**(3):463-508.
- Hammersley R., Ditton J., Smith I., Short E. Patterns of ecstasy use by drug users. *British journal of criminology* 1999; **39**: 625-47.
- Han DD, Gu HH. Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. *BMC Pharmacol* 2006 **6**:6.
- Hechler V, Gobaille S, Bourguignon JJ, Maitre M. Extracellular events induced by gamma-hydroxybutyrate in striatum: a microdialysis study. *J Neurochem* 1991 **56**(3):938-44.
- Hechler V, Peter P, Gobaille S, Bourguignon JJ, Schmitt M, Ehrhardt JD, et al. gamma-Hydroxybutyrate ligands possess antidopaminergic and neuroleptic-like activities. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 **264**(3):1406-14.
- Henry J.A., Hill I.R. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998; **352** : 1751-2.
- Hernandez-Lopez C, Farré M, Roset PN, Menoyo E, Pizarro N, Ortuno J, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 **300**(1):236-44.
- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 2004;**47** Suppl 1:345-58.
- Hysek CM, Simmler LD, Ineichen M, Grouzmann E, Hoener MC, Brenneisen R, et al. The norepinephrine transporter inhibitor reboxetine reduces stimulant effects of MDMA ("ecstasy") in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2011 **90**(2):246-55.
- Hysek CM, Simmler LD, Nicola VG, Vischer N, Donzelli M, Krahenbuhl S, et al. Duloxetine inhibits effects of MDMA ("ecstasy") in vitro and in humans in a randomized placebo-controlled laboratory study. *PLoS One* 2012;**7**(5):e36476.
- Hysek CM, Simmler LD, Schillinger N, Meyer N, Schmid Y, Donzelli M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of methylphenidate and MDMA administered alone or in combination. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014 **17**(3):371-81.
- Irvine R.J., Keane M., Felgate P., McCann U.D., Callaghan P.D., White J.M. Plasma drug concentrations and physiological measures in dance party participants. *Neuropsychopharmacology* 2006; **31**: 424-30.
- Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 2003 **126**(Pt 6):1252-70.
- Kalant H. The pharmacology and toxicology of Ecstasy (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal* 2001; **165**: 917-28.
- Kim SY, Anderson IB, Dyer JE, Barker JC, Blanc PD. High-risk behaviors and hospitalizations among gamma hydroxybutyrate (GHB) users. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2007;**33**(3):429-38.
- Kolbrich E.A., Goodwin R.S., Gorelick D.A., Hayes R.J., Stein E.A., Huestis M.A. Physiological and subjective responses to controlled oral MDMA administration. *Journal of clinical psychopharmacology* 2008; **28**: 432.

- Kraemer T., Maurer H.H. Toxicokinetics of amphetamines: metabolism and toxicokinetic data of designer drugs, amphetamine, methamphetamine, and their N-alkyl derivatives. *Ther Drug Monit* 2002; **24**: 277-89.
- Kreth K., Kovar K., Schwab M., Zanger U.M. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "Ecstasy"-related designer drugs. *Biochem Pharmacol* 2000; **59**: 1563-71.
- Liechti ME, Vollenweider FX. The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2000; **14**(3):269-74.
- McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ, Guthrie SK. Prevalence and correlates of illicit methylphenidate use among 8th, 10th, and 12th grade students in the United States, 2001. *J Adolesc Health* 2004; **35**(6):501-4.
- Morefield K.M., Keane M., Felgate P., White J.M., Irvine R.J. Pill content, dose and resulting plasma concentrations of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in recreational ecstasy users. *Addiction* 2011; **106**: 1293-300.
- Odell M, Drummer OH (2001). *The Forensic Pharmacology of Drugs of Abuse*, 1st edn, Oxford University Press: Oxford.
- Papaseit E., Vazquez A., Perez-Mana C., Pujadas M., de la T.R., Farré M. *et al.* Surviving life-threatening MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine, ecstasy) toxicity caused by ritonavir (RTV). *Intensive Care Med* 2012; **38**: 1239-40.
- Parrott A.C. Chronic tolerance to recreational MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or Ecstasy. *J Psychopharmacol* 2005; **19**: 71-83.
- Parrott AC. MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress. *J Psychopharmacol* 2006 **20**(2):147-63.
- Parrott AC, Milani RM, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Cannabis and Ecstasy/MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): an analysis of their neuropsychobiological interactions in recreational users. *J Neural Transm (Vienna)* 2007; **114**(8):959-68.
- Pilgrim J.L., Gerostamoulos D., Drummer O.H., Bollmann M. Involvement of amphetamines in sudden and unexpected death. *Journal of forensic sciences* 2009; **54**: 478-85.
- Pilgrim J.L., Woodford N., Drummer O.H. Cocaine in sudden and unexpected death: a review of 49 post-mortem cases. *Forensic science international* 2013; **227**: 52-9.
- Pohorecky LA, Brick J. Pharmacology of ethanol. *Pharmacol Ther* 1988; **36**(2-3):335-427.
- Ramaekers JG, Kuypers KP. Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on behavioral measures of impulsivity: alone and in combination with alcohol. *Neuropsychopharmacology* 2006; **31**(5):1048-55.
- Ramamoorthy Y, Yu AM, Suh N, Haining RL, Tyndale RF, Sellers EM. Reduced (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") metabolism with cytochrome P450 2D6 inhibitors and pharmacogenetic variants in vitro. *Biochem Pharmacol* 2002 **15**;63(12):2111-9.
- Rodsiri R., Spicer C., Green A.R., Marsden C.A., Fone K.C. Acute concomitant effects of MDMA binge dosing on extracellular 5-HT, locomotion and body temperature and the long-term effect on novel object discrimination in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; **213**: 365-76.

- Rothman RB, Baumann MH, Blough BE, Jacobson AE, Rice KC, Partilla JS. Evidence for noncompetitive modulation of substrate-induced serotonin release. *Synapse* 2010;**64**(11):862-9.
- Schmeichel BE, Zemlan FP, Berridge CW. A selective dopamine reuptake inhibitor improves prefrontal cortex-dependent cognitive function: potential relevance to attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropharmacology* 2013;**64**:321-8.
- Schulz S. MDMA & cannabis: a mini-review of cognitive, behavioral, and neurobiological effects of co-consumption. *Curr Drug Abuse Rev* 2011;**4**(2):81-6.
- Schwaninger AE, Meyer MR, Barnes AJ, Kolbrich-Spargo EA, Gorelick DA, Goodwin RS, et al. Urinary excretion kinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its phase I and phase II metabolites in humans following controlled MDMA administration. *Clin Chem* 2011;**57**(12):1748-56.
- Segura M., Farré M., Pichini S., Peiro A.M., Roset P.N., Ramirez A. et al. Contribution of cytochrome P450 2D6 to 3,4-methylenedioxymethamphetamine disposition in humans: use of paroxetine as a metabolic inhibitor probe. *Clin Pharmacokinet* 2005; **44**: 649-60.
- Silins, E., Copeland, J. & Dillon, P. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;**41**(8):649-55.
- Smilkstein M.J., Smolinske S.C., Rumack B.H. A case of MAO inhibitor/MDMA interaction: agony after ecstasy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987; **25**: 149-59.
- Sun Z, Murry DJ, Sanghani SP, Davis WI, Kedishvili NY, Zou Q, et al. Methylphenidate is stereoselectively hydrolyzed by human carboxylesterase CES1A1. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;**310**(2):469-76.
- Topp L., Hando J., Dillon P., Roche A., Solowij N. Ecstasy use in Australia: patterns of use and associated harm. *Drug and alcohol dependence* 1999; **55**: 105-15.
- Van den Ende DVM, Schoenmakers TM, Issa SM, van de Mheen D. *Niet voorgeschreven gebruik van ADHD medicatie: Redenen voor gebruik, gevolgen en verslaving*. Rotterdam: IVO; 2010. Report No.: 76.
- Verrico CD, Miller GM, Madras BK. MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;**189**(4):489-503.
- Vuori E., Henry J.A., Ojanpera I., Nieminen R., Savolainen T., Wahlsten P. et al. Death following ingestion of MDMA (ecstasy) and mocllobemide. *Addiction* 2003; **98**: 365-8.
- Wijers L, Croes E, Valkenberg H. *Factsheet Monitor drugsincidenten 2015*. Utrecht: Trimbos-instituut; 2016.
- Wilkins C, Sweetsur P, Griffiths R. Recent trends in pharmaceutical drug use among frequent injecting drug users, frequent methamphetamine users and frequent ecstasy users in New Zealand, 2006-2009. *Drug Alcohol Rev* 2011;**30**(3):255-63.
- Winstock A.R., Griffiths P., Stewart D. Drugs and the dance music scene: a survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in the UK. *Drug and alcohol dependence* 2001; **64**: 9-17.
- Yang J., Jamei M., Heydari A., Yeo K.R., De La Torre R., Farr+® M. et al. Implications of mechanism-based inhibition of CYP2D6 for the pharmacokinetics and toxicity of MDMA. *Journal of Psychopharmacology* 2006; **20**: 842-9.

Hoofdstuk 3

- De La Torre R., Farré M., Ortuno J., Mas M., Brenneisen R., Roset P.N. *et al.* Non-linear pharmacokinetics of MDMA (ecstasy) in humans. *British journal of clinical pharmacology* 2000; **49**: 104-9.
- Dumont G.J., Verkes R.J. A review of acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2006; **20**: 176-87.
- Green A.R., Mehan A.O., Elliott J.M., O'Shea E., Colado M.I. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev* 2003; **55**: 463-508.
- Gudelsky G.A., Yamamoto B.K. Actions of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on cerebral dopaminergic, serotonergic and cholinergic neurons. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2008; **90**: 198-207.
- Niesink R.J., Brunt T.M., Croes E.A. Ecstasy: PMMA, MDMA en hooggedoseerde pillen. *Verslaving* 2015; **2**: 89-102.
- Tancer M.E., Johanson C.E. The subjective effects of MDMA and mCPP in moderate MDMA users. *Drug and alcohol dependence* 2001; **65**: 97-101.

Hoofdstuk 4

- Ahmed J.M., Salame M.Y., Oakley G.D. Chest pain in a young girl. *Postgraduate medical journal* 1998; **74**: 115.
- Aitchison K.J., Tsapakis E.M., Huezo-Diaz P., Kerwin R.W., Forsling M.L., Wolff K. Ecstasy (MDMA)-induced hyponatraemia is associated with genetic variants in CYP2D6 and COMT. *J Psychopharmacol* 2012; **26**: 408-18.
- Andreu V., Mas A., Bruguera M., Salmeron J.M., Moreno V., Nogué S. *et al.* Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *Journal of hepatology* 1998; **29**: 394-7.
- Antolino-Lobo I., Meulenbelt J., van den Berg M., van Duursen M.B. A mechanistic insight into 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")-mediated hepatotoxicity. *Vet Q* 2011; **31**: 193-205.
- Archer T. Ecstasy toxicity and the cooling factor. *Emerg Med J* 2008; **25**: 534.
- Argo V., Brillant E., Fulgencio J.P., Bonnet F. [A young man' spontaneous pneumomediastinum]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; **28**: 505-6.
- Atayan Y., Cagin Y.F., Erdogan M.A., Harputluoglu M.M., Bilgic Y. Ecstasy induced acute hepatic failure. Case reports. *Acta Gastroenterol Belg* 2015; **78**: 53-5.
- Auer J., Berent R., Weber T., Lassnig E., Eber B. Subarachnoid haemorrhage with "Ecstasy" abuse in a young adult. *Neurological Sciences* 2002; **23**: 199-201.
- Badon L.A., Hicks A., Lord K., Ogden B.A., Meleg-Smith S., Varner K.J. Changes in cardiovascular responsiveness and cardiotoxicity elicited during binge administration of Ecstasy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002; **302**: 898-907.
- Bagley W.H., Yang H., Shah K.H. Rhabdomyolysis. *Internal and emergency medicine* 2007; **2**: 210-8.

- Bassi S., Rittoo D. Ecstasy and chest pain due to coronary artery spasm. *International journal of cardiology* 2005; **99**: 485-7.
- Baumann S., Becher T., Frambach D., Wenz H., Kirschning T., Borggrefe M. *et al.* [Hyponatremia-induced life-threatening cerebral edema after ecstasy use]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2015.
- Bedi G., Hyman D., de Wit H. Is ecstasy an empathogen? Effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biological psychiatry* 2010; **68**: 1134-40.
- Behan W.M.H., Madigan M., Clark B.J., Goldberg J., McLellan D.R. Muscle changes in the neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Clinical Pathology* 2000; **53**: 223-7.
- Bingham C., Beaman M., Nicholls A.J., Anthony P.P. Necrotizing renal vasculopathy resulting in chronic renal failure after ingestion of methamphetamine and 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy'). *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998; **13**: 2654-5.
- Birmes P., Coppin D., Schmitt L., Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *Canadian Medical Association Journal* 2003; **168**: 1439-42.
- Boucher A., Zine A., Jaziri F., Bernard N., Jeannoel P., Descotes J. [Ecstasy poisoning in a 10-month-old infant]. *Arch Pediatr* 2009; **16**: 1346-9.
- Brauer R.B., Heidecke C.D., Nathrath W., Beckurts K.T.E., Vorwald P., Zilker T.R. *et al.* Liver transplantation for the treatment of fulminant hepatic failure induced by the ingestion of ecstasy. *Transplant international* 1997; **10**: 229-33.
- Brown J., Sharma S., Gasperino J. Use of n-acetylcysteine for the management of acute liver failure due to MDMA toxicity. *Crit Care Med* 2013; **41**: A326.
- Bryden A.A., Rothwell P.J., O'Reilly P.H. Urinary retention with misuse of "ecstasy". *BMJ: British Medical Journal* 1995; **310**: 504.
- Caballero F., Lopez-Navidad A., Cotorruelo J., Txoperena G. Ecstasy-induced brain death and acute hepatocellular failure: multiorgan donor and liver transplantation. *Transplantation* 2002; **74**: 532-7.
- Carrera P., Iyer V.N. Profound hypoglycemia with ecstasy intoxication. *Case Rep Emerg Med* 2015; **2015**: 483153.
- Carvalho M., Carmo H., Costa V.M., Capela J.P., Pontes H., Remiao F. *et al.* Toxicity of amphetamines: an update. *Archives of toxicology* 2012; **86**: 1167-231.
- Claffey C. A 26-year-old woman with sudden onset cerebral edema. *J Emerg Nurs* 2011; **37**: 55-6.
- Clause A.L., Coche E., Hantson P., Jacquet L.M. Spontaneous pneumomediastinum and epidural pneumatosis after oral ecstasy consumption. *Acta Clin Belg* 2014; **69**: 146-8.
- Cohen R.S. Adverse symptomatology and suicide associated with the use of methylenedioxymethamphetamine (MDMA; Ecstasy). *Biological psychiatry* 1996; **39**: 819-20.
- Coore J.R. A fatal trip with ecstasy: a case of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine/3, 4-methylenedioxyamphetamine toxicity. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1996; **89**: 51P-2P.
- Cox D.E. Rave the grave. *Forensic science international* 1993; **60**: 5-6.

- Cregler L.L., Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *New England Journal of Medicine* 1986; **315**: 1495-500.
- Creighton F.J., Black D.L., Hyde C.E. 'Ecstasy' psychosis and flashbacks. *The British Journal of Psychiatry* 1991; **159**: 713-5.
- Croes E., Niesink R.J.M. De acute en chronische complicaties van cocaïnegebruik. *Nurse Academy* 2015; **4**: 49-53.
- Cumpston K.L., Dodd L., Wolf C., Wills B.K., Stromberg P.E. Acute cardiomyopathy in a teenager using Molly's Mosquito Cap identified as fluoroamphetamine and prescription modafanil. *Clin Toxicol* 2012; **50**: 712.
- Cunningham M. Ecstasy-induced rhabdomyolysis and its role in the development of acute renal failure. *Intensive and critical care nursing* 1997; **13**: 216-23.
- Dahl M.K., Johansen S.S., Ramlau J., Jensen K.A. [Survival after severe ecstasy intoxication]. *Ugeskr Laeger* 2008; **170**: 3678.
- DanceSafe. (2009). Drug Info: What is Ecstasy? Retrieved January 12, 2016, from <http://www.dancesafe.org/documents/druginfo/ecstasy.php>
- Davies O., Batajoo-Shrestha B., Sosa-Popoteur J., Olibrice M. Full recovery after severe serotonin syndrome, severe rhabdomyolysis, multi-organ failure and disseminated intravascular coagulopathy from MDMA. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 2014; **43**: 117-9.
- Davison D., Parrott A.C. Ecstasy (MDMA) in recreational users: self-reported psychological and physiological effects. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental* 1997; **12**: 221-6.
- De Carlis L., De Gasperi A, Slim AO, Giacomoni A, Corti A, Mazza E, Di Benedetto F, Lauterio A, Arcieri K, Maione G, Rondinara GF, Forti D. Liver transplantation for ecstasy-induced fulminant hepatic failure. *Transplant Proc.* 2001 **33**(5):2743-4.
- De Man R.A., Wilson J.H., Tjen H.S. [Acute liver failure caused by methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy')]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 1993; **137**: 727-9.
- Delgado J.H., Caruso M.J., Waksman J.C., Honigman B., Stillman D. Acute, transient urinary retention from combined ecstasy and methamphetamine use. *The Journal of emergency medicine* 2004; **26**: 173-5.
- DeMaria S Jr, Bryson E.O., Frost E.A. Anesthetic implications of acute methylenedioxymethamphetamine intoxication in a patient with traumatic intracerebral hemorrhage. *Middle East J Anaesthesiol* 2009; **20**: 281-4.
- Dhalla NS, Sasaki H, Mochizuki S, Dhalla KS, Liu X, Elimban V (2001) *Catecholamine-induced cardiomyopathy*. In: Acosta D (ed) Cardiovascular toxicity. Raven Press, New York, pp 269– 318
- Diffley M., Armenian P., Gerona R., Reinhartz O., Avasarala K. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia found in an adolescent after a methylenedioxymethamphetamine and marijuana-induced cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012; **40**: 2223-6.
- Dordevic S., Tomasevic G. [Ecstasy tablets intoxication with lethal outcome]. *Vojnosanit Pregl* 2007; **64**: 635-8.
- Dowling G.P., McDonough E.T., Bost R.O. 'Eve'and'ecstasy': A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *Jama* 1987; **257**: 1615-7.

- Droogmans S., Cosyns B., D'haenen H., Creten E., Weytjens C., Franken P.R. *et al.* Valvular heart disease associated with MDMA abuse. *European Heart Journal* 2007; **28**: 558.
- Dumont G.J., Verkes R.J. A review of acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2006; **20**: 176-87.
- Dykhuizen R.S., Brunt P.W., Atkinson P., Simpson J.G., Smith C.C. Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis. *Gut* 1995; **36**: 939-41.
- Eifinger F., Roth B., Kroner L., Rothschild M.A. Severe Ecstasy poisoning in an 8-month-old infant. *Eur J Pediatr* 2008; **167**: 1067-70.
- Eldehni M.T., Roberts I.S.D., Naik R., Vaux E. Case report of ecstasy-induced renal venous thrombosis. *NDT Plus* 2010; **3**: 459-60.
- Eldes N., Ameer H., Horozoğlu H., Yilmaz Y. Increased creatinine kinase levels due to MDMA use without myoglobinuria and renal failure. *Marmara Med J* 2012; **25**: 41-4.
- Ellis A.J., Wendon J.A., Portmann B., Williams R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut* 1996; **38**: 454-8.
- EROWID, (2001). Misinformation about Illicit Drugs: A response to a letter in the New England Journal of Medicine. https://www.erowid.org/general/mentions/mentions_2001-10_nejm_response.shtml (Laatst bezocht, 13 juli 2016)
- Faber W., Hirner A., Kaminski M. [Unusual cause of pneumomediastinum]. *Chirurg* 2008; **79**: 680-1.
- Fahal I.H., Sallomi D.F., Yaqoob M., Bell G.M. Acute renal failure after ecstasy. *Bmj* 1992; **305**: 29.
- Farah R., Farah R. Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine)-induced inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Pediatr Emerg Care* 2008; **24**: 615-7.
- Feldman K.W., Mazor S. Ecstasy ingestion causing heatstroke-like, multiorgan injury in a toddler. *Pediatr Emerg Care* 2007; **23**: 725-6.
- Fernando T., Gilbert J.D., Carroll C.M., Byard R.W. Ecstasy and suicide. *J Forensic Sci* 2012; **57**: 1137-9.
- Fidler H., Dhillon A., Gertner D., Burroughs A. Chronic ecstasy (3, 4-methylenedioxymetamphetamine) abuse: a recurrent and unpredictable cause of severe acute hepatitis. *Journal of hepatology* 1996; **25**: 563-6.
- Fineschi V., Masti A. Fatal poisoning by MDMA (ecstasy) and MDEA: a case report. *International journal of legal medicine* 1996; **108**: 272-5.
- Fitzgerald J.L., Reid J.J. Sympathomimetic actions of methylenedioxymethamphetamine in rat and rabbit isolated cardiovascular tissues. *Journal of pharmacy and pharmacology* 1994; **46**: 826-32.
- Fulceri F., Ferrucci M., Lenzi P., Soldani P., Bartalucci A., Paparelli A. *et al.* MDMA (ecstasy) enhances loud noise induced morphofunctional alterations in heart and adrenal gland. *Microscopy research and technique* 2011; **74**: 874-87.
- Gai Z.T., Zhang Y., Liang M.F., Jin C., Zhang S., Zhu C.B. *et al.* Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. *J Infect Dis* 2012; **206**: 1095-102.
- Garbino J., Henry J.A., Mentha G., Romand J.A. Ecstasy ingestion and fulminant hepatic failure: liver transplantation to be considered as a last therapeutic option. *Veterinary and human toxicology* 2001; **43**: 99-102.

- Gardner H., Lawn N., Fatovich D.M., Archer J.S. Acute hippocampal sclerosis following ecstasy ingestion. *Neurology* 2009; **73**: 567-9.
- Geniaux H., Griton M., Videcoq M., Castaing N., Titier K., Miremont-Salamo G. *et al.* MDMA and life-threatening complication: A propos of 2 cases. *Fundam Clin Pharmacol* 2014; **28**: 47.
- Gesi M., Soldani P., Lenzi P., Ferrucci M., Giusiani A., Fornai F. *et al.* Ecstasy during loud noise exposure induces dramatic ultrastructural changes in the heart. *Pharmacology & toxicology* 2002; **91**: 29-33.
- Ghatol A., Kazory A. Ecstasy-associated acute severe hyponatremia and cerebral edema: a role for osmotic diuresis? *J Emerg Med* 2012; **42**: e137-e140.
- Gledhill J.A., Moore D.F., Bell D., Henry J.A. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1993; **56**: 1036.
- Goossens, F. X., Frijns, T., van Hasselt, N. E., & van Laar, M. W. (2014). *Het Grote Uitgaansonderzoek 2013*. Trimbos Institute, Utrecht, The Netherlands.
- Green A.R., Cross A.J., Goodwin G.M. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or ecstasy). *Psychopharmacology* 1995; **119**: 247-60.
- Green A.R., Mechan A.O., Elliott J.M., O'Shea E., Colado M.I. The pharmacology and clinical pharmacology of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). *Pharmacological reviews* 2003; **55**: 463-508.
- Green A.R., Gabrielsson J., Marsden C.A., Fone K.C. MDMA: on the translation from rodent to human dosing. *Psychopharmacology* 2009; **204**: 375-8.
- Greene S.L., Dargan P.I., O'Connor N., Jones A.L., Kerins M. Multiple toxicity from 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy). *The American journal of emergency medicine* 2003; **21**: 121-4.
- Gritti P., Agostinis C., Bortolotti G.M., Zilio A. Are we aware of ecstasy effects? *Internal and emergency medicine* 2009; **4**: 175-7.
- Guneysel O., Onur O.E., Akoglu H., Denizbasi A. Ecstasy-induced recurrent toxic hepatitis in a young adult. *Curr Ther Res Clin Exp* 2008; **69**: 260-5.
- Guo M., Dong Z., Qiao J., Yu C., Sun Q., Hu K. *et al.* Severe acute radiation syndrome: treatment of a lethally co-source irradiated accident victim in China with HLA-mismatched peripheral blood stem cell transplantation and mesenchymal stem cells. *J Radiat Res* 2014; **55**: 205-9.
- Halachanova V, Sansone RA, McDonald S. Delayed rhabdomyolysis after ecstasy use. *Mayo Clin Proc.* 2001 Jan;76(1):112-3.
- Hall A.P., Henry J.A. Acute toxic effects of Ecstasy (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *British journal of anaesthesia* 2006; **96**: 678-85.
- Harper K., Hernandez S. A case of MDMA-associated rhabdomyolysis, disseminated intravascular coagulation, intracerebral hemorrhage, and multi-organ system failure potentially enhanced by propofol. *Clin Toxicol* 2014; **52**: 374.
- Harrison, A. (2015) Thump.vice.com, december 2, 2015
<https://thump.vice.com/nl/article/britse-media-schuiven-de-zelfmoord-van-een-student-af-op-mdma> Geraadpleegd, 23 januari, 2016

- Henry J.A., Hill I.R. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *The Lancet* 1998; **352**: 1751-2.
- Henry J.A. Ecstasy and the dance of death. *Bmj* 1992; **305**: 5-6.
- Henry J.A., Fallon J.K., Kicman A.T., Hutt A.J., Cowan D.A., Forsling M. Low-dose MDMA (ecstasy) induces vasopressin secretion. *The Lancet* 1998; **351**: 1784.
- Hoshi R., Bisla J., Curran H.V. The acute and sub-acute effects of ecstasy (MDMA) on processing of facial expressions: preliminary findings. *Drug and Alcohol Dependence* 2004; **76**: 297-304.
- Hua Y.S., Liang R., Liang L., Huang G.Z. Contraction band necrosis in two ecstasy abusers: a latent lethal lesion associated with ecstasy. *Am J Forensic Med Pathol* 2009; **30**: 295-7.
- Hughes J.C., McCabe M., Evans R.J. Intracranial haemorrhage associated with ingestion of 'ecstasy'. *Archives of emergency medicine* 1993; **10**: 372-4.
- Inman D.S., Greene D. The agony and the ecstasy: acute urinary retention after MDMA abuse. *BJU international* 2003; **91**: 123.
- Irvine R.J., Keane M., Felgate P., McCann U.D., Callaghan P.D., White J.M. Plasma drug concentrations and physiological measures in dance party participants. *Neuropsychopharmacology* 2006; **31**: 424-30.
- Ishigami A, Tokunaga I, Gotohda T, Kubo S (2003) Immunohistochemical study of myoglobin and oxidative injury-related markers in the kidney of methamphetamine abusers. *Leg Med (Tokyo)* **5**(1):42-48.
- Iversen L. *Speed, ecstasy, ritalin: the science of amphetamines*. Oxford University Press; 2008.
- Johnson J., Patel S., Saraf-Lavi E., Aziz-Sultan M.A., Yavagal D.R. Posterior spinal artery aneurysm rupture after 'Ecstasy' abuse. *BMJ Case Rep* 2014; **2014**.
- Jones A.L., Simpson K.J. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13**: 129-133.
- Kahn D.E., Ferraro N., Benveniste R.J. 3 cases of primary intracranial hemorrhage associated with "Molly", a purified form of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *J Neurol Sci* 2012; **323**: 257-60.
- Karlović M.Z., Alibegović A., Balavic J.e. Our experiences with fatal ecstasy abuse (two case reports). *Forensic science international* 2005; **147**: S77-S80.
- Karlović M.Z. Diagnostic values of combined glucose and lactate values in cerebrospinal fluid and vitreous humour--our experiences. *Forensic Sci Int* 2004; **146 Suppl**: S19-S23.
- Kaye S., Darke S., Duffell J. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-related fatalities in Australia: demographics, circumstances, toxicology and major organ pathology. *Drug and Alcohol Dependence* 2009; **104**: 254-61.
- Khakoo S.I., Coles C.J., Armstrong J.S., Barry R.E. Hepatotoxicity and accelerated fibrosis following 3, 4-methylenedioxymetamphetamine ("ecstasy") usage. *Journal of clinical gastroenterology* 1995; **20**: 244-7.
- Kim J.S., Rou W.S., Ahn B.M., Moon H.S., Kang S.H., Sung J.K. *et al.* [Gastric perforation caused by primary gastric diffuse large B cell lymphoma]. *Korean J Gastroenterol* 2015; **65**: 43-7.
- Kim M.J., Bae G.S., Jo I.J., Choi S.B., Kim D.G., Shin J.Y. *et al.* Loganin protects against pancreatitis by inhibiting NF-kappaB activation. *Eur J Pharmacol* 2015; **765**: 541-50.

- Kirkpatrick M.G., Baggott M.J., Mendelson J.E., Galloway G.P., Liechti M.E., Hysek C.M., et al. MDMA effects consistent across laboratories. *Psychopharmacology (Berl)* 2014 **231**(19):3899-905.
- Kiyatkin E.A., Sharma H.S. Acute methamphetamine intoxication: brain hyperthermia, blood-brain barrier, brain edema, and morphological cell abnormalities. *International review of neurobiology* 2009; **88**: 65-100.
- Klys M., Rojek S., Woźniak K., Rzepecka-Woźniak E. Fatality due to the use of a designer drug MDMA (Ecstasy). *Legal Med* 2007; **9**: 185-91.
- Krul, J. (2013). *Mass Gathering Medicine at raves: Incidents and substance-related emergencies*. Amsterdam: Vrije Universiteit PhD thesis.
- Krul J., Blankers M., Girbes A.R. Substance-related health problems during rave parties in the Netherlands (1997-2008). *PloS one* 2011; **6**: e29620.
- Kubbenga I.E., Postma N., Ramakers B.P. [Pneumothorax and pneumopericardium after ecstasy use: an uncommon complication]. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2015; **159**: A8592.
- Kwon C., Zaritsky A., Dharnidharka V.R. Transient proximal tubular renal injury following Ecstasy ingestion. *Pediatric Nephrology* 2003; **18**: 820-2.
- Lai T.I., Hwang J.J., Fang C.C., Chen W.J. Methylene 3, 4 dioxymethamphetamine coinduced acute myocardial infarction. *Annals of emergency medicine* 2003; **42**: 759-62.
- Lange R.A., Hillis L.D. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001 **345**(5):351-8.
- Lee G.Y.F., Gong G.W.K., Vrodo N., Brophy B.P. Ecstasy induced subarachnoid haemorrhage: an under-reported neurological complication? *Journal of clinical neuroscience* 2003; **10**: 705-7.
- Lehane M., Rees C. When Ecstasy means agony. *Nurs Stand* 1996; **10**: 24-5.
- Lester S.J., Baggott M., Welm S., Schiller N.B., Jones R.T., Foster E. et al. Cardiovascular effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2000; **133**: 969-73.
- Libiseller K., Pavlic M., Grubwieser P., Rabl W. An announced suicide with ecstasy. *International journal of legal medicine* 2007; **121**: 40-3.
- Liechti M.E., Vollenweider F.X. The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology* 2000; **14**: 269-74.
- Liechti M.E., Kunz I., Kupferschmidt H. Acute medical problems due to Ecstasy use. Case-series of emergency department visits. *Swiss medical weekly* 2005; **135**: 652-7.
- Liechti M.E., Kunz I., Greminger P., Speich R., Kupferschmidt H. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. *Drug and Alcohol Dependence* 2006; **81**: 323-6.
- Lin P.Y., Lin C.C., Liu H.C., Lee M.D., Lee H.C., Ho C.S. et al. Rasburicase improves hyperuricemia in patients with acute kidney injury secondary to rhabdomyolysis caused by ecstasy intoxication and exertional heat stroke. *Pediatr Crit Care Med* 2011; **12**: e424-e427.
- Liu F., Hsiung M.C., Song H., Dian K., Tang H., Liu J. Unexpected coarctation of aorta detected by transesophageal echocardiography during patent ductus arteriosus ligation. *Front Med* 2013; **7**: 270-3.

- Möller M., Völz J., Paliege R., Lenz C., Gradaus R., Neuzner J. Ecstasy-induced myocardial infarction in a teenager: rare complication of a widely used illicit drug. *Clinical Research in Cardiology* 2010; **99**: 849-51.
- Maharaj R., Pingitore A., Menon K., Kane P., Wendon J., Bernal W. Images of the Month: MDMA-Induced Acute Liver Failure and Transient Abdominal Pneumatosis. *Am J Gastroenterol* 2015; **110**: 963.
- Maharaj R., Pingitore A., Menon K., Kane P., Wendon J., Bernal W. MDMA-Induced Acute Liver Failure and Transient Abdominal Pneumatosis. *American Journal of Gastroenterology* 2015; **110**: 963.
- Maharaj R., Pingitore A., Menon K., Kane P., Wendon J., Bernal W. Images of the Month. *The American journal of gastroenterology* 2015; **110**: 963.
- Marasco S.F., Lim H.K. Ecstasy-associated pneumomediastinum. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2007; **89**: 389-93.
- Martin T.L., Chiasson D.A., Kish S.J. Does hyperthyroidism increase risk of death due to the ingestion of ecstasy? *Journal of forensic sciences* 2007; **52**: 951-3.
- Mas M., Farré M., De La Torre R., Roset P.N., Ortuo J., Segura J. *et al.* Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999; **290**: 136-45.
- Matthai S.M., Davidson D.C., Sills J.A., Alexandrou D. Cerebral oedema after ingestion of MDMA ("ecstasy") and unrestricted intake of water. *BMJ: British Medical Journal* 1996; **312**: 1359.
- Mazur S., Hitchcock T. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and ecstasy abuse. *Emergency Medicine* 2001; **13**: 121-3.
- McEvoy A.W., Kitchen N.D., Thomas D.G. Intracerebral haemorrhage in young adults: the emerging importance of drug misuse. *Bmj* 2000; **320**: 1322-4.
- Mikula T., Kozłowska J., Wiercinska-Drapalo A. Alcohol and ecstasy (MDMA-3,4-methylenedioxymethamphetamine) overdose as a reason for acute hepatitis with gall bladder inflammation. *Drug Alcohol Rev* 2009; **28**: 685.
- Milroy C.M., Clark J.C., Forrest A.R. Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *Journal of Clinical Pathology* 1996; **49**: 149-53.
- Mizia-Stec K., Gasior Z., Wojnicz R., Haberka M., Mielczarek M., Wierzbicki A. *et al.* Severe dilated cardiomyopathy as a consequence of Ecstasy intake. *Cardiovasc Pathol* 2008; **17**: 250-3.
- Mizia-Stec K., Gàsior Z., Wojnicz R., Haberka M., Mielczarek M., Wierzbicki A. *et al.* Severe dilated cardiomyopathy as a consequence of Ecstasy intake. *Cardiovascular Pathology* 2008; **17**: 250-3.
- Montastruc F., Montastruc G., Vigreux P., Bruneval P., Guilbeau-Frugier C., Cron C. *et al.* Valvular heart disease in a patient taking 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'). *Br J Clin Pharmacol* 2012; **74**: 547-8.
- Montastruc F., Montastruc G., Vigreux P., Bruneval P., Guilbeau-Frocher C., Cron C. *et al.* A new cause of valvular heart disease: 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'). *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2012; **26**: 10.
- Morefield, K. M., Keane, M., Felgate, P., White, J. M., & Irvine, R. J.. The Acute Psychobiological Impacts of Illicit 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA,'Ecstasy') Consumption in Recreational Environments. *Neuropsychobiology*. 2009 Vol. 60, No. 3-4, pp. 216-216.

- Moritz M.L., Kalantar-Zadeh K., Ayus J.C. Ecstasy-associated hyponatremia: why are women at risk? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; gft192.
- Murthy B.V.S., Wilkes R.G., Roberts N.B. Creatine kinase isoform changes following ecstasy overdose. *Anaesthesia and intensive care* 1997; **25**: 156-9.
- Nadkarni G.N., Hoskote S.S., Piotrkowski J., Annapureddy N. Serotonin syndrome, disseminated intravascular coagulation, and hepatitis after a single ingestion of MDMA in an Asian woman. *Am J Ther* 2014; **21**: e117-e119.
- Narang R.K., Jadun C.K., Carr B. A case of MDMA toxicity with unusual clinical and neuroradiological features. *J Intensive Care Soc* 2014; **15**: 70-3.
- Nash J.F., Meltzer H.Y., Gudelsky G.A. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1988; **245**: 873-9.
- Niemeijer N.D., van Guldener C., van Wijngaarden P. [Symptomatic hyponatremia after ecstasy use]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; **153**: 568-70.
- Nifosi F., Martinuzzi A., Toffanin T., Costanzo R., Vestri A., Battaglia M. *et al.* Hippocampal remodelling after MDMA neurotoxicity: a single case study. *World J Biol Psychiatry* 2009; **10**: 961-8.
- O'Cain P.A., Hletko S.B., Ogden B.A., Varner K.J. Cardiovascular and sympathetic responses and reflex changes elicited by MDMA. *Physiology & behavior* 2000; **70**: 141-8.
- O'Shea E., Granados R., Esteban B., Colado M.I., Green A.R. The relationship between the degree of neurodegeneration of rat brain 5-HT nerve terminals and the dose and frequency of administration of MDMA (ecstasy). *Neuropharmacology* 1998; **37**: 919-26.
- Okunoye G.O., Dutton P. Acute myocardial infarction in pregnancy following unlicensed use of methylenedioxymethamphetamine (ecstasy). *Scottish medical journal* 2013; **58**: e4-e6.
- Papaseit E., Vazquez A., Perez-Mana C., Pujades M., de la Torre R., Farré M. *et al.* Acute severe mdma toxicity as result of a drug interaction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011; **109**: 43.
- Parrott, A. C., & Young, L. Increased body temperature in recreational Ecstasy/MDMA users out clubbing and dancing. *Journal of Psychopharmacology* 2005, Vol. 19, No. 5, pp. A26-A26.
- Parrott A.C., Adnum L., Evans A., Kissling C., Thome J. Heavy Ecstasy/MDMA use at cool house parties: substantial cortisol release and increased body temperature. *J Psychopharmacol* 2007; **21**: a35.
- Parrott A.C. MDMA and temperature: a review of the thermal effects of Ecstasy in humans. *Drug and Alcohol Dependence* 2012; **121**: 1-9.
- Parrott A.C., Lock J., Conner A.C., Kissling C., Thome J. Dance clubbing on MDMA and during abstinence from Ecstasy/MDMA: prospective neuroendocrine and psychobiological changes. *Neuropsychobiology* 2008; **57**: 165-80.
- Patel M.M., Belson M.G., Longwater A.B., Olson K.R., Miller M.A. Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-related hyperthermia. *The Journal of emergency medicine* 2005; **29**: 451-4.
- Pauwels S., Lemmens F., Eerdekens K., Penders J., Poesen K., Desmet K. *et al.* Ecstasy intoxication as an unusual cause of epileptic seizures in young children. *Eur J Pediatr* 2013; **172**: 1547-50.

- Payance A., Scotto B., Perarnau J.M., de M.A., Bacq Y. Severe chronic hepatitis secondary to prolonged use of ecstasy and cocaine. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; **37**: e109-e113.
- Pilgrim J.L., Gerostamoulos D., Drummer O.H. Deaths involving MDMA and the concomitant use of pharmaceutical drugs. *J Anal Toxicol* 2011; **35**: 219-26.
- Pilgrim J.L., Gerostamoulos D., Woodford N., Drummer O.H. Serotonin toxicity involving MDMA (ecstasy) and moclobemide. *Forensic Sci Int* 2012; **215**: 184-8.
- Pilgrim J.L., Gerostamoulos D., Drummer O.H., Bollmann M. Involvement of amphetamines in sudden and unexpected death. *Journal of forensic sciences* 2009; **54**: 478-85.
- Pittman J.A., Pounsford J.C. Spontaneous pneumomediastinum and Ecstasy abuse. *Journal of accident & emergency medicine* 1997; **14**: 335-6.
- Potash MN, Gordon KA, Conrad KL. Persistent Psychosis and Medical Complications After a Single Ingestion of MDMA "Ecstasy": A Case Report and Review of the Literature. *Psychiatry (Edgmont)* 2009 Jul;6(7):40-4.
- Qasim A., Townend J., Davies M.K. Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart* 2001; **85**: e10.
- Qasim A., Townend J., Davies M.K. Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart* 2001; **85**: e10.
- Rai S., Shrestha P., Katpally R., Adelman M. Holy Moly! severe serotonin syndrome associated with a recreational agent. *Chest* 2014; **146**.
- Ramaekers J.G., Kuypers K.P., Samyn N. Stimulant effects of 3, methylenedioxymethamphetamine (MDMA) 75 mg and methylphenidate 20 mg on actual driving during intoxication and withdrawal. *Addiction* 2006; **101**: 1614-21.
- Ramirez E.M.I., Ramos J.B., Lim A.A.G. A case report on MDMA-induced pneumothorax, pneumomediastinum, pneumorachis and subcutaneous emphysema. *Respirology* 2014; **19** : 234.
- Rejali D., Glen P., Odom N. Pneumomediastinum following Ecstasy (methylenedioxymetamphetamine, MDMA) ingestion in two people at the same 'rave'. *J Laryngol Otol* 2002; **116**: 75-6.
- Rella J.G., Murano T. Ecstasy and acute myocardial infarction. *Annals of emergency medicine* 2004; **44**: 550-1.
- Rella J.G., Nelson L.S., Hoffman R.S. years of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) toxicity. *Int J Med Toxicol* 2007; **3**: 28.
- Reneman L., Habraken J.B., Majoie C.B., Booij J., den Heeten G.J. MDMA (Ecstasy) and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings. *American journal of neuroradiology* 2000; **21**: 1001-7.
- Richards J.R., Johnson E.B., Stark R.W., Derlet R.W. Methamphetamine abuse and rhabdomyolysis in the ED: a 5-year study. *The American journal of emergency medicine* 1999; **17**: 681-5.
- Richman J., Ferber A. Severe aplastic anemia with hot pockets following daily Ecstasy ingestion. *Am J Hematol* 2008; **83**: 321-2.
- Riva N., Morana P., Cerri F., Gerevini S., Amadio S., Formaglio F. et al. Acute myelopathy selectively involving lumbar anterior horns following intranasal insufflation of ecstasy and heroin [4]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 908-9.

- Rogers G., Elston J., Garside R., Roome C., Taylor R., Younger P. *et al.* The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health Technol Assess* 2009; **13**: iii-xii, 1.
- Russell T., Riazi S., Kraeva N., Steel A.C., Hawryluck L.A. Ecstasy-induced delayed rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome in a patient with a novel variant in the ryanodine receptor type 1 gene. *Anaesthesia* 2012; **67**: 1021-4.
- Sadeghian S., Darvish S., Shahbazi S., Mahmoodian M. Two ecstasy-induced myocardial infarctions during a three month period in a young man. *Arch Iran Med* 2007; **10**: 409-12.
- Salah Z., Rajmane R.C. A rare case of 3,4-methylenedioxy-n-methylamphetamine (ecstasy) abuse leading to myocardial ischemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**.
- Sanjurjo E, Nogué S, Miró O, Munné P. [Analysis of patients attended in an emergency department due to ecstasy consumption]. *Med Clin (Barc)*. 2004 Jun 19;123(3):90-2.
- Sano R., Hasuike T., Nakano M., Kominato Y., Itoh H. A fatal case of myocardial damage due to misuse of the "designer drug" MDMA. *Leg Med (Tokyo)* 2009; **11**: 294-7.
- Sauvageau A. Death from a possible anaphylactic reaction to ecstasy. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; **46**: 156.
- Screaton G.R., Cairns H.S., Sarnier M., Singer M., Thrasher A., Cohen S.L. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA ("ecstasy") abuse. *The Lancet* 1992; **339**: 677-8.
- Semiz UB, Basoglu C, Cetin M, Ebrinc S. Panic disorder due to ingestion of single dose ecstasy. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2005;9(2):138-41.
- Shah H.V., Irvine G.H., Bradley M. Rhabdomyolysis of the masseter muscle: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; **46**: 138-40.
- Shelton C.P., Rosini J.M. Multisystem Organ Failure and Death Resulting from Ingestion of "Molly" (3,4-Methylenedioxymethamphetamine). *J Emerg Nurs* 2015; **41**: 447-50.
- Silins E., Copeland J., Dillon P. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: Hierarchy of risk. *Aust New Zealand J Psychiatry* 2007; **41**: 649-55.
- Song B.J., Moon K.H., Upreti V.V., Eddington N.D., Lee I.J. Mechanisms of MDMA (ecstasy)-induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and organ damage. *Current pharmaceutical biotechnology* 2010; **11**: 434.
- Song J.R., Huang M.X., Mao H.X., Zhou H.M. [Application of hemoperfusion in children with acute tetramine poisoning]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010; **12**: 536-8.
- Stull B.W. Spontaneous pneumomediastinum following ecstasy ingestion and sexual intercourse. *Emerg Med J* 2008; **25**: 113-4.
- Sun-Edelstein C., Tepper S.J., Shapiro R.E. Drug-induced serotonin syndrome: a review. 2008.
- TheDea.org. (2003). Statistics. Retrieved January 12, 2016, from <http://thedeas.org/statistics.html>.
- The Vaults of Erowid. (2009). MDMA Effects by Erowid. Retrieved January 12, 2016, from http://www.erowid.org/chemicals/mdma/mdma_effects.shtml.
- Toth A.R., Varga T. Myocardium and striated muscle damage caused by licit or illicit drugs. *Leg Med (Tokyo)* 2009; **11 Suppl 1**: S484-S487.

- Turillazzi E., Riezzo I., Neri M., Bello S., Fineschi V. MDMA toxicity and pathological consequences: a review about experimental data and autopsy findings. *Current pharmaceutical biotechnology* 2010; **11**: 500-9.
- Ustaoglu M., Ecemis O., Bektas A., Bakir T., Ozatli D., Yildiz L. *et al.* Cannabinoid and ecstasy induced liver disease: A case report. *Hepatol Int* 2013; **7**: S706-S707.
- Vakde T., Diaz M., Uday K., Duncalf R. Have you heard about molly? *Chest* 2013; **144**.
- Vakde T., Diaz M., Uday K., Duncalf R. Rapidly reversible multiorgan failure after ingestion of "Molly" (pure 3,4-methylenedioxymethamphetamine): a case report. *J Med Case Rep* 2014; **8**: 204.
- Van den Tempel-Vorstenburg N. De gevolgen van MDMA. *Critical Care* 2014; **2014**: 6-10.
- Van Dijken G.D., Blom R.E., Hen+® R.J., Boer W.H. High incidence of mild hyponatraemia in females using ecstasy at a rave party. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; **28**: 2277-83.
- Vanden Eede H., Montenij L.J., Touw D.J., Norris E.M. Rhabdomyolysis in MDMA intoxication: a rapid and underestimated killer. "Clean" Ecstasy, a safe party drug? *J Emerg Med* 2012; **42**: 655-8.
- Vanhaute K., Hellemans R., Bosmans J.-L. From dance festival to multiple organ failure. *Acta Clinica Belgica* 2013; **68**: 462.
- Virmani R., Robinowitz M., Smialek J.E., Smyth D.F. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. *American heart journal* 1988; **115**: 1068-76.
- Walubo A., Seger D. Fatal multi-organ failure after suicidal overdose with MDMA, Ecstasy': case report and review of the literature. *Human & experimental toxicology* 1999; **18**: 119-25.
- Wesselink, F. en Bezemer, D. (2015). Drugs voor junkies en dummies. Alles wat je zou moeten weten over de meest voorkomende soorten drugs. Amsterdam: Prometheus.
- Whitaker-Azmitia P.M., Aronson T.A. " Ecstasy"(MDMA)-induced panic. *The American journal of psychiatry* 1989; **146**: 119.
- Williams A., Unwin R. Prolonged elevation of serum creatine kinase (CK) without renal failure after ingestion of ecstasy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1997; **12**: 361-2.
- Wollner K., Stockhausen S., Musshoff F., Madea B. [Death after the intake of amphetamine/ecstasy: two case reports]. *Arch Kriminol* 2015; **235**: 53-61.
- Woodrow G., Turney J.H. Ecstasy-induced renal vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999; **14**: 798.

Hoofdstuk 5

- Abdulrahim, D., & Bowden-Jones, O. (2015). on behalf of the NEPTUNE Expert Group. Guidance on the management of acute and chronic harms of club drugs and novel psychoactive substances. *London: Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE)*.
- Ahmed J.M., Salame M.Y., Oakley G.D. Chest pain in a young girl. *Postgraduate medical journal* 1998; **74**: 115.

- Aitchison K.J., Tsapakis E.M., Huezo-Diaz P., Kerwin R.W., Forsling M.L., Wolff K. Ecstasy (MDMA)-induced hyponatraemia is associated with genetic variants in CYP2D6 and COMT. *J Psychopharmacol* 2012; **26**: 408-18.
- Andreu V., Mas A., Bruguera M., Salmerón J.M., Moreno V., Nogué S. *et al.* Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *Journal of hepatology* 1998; **29**: 394-7.
- Antolino-Lobo I., Meulenbelt J., van den Berg M., van Duursen M.B. A mechanistic insight into 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")-mediated hepatotoxicity. *Vet Q* 2011; **31**: 193-205.
- Archer T. Ecstasy toxicity and the cooling factor. *Emerg Med J* 2008; **25**: 534.
- Argo V., Brillant E., Fulgencio J.P., Bonnet F. [A young man's spontaneous pneumomediastinum]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; **28**: 505-6.
- Atayan Y., Cagin Y.F., Erdogan M.A., Harputluoglu M.M., Bilgic Y. Ecstasy induced acute hepatic failure. Case reports. *Acta Gastroenterol Belg* 2015; **78**: 53-5.
- Auer J., Berent R., Weber T., Lassnig E., Eber B. Subarachnoid haemorrhage with "Ecstasy" abuse in a young adult. *Neurological Sciences* 2002; **23**: 199-201.
- Badon L.A., Hicks A., Lord K., Ogden B.A., Meleg-Smith S., Varner K.J. Changes in cardiovascular responsiveness and cardiotoxicity elicited during binge administration of Ecstasy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002; **302**: 898-907.
- Bagley W.H., Yang H., Shah K.H. Rhabdomyolysis. *Internal and emergency medicine* 2007; **2**: 210-8.
- Bassi S., Rittoo D. Ecstasy and chest pain due to coronary artery spasm. *International journal of cardiology* 2005; **99**: 485-7.
- Baumann S., Becher T., Frambach D., Wenz H., Kirschning T., Borggrefe M. *et al.* [Hyponatremia-induced life-threatening cerebral edema after ecstasy use]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2015.
- Bedi G., Hyman D., de Wit H. Is ecstasy an empathogen? Effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biological psychiatry* 2010; **68**: 1134-40.
- Behan W.M.H., Madigan M., Clark B.J., Goldberg J., McLellan D.R. Muscle changes in the neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Clinical Pathology* 2000; **53**: 223-7.
- Bingham C., Beaman M., Nicholls A.J., Anthony P.P. Necrotizing renal vasculopathy resulting in chronic renal failure after ingestion of methamphetamine and 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy'). *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998; **13**: 2654-5.
- Birmes P., Coppin D., Schmitt L., Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *Canadian Medical Association Journal* 2003; **168**: 1439-42.
- Boucher A., Zine A., Jaziri F., Bernard N., Jeanneol P., Descotes J. [Ecstasy poisoning in a 10-month-old infant]. *Arch Pediatr* 2009; **16**: 1346-9.
- Brauer R.B., Heidecke C.D., Nathrath W., Beckurts K.T.E., Vorwald P., Zilker T.R. *et al.* Liver transplantation for the treatment of fulminant hepatic failure induced by the ingestion of ecstasy. *Transplant international* 1997; **10**: 229-33.
- Brown J., Sharma S., Gasperino J. Use of n-acetylcysteine for the management of acute liver failure due to MDMA toxicity. *Crit Care Med* 2013; **41**: A326.

- Bryden A.A., Rothwell P.J., O'Reilly P.H. Urinary retention with misuse of "ecstasy". *BMJ: British Medical Journal* 1995; **310**: 504.
- Caballero F., Lopez-Navidad A., Cotorruelo J., Txoperena G. Ecstasy-induced brain death and acute hepatocellular failure: multiorgan donor and liver transplantation. *Transplantation* 2002; **74**: 532-7.
- Carrera P., Iyer V.N. Profound hypoglycemia with ecstasy intoxication. *Case Rep Emerg Med* 2015; **2015**: 483153.
- Carvalho M., Carmo H., Costa V.M., Capela J.P., Pontes H., Remiao F. *et al.* Toxicity of amphetamines: an update. *Archives of toxicology* 2012; **86**: 1167-231.
- Claffey C. A 26-year-old woman with sudden onset cerebral edema. *J Emerg Nurs* 2011; **37**: 55-6.
- Clause A.L., Coche E., Hantson P., Jacquet L.M. Spontaneous pneumomediastinum and epidural pneumatosis after oral ecstasy consumption. *Acta Clin Belg* 2014; **69**: 146-8.
- Cohen R.S. Adverse symptomatology and suicide associated with the use of methylenedioxymethamphetamine (MDMA; Ecstasy). *Biological psychiatry* 1996; **39**: 819-20.
- Coore J.R. A fatal trip with ecstasy: a case of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine/3, 4-methylenedioxyamphetamine toxicity. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1996; **89**: 51P-2P.
- Cox D.E. Rave to the grave. *Forensic science international* 1993; **60**: 5-6.
- Cregler L.L., Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *New England Journal of Medicine* 1986; **315**: 1495-500.
- Creighton F.J., Black D.L., Hyde C.E. 'Ecstasy'psychosis and flashbacks. *The British Journal of Psychiatry* 1991; **159**: 713-5.
- Croes E., Niesink R.J.M. De acute en chronische complicaties van cocaïnegebruik. *Nurse Academy* 2015; **4**: 49-53.
- Cumpston K.L., Dodd L., Wolf C., Wills B.K., Stromberg P.E. Acute cardiomyopathy in a teenager using Molly's Mosquito Cap identified as fluoroamphetamine and prescription modafanil. *Clin Toxicol* 2012; **50**: 712.
- Cunningham M. Ecstasy-induced rhabdomyolysis and its role in the development of acute renal failure. *Intensive and critical care nursing* 1997; **13**: 216-23.
- Dahl M.K., Johansen S.S., Ramlau J., Jensen K.A. [Survival after severe ecstasy intoxication]. *Ugeskr Laeger* 2008; **170**: 3678.
- Davies O., Batajoo-Shrestha B., Sosa-Popoteur J., Olibrice M. Full recovery after severe serotonin syndrome, severe rhabdomyolysis, multi-organ failure and disseminated intravascular coagulopathy from MDMA. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 2014; **43**: 117-9.
- Davison D., Parrott A.C. Ecstasy (MDMA) in recreational users: self-reported psychological and physiological effects. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental* 1997; **12**: 221-6.
- De Carlis L., De Gasperi A, Slim AO, Giacomoni A, Corti A, Mazza E, Di Benedetto F, Lauterio A, Arcieri K, Maione G, Rondinara GF, Forti D. Liver transplantation for ecstasy-induced fulminant hepatic failure. *Transplant Proc.* 2001 **33**(5):2743-4.

- De Man R.A., Wilson J.H., Tjen H.S. [Acute liver failure caused by methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy')]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 1993; **137**: 727-9.
- Delgado J.H., Caruso M.J., Waksman J.C., Honigman B., Stillman D. Acute, transient urinary retention from combined ecstasy and methamphetamine use. *The Journal of emergency medicine* 2004; **26**: 173-5.
- DeMaria S Jr, Bryson E.O., Frost E.A. Anesthetic implications of acute methylenedioxymethamphetamine intoxication in a patient with traumatic intracerebral hemorrhage. *Middle East J Anaesthesiol* 2009; **20**: 281-4.
- Diffley M., Armenian P., Gerona R., Reinhartz O., Avasarala K. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia found in an adolescent after a methylenedioxymethamphetamine and marijuana-induced cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012; **40**: 2223-6.
- Dordevic S., Tomasevic G. [Ecstasy tablets intoxication with lethal outcome]. *Vojnosanit Pregl* 2007; **64**: 635-8.
- Dowling G.P., McDonough E.T., Bost R.O. 'Eve' and 'ecstasy': A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *Jama* 1987; **257**: 1615-7.
- Droogmans S., Cosyns B., D'haenen H., Creten E., Weytjens C., Franken P.R. *et al.* Valvular heart disease associated with MDMA abuse. *European Heart Journal* 2007; **28**: 558.
- Dumont G.J., Verkes R.J. A review of acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2006; **20**: 176-87.
- Dykhuizen R.S., Brunt P.W., Atkinson P., Simpson J.G., Smith C.C. Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis. *Gut* 1995; **36**: 939-41.
- Eifinger F., Roth B., Kroner L., Rothschild M.A. Severe Ecstasy poisoning in an 8-month-old infant. *Eur J Pediatr* 2008; **167**: 1067-70.
- Eldehni M.T., Roberts I.S.D., Naik R., Vaux E. Case report of ecstasy-induced renal venous thrombosis. *NDT Plus* 2010; **3**: 459-60.
- Eldes N., Ameer H., Horozoğlu H., Yilmaz Y. Increased creatinine kinase levels due to MDMA use without myoglobinuria and renal failure. *Marmara Med J* 2012; **25**: 41-4.
- Ellis A.J., Wendon J.A., Portmann B., Williams R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut* 1996; **38**: 454-8.
- EMCDDA (2016), Recent changes in Europe's MDMA/ecstasy market, *EMCDDA Rapid Communication*, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Publications Office of the European Union, Luxembourg Publications Office of the European Union, Luxembourg
- Faber W., Hirner A., Kaminski M. [Unusual cause of pneumomediastinum]. *Chirurg* 2008; **79**: 680-1.
- Fahal I.H., Sallomi D.F., Yaqoob M., Bell G.M. Acute renal failure after ecstasy. *Bmj* 1992; **305**: 29.
- Farah R., Farah R. Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine)-induced inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Pediatr Emerg Care* 2008; **24**: 615-7.
- Feldman K.W., Mazor S. Ecstasy ingestion causing heatstroke-like, multiorgan injury in a toddler. *Pediatr Emerg Care* 2007; **23**: 725-6.
- Fernando T., Gilbert J.D., Carroll C.M., Byard R.W. Ecstasy and suicide. *J Forensic Sci* 2012; **57**: 1137-9.

- Fidler H., Dhillon A., Gertner D., Burroughs A. Chronic ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) abuse: a recurrent and unpredictable cause of severe acute hepatitis. *Journal of hepatology* 1996; **25**: 563-6.
- Fineschi V., Masti A. Fatal poisoning by MDMA (ecstasy) and MDEA: a case report. *International journal of legal medicine* 1996; **108**: 272-5.
- Fitzgerald J.L., Reid J.J. Sympathomimetic actions of methylenedioxymethamphetamine in rat and rabbit isolated cardiovascular tissues. *Journal of pharmacy and pharmacology* 1994; **46**: 826-32.
- Fulceri F., Ferrucci M., Lenzi P., Soldani P., Bartalucci A., Paparelli A. *et al.* MDMA (ecstasy) enhances loud noise induced morphofunctional alterations in heart and adrenal gland. *Microscopy research and technique* 2011; **74**: 874-87.
- Gai Z.T., Zhang Y., Liang M.F., Jin C., Zhang S., Zhu C.B. *et al.* Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. *J Infect Dis* 2012; **206**: 1095-102.
- Garbino J., Henry J.A., Mentha G., Romand J.A. Ecstasy ingestion and fulminant hepatic failure: liver transplantation to be considered as a last therapeutic option. *Veterinary and human toxicology* 2001; **43**: 99-102.
- Gardner H., Lawn N., Fatovich D.M., Archer J.S. Acute hippocampal sclerosis following ecstasy ingestion. *Neurology* 2009; **73**: 567-9.
- Geniaux H., Griton M., Videcoq M., Castaing N., Titier K., Miremont-Salamo G. *et al.* MDMA and life-threatening complication: A propos of 2 cases. *Fundam Clin Pharmacol* 2014; **28**: 47.
- Gesi M., Soldani P., Lenzi P., Ferrucci M., Giusiani A., Fornai F. *et al.* Ecstasy during loud noise exposure induces dramatic ultrastructural changes in the heart. *Pharmacology & toxicology* 2002; **91**: 29-33.
- Ghatol A., Kazory A. Ecstasy-associated acute severe hyponatremia and cerebral edema: a role for osmotic diuresis? *J Emerg Med* 2012; **42**: e137-e140.
- Gledhill J.A., Moore D.F., Bell D., Henry J.A. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1993; **56**: 1036.
- Green A.R., Cross A.J., Goodwin G.M. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or Ecstasy). *Psychopharmacology* 1995; **119**: 247-60.
- Green A.R., Mechan A.O., Elliott J.M., O'Shea E., Colado M.I. The pharmacology and clinical pharmacology of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). *Pharmacological reviews* 2003; **55**: 463-508.
- Green A.R., Gabrielsson J., Marsden C.A., Fone K.C. MDMA: on the translation from rodent to human dosing. *Psychopharmacology* 2009; **204**: 375-8.
- Greene S.L., Dargan P.I., O'Connor N., Jones A.L., Kerins M. Multiple toxicity from 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy). *The American journal of emergency medicine* 2003; **21**: 121-4.
- Gritti P., Agostinis C., Bortolotti G.M., Zilio A. Are we aware of ecstasy effects? *Internal and emergency medicine* 2009; **4**: 175-7.
- Guneysel O., Onur O.E., Akoglu H., Denizbasi A. Ecstasy-induced recurrent toxic hepatitis in a young adult. *Curr Ther Res Clin Exp* 2008; **69**: 260-5.

- Halachanova V, Sansone RA, McDonald S. Delayed rhabdomyolysis after ecstasy use. *Mayo Clin Proc.* 2001 Jan;76(1):112-3.
- Hall A.P., Henry J.A. Acute toxic effects of Ecstasy (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *British journal of anaesthesia* 2006; **96**: 678-85.
- Harper K., Hernandez S. A case of MDMA-associated rhabdomyolysis, disseminated intravascular coagulation, intracerebral hemorrhage, and multi-organ system failure potentially enhanced by propofol. *Clin Toxicol* 2014; **52**: 374.
- Henry J.A., Hill I.R. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *The Lancet* 1998; **352**: 1751-2.
- Henry J.A. Ecstasy and the dance of death. *Bmj* 1992; **305**: 5-6.
- Henry J.A., Fallon J.K., Kicman A.T., Hutt A.J., Cowan D.A., Forsling M. Low-dose MDMA (ecstasy) induces vasopressin secretion. *The Lancet* 1998; **351**: 1784.
- Hoshi R., Bisla J., Curran H.V. The acute and sub-acute effects of ecstasy (MDMA) on processing of facial expressions: preliminary findings. *Drug and Alcohol Dependence* 2004; **76**: 297-304.
- Hua Y.S., Liang R., Liang L., Huang G.Z. Contraction band necrosis in two ecstasy abusers: a latent lethal lesion associated with ecstasy. *Am J Forensic Med Pathol* 2009; **30**: 295-7.
- Hughes J.C., McCabe M., Evans R.J. Intracranial haemorrhage associated with ingestion of 'ecstasy'. *Archives of emergency medicine* 1993; **10**: 372-4.
- Inman D.S., Greene D. The agony and the ecstasy: acute urinary retention after MDMA abuse. *BJU international* 2003; **91**: 123.
- Irvine R.J., Keane M., Felgate P., McCann U.D., Callaghan P.D., White J.M. Plasma drug concentrations and physiological measures in dance party participants. *Neuropsychopharmacology* 2006; **31**: 424-30.
- Iversen L. *Speed, ecstasy, ritalin: the science of amphetamines*. Oxford University Press; 2008.
- Johnson J., Patel S., Saraf-Lavi E., Aziz-Sultan M.A., Yavagal D.R. Posterior spinal artery aneurysm rupture after 'Ecstasy' abuse. *BMJ Case Rep* 2014; **2014**.
- Jones A.L., Simpson K.J. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13**: 129-133.
- Kahn D.E., Ferraro N., Benveniste R.J. 3 cases of primary intracranial hemorrhage associated with "Molly", a purified form of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *J Neurol Sci* 2012; **323**: 257-60.
- Karlovick M.Z., Alibegovic A., Balavic J. Our experiences with fatal ecstasy abuse (two case reports). *Forensic science international* 2005; **147**: S77-S80.
- Karlovsek M.Z. Diagnostic values of combined glucose and lactate values in cerebrospinal fluid and vitreous humour--our experiences. *Forensic Sci Int* 2004; **146 Suppl**: S19-S23.
- Kaye S., Darke S., Duflou J. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-related fatalities in Australia: demographics, circumstances, toxicology and major organ pathology. *Drug and Alcohol Dependence* 2009; **104**: 254-61.
- Khakoo S.I., Coles C.J., Armstrong J.S., Barry R.E. Hepatotoxicity and accelerated fibrosis following 3, 4-methylenedioxymetamphetamine ("ecstasy") usage. *Journal of clinical gastroenterology* 1995; **20**: 244-7.

- Kim J.S., Rou W.S., Ahn B.M., Moon H.S., Kang S.H., Sung J.K. *et al.* [Gastric perforation caused by primary gastric diffuse large B cell lymphoma]. *Korean J Gastroenterol* 2015; **65**: 43-7.
- Kim M.J., Bae G.S., Jo I.J., Choi S.B., Kim D.G., Shin J.Y. *et al.* Loganin protects against pancreatitis by inhibiting NF-kappaB activation. *Eur J Pharmacol* 2015; **765**: 541-50.
- Kiyatkin E.A., Sharma H.S. Acute methamphetamine intoxication: brain hyperthermia, blood-brain barrier, brain edema, and morphological cell abnormalities. *International review of neurobiology* 2009; **88**: 65-100.
- Klys M., Rojek S., Wojniak K., Rzepecka-Wojniak E. Fatality due to the use of a designer drug MDMA (Ecstasy). *Legal Med* 2007; **9**: 185-91.
- Krul, J. (2013). *Mass Gathering Medicine at raves: Incidents and substance-related emergencies*. Amsterdam: Vrije Universiteit PhD thesis.
- Krul J., Blankers M., Girbes A.R. Substance-related health problems during rave parties in the Netherlands (1997-2008). *PLoS one* 2011; **6**: e29620.
- Kubbenga I.E., Postma N., Ramakers B.P. [Pneumothorax and pneumopericardium after ecstasy use: an uncommon complication]. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2015; **159**: A8592.
- Kwon C., Zaritsky A., Dharnidharka V.R. Transient proximal tubular renal injury following Ecstasy ingestion. *Pediatric Nephrology* 2003; **18**: 820-2.
- Lai T.I., Hwang J.J., Fang C.C., Chen W.J. Methylene 3, 4 dioxymethamphetamine induced acute myocardial infarction. *Annals of emergency medicine* 2003; **42**: 759-62.
- Lee G.Y.F., Gong G.W.K., Vrodo N., Brophy B.P. Ecstasy induced subarachnoid haemorrhage: an under-reported neurological complication? *Journal of clinical neuroscience* 2003; **10**: 705-7.
- Lehane M., Rees C. When Ecstasy means agony. *Nurs Stand* 1996; **10**: 24-5.
- Lester S.J., Baggott M., Welm S., Schiller N.B., Jones R.T., Foster E. *et al.* Cardiovascular effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2000; **133**: 969-73.
- Libiseller K., Pavlic M., Grubwieser P., Rabl W. An announced suicide with ecstasy. *International journal of legal medicine* 2007; **121**: 40-3.
- Liechti M.E., Vollenweider F.X. The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology* 2000; **14**: 269-74.
- Liechti M.E., Kunz I., Kupferschmidt H. Acute medical problems due to Ecstasy use. Case-series of emergency department visits. *Swiss medical weekly* 2005; **135**: 652-7.
- Liechti M.E., Kunz I., Greminger P., Speich R., Kupferschmidt H. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. *Drug and Alcohol Dependence* 2006; **81**: 323-6.
- Lin P.Y., Lin C.C., Liu H.C., Lee M.D., Lee H.C., Ho C.S. *et al.* Rasburicase improves hyperuricemia in patients with acute kidney injury secondary to rhabdomyolysis caused by ecstasy intoxication and exertional heat stroke. *Pediatr Crit Care Med* 2011; **12**: e424-e427.
- Liu F., Hsiung M.C., Song H., Dian K., Tang H., Liu J. Unexpected coarctation of aorta detected by transesophageal echocardiography during patent ductus arteriosus ligation. *Front Med* 2013; **7**: 270-3.

- Möller M., Völz J., Paliege R., Lenz C., Gradaus R., Neuzner J.+. Ecstasy-induced myocardial infarction in a teenager: rare complication of a widely used illicit drug. *Clinical Research in Cardiology* 2010; **99**: 849-51.
- Maharaj R., Pingitore A., Menon K., Kane P., Wendon J., Bernal W. Images of the Month: MDMA-Induced Acute Liver Failure and Transient Abdominal Pneumatosis. *Am J Gastroenterol* 2015; **110**: 963.
- Maharaj R., Pingitore A., Menon K., Kane P., Wendon J., Bernal W. MDMA-Induced Acute Liver Failure and Transient Abdominal Pneumatosis. *American Journal of Gastroenterology* 2015; **110**: 963.
- Maharaj R., Pingitore A., Menon K., Kane P., Wendon J., Bernal W. Images of the Month. *The American journal of gastroenterology* 2015; **110**: 963.
- Marasco S.F., Lim H.K. Ecstasy-associated pneumomediastinum. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2007; **89**: 389-93.
- Martin T.L., Chiasson D.A., Kish S.J. Does hyperthyroidism increase risk of death due to the ingestion of ecstasy? *Journal of forensic sciences* 2007; **52**: 951-3.
- Mas M., Farré M., De La Torre R., Roset P.N., Ortuo J., Segura J. *et al.* Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999; **290**: 136-45.
- Mascola, L., Dassey, D., Fogleman, S., Paulozzi, L., & Reed, C. G. (2010). Ecstasy overdoses at a New Year's Eve rave-Los Angeles, California, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **59**(22), 677-681.
- Matthai S.M., Davidson D.C., Sills J.A., Alexandrou D. Cerebral oedema after ingestion of MDMA ("ecstasy") and unrestricted intake of water. *BMJ: British Medical Journal* 1996; **312**: 1359.
- Mazur S., Hitchcock T. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and ecstasy abuse. *Emergency Medicine* 2001; **13**: 121-3.
- McEvoy A.W., Kitchen N.D., Thomas D.G. Intracerebral haemorrhage in young adults: the emerging importance of drug misuse. *Bmj* 2000; **320**: 1322-4.
- Mikula T., Kozłowska J., Wiercinska-Drapalo A. Alcohol and ecstasy (MDMA-3,4-methylenedioxymethamphetamine) overdose as a reason for acute hepatitis with gall bladder inflammation. *Drug Alcohol Rev* 2009; **28**: 685.
- Milroy C.M., Clark J.C., Forrest A.R. Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *Journal of Clinical Pathology* 1996; **49**: 149-53.
- Mizia-Stec K., Gasior Z., Wojnicz R., Haberka M., Mielczarek M., Wierzbicki A. *et al.* Severe dilated cardiomyopathy as a consequence of Ecstasy intake. *Cardiovasc Pathol* 2008; **17**: 250-3.
- Mizia-Stec K., G-àsior Z., Wojnicz R., Haberka M., Mielczarek M., Wierzbicki A. *et al.* Severe dilated cardiomyopathy as a consequence of Ecstasy intake. *Cardiovascular Pathology* 2008; **17**: 250-3.
- Montastruc F., Montastruc G., Vigreux P., Bruneval P., Guilbeau-Frugier C., Cron C. *et al.* Valvular heart disease in a patient taking 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'). *Br J Clin Pharmacol* 2012; **74**: 547-8.
- Montastruc F., Montastruc G., Vigreux P., Bruneval P., Guilbeau-Frocher C., Cron C. *et al.* A new cause of valvular heart disease: 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'). *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2012; **26**: 10.

- Morefield, K. M., Keane, M., Felgate, P., White, J. M., & Irvine, R. J.. The Acute Psychobiological Impacts of Illicit 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA,'Ecstasy') Consumption in Recreational Environments. *Neuropsychobiology*. 2009 Vol. 60, No. 3-4, pp. 216-216.
- Moritz M.L., Kalantar-Zadeh K., Ayus J.C. Ecstasy-associated hyponatremia: why are women at risk? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; gft192.
- Murthy B.V.S., Wilkes R.G., Roberts N.B. Creatine kinase isoform changes following ecstasy overdose. *Anaesthesia and intensive care* 1997; **25**: 156-9.
- Nadkarni G.N., Hoskote S.S., Piotrkowski J., Annapureddy N. Serotonin syndrome, disseminated intravascular coagulation, and hepatitis after a single ingestion of MDMA in an Asian woman. *Am J Ther* 2014; **21**: e117-e119.
- Narang R.K., Jadun C.K., Carr B. A case of MDMA toxicity with unusual clinical and neuroradiological features. *J Intensive Care Soc* 2014; **15**: 70-3.
- Nash J.F., Meltzer H.Y., Gudelsky G.A. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1988; **245**: 873-9.
- Niemeijer N.D., van Guldener C., van Wijngaarden P. [Symptomatic hyponatremia after ecstasy use]. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2009; **153**: 568-70.
- Nifosi F., Martinuzzi A., Toffanin T., Costanzo R., Vestri A., Battaglia M. *et al.* Hippocampal remodelling after MDMA neurotoxicity: a single case study. *World J Biol Psychiatry* 2009; **10**: 961-8.
- O'Cain P.A., Hletko S.B., Ogden B.A., Varner K.J. Cardiovascular and sympathetic responses and reflex changes elicited by MDMA. *Physiology & behavior* 2000; **70**: 141-8.
- O'Shea E., Granados R., Esteban B., Colado M.I., Green A.R. The relationship between the degree of neurodegeneration of rat brain 5-HT nerve terminals and the dose and frequency of administration of MDMA (ecstasy). *Neuropharmacology* 1998; **37**: 919-26.
- Okunoye G.O., Dutton P. Acute myocardial infarction in pregnancy following unlicensed use of methylenedioxymethamphetamine (ecstasy). *Scottish medical journal* 2013; **58**: e4-e6.
- Papaseit E., Vazquez A., Perez-Mana C., Pujades M., de la Torre R., Farré M. *et al.* Acute severe mdma toxicity as result of a drug interaction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011; **109**: 43.
- Parrott, A. C., & Young, L. Increased body temperature in recreational Ecstasy/MDMA users out clubbing and dancing. *Journal of Psychopharmacology* 2005, Vol. 19, No. 5, pp. A26-A26.
- Parrott A.C., Adnum L., Evans A., Kissling C., Thome J. Heavy Ecstasy/MDMA use at cool house parties: substantial cortisol release and increased body temperature. *J Psychopharmacol* 2007; **21**: a35.
- Parrott A.C. MDMA and temperature: a review of the thermal effects of Ecstasy in humans. *Drug and Alcohol Dependence* 2012; **121**: 1-9.
- Parrott A.C., Lock J., Conner A.C., Kissling C., Thome J. Dance clubbing on MDMA and during abstinence from Ecstasy/MDMA: prospective neuroendocrine and psychobiological changes. *Neuropsychobiology* 2008; **57**: 165-80.
- Patel M.M., Belson M.G., Longwater A.B., Olson K.R., Miller M.A. Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-related hyperthermia. *The Journal of emergency medicine* 2005; **29**: 451-4.

- Pauwels S., Lemmens F., Eerdeken K., Penders J., Poesen K., Desmet K. *et al.* Ecstasy intoxication as an unusual cause of epileptic seizures in young children. *Eur J Pediatr* 2013; **172**: 1547-50.
- Payance A., Scotto B., Perarnau J.M., de M.A., Bacq Y. Severe chronic hepatitis secondary to prolonged use of ecstasy and cocaine. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; **37**: e109-e113.
- Pilgrim J.L., Gerostamoulos D., Drummer O.H. Deaths involving MDMA and the concomitant use of pharmaceutical drugs. *J Anal Toxicol* 2011; **35**: 219-26.
- Pilgrim J.L., Gerostamoulos D., Woodford N., Drummer O.H. Serotonin toxicity involving MDMA (ecstasy) and moclobemide. *Forensic Sci Int* 2012; **215**: 184-8.
- Pilgrim J.L., Gerostamoulos D., Drummer O.H., Bollmann M. Involvement of amphetamines in sudden and unexpected death. *Journal of forensic sciences* 2009; **54**: 478-85.
- Pittman J.A., Pounsford J.C. Spontaneous pneumomediastinum and Ecstasy abuse. *Journal of accident & emergency medicine* 1997; **14**: 335-6.
- Qasim A., Townend J., Davies M.K. Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart* 2001; **85**: e10.
- Rai S., Shrestha P., Katpally R., Adelman M. Holy Moly! severe serotonin syndrome associated with a recreational agent. *Chest* 2014; **146**.
- Ramaekers J.G., Kuypers K.P., Samyn N. Stimulant effects of 3, 4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA) 75 mg and methylphenidate 20 mg on actual driving during intoxication and withdrawal. *Addiction* 2006; **101**: 1614-21.
- Ramirez E.M.I., Ramos J.B., Lim A.A.G. A case report on MDMA-induced pneumothorax, pneumomediastinum, pneumorachis and subcutaneous emphysema. *Respirology* 2014; **19** : 234.
- Rejali D., Glen P., Odom N. Pneumomediastinum following Ecstasy (methylenedioxymetamphetamine, MDMA) ingestion in two people at the same 'rave'. *J Laryngol Otol* 2002; **116**: 75-6.
- Rella J.G., Murano T. Ecstasy and acute myocardial infarction. *Annals of emergency medicine* 2004; **44**: 550-1.
- Rella J.G., Nelson L.S., Hoffman R.S. years of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) toxicity. *Int J Med Toxicol* 2007; **3**: 28.
- Reneman L., Habraken J.B., Majoie C.B., Booij J., den Heeten G.J. MDMA (Ecstasy) and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings. *American journal of neuroradiology* 2000; **21**: 1001-7.
- Richards J.R., Johnson E.B., Stark R.W., Derlet R.W. Methamphetamine abuse and rhabdomyolysis in the ED: a 5-year study. *The American journal of emergency medicine* 1999; **17**: 681-5.
- Richman J., Ferber A. Severe aplastic anemia with hot pockets following daily Ecstasy ingestion. *Am J Hematol* 2008; **83**: 321-2.
- Riva N., Morana P., Cerri F., Gerevini S., Amadio S., Formaglio F. *et al.* Acute myelopathy selectively involving lumbar anterior horns following intranasal insufflation of ecstasy and heroin [4]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 908-9.
- Rogers G., Elston J., Garside R., Roome C., Taylor R., Younger P. *et al.* The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health Technol Assess* 2009; **13**: iii-xii, 1.

- Russell T., Riazi S., Kraeva N., Steel A.C., Hawryluck L.A. Ecstasy-induced delayed rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome in a patient with a novel variant in the ryanodine receptor type 1 gene. *Anaesthesia* 2012; **67**: 1021-4.
- Sadeghian S., Darvish S., Shahbazi S., Mahmoodian M. Two ecstasy-induced myocardial infarctions during a three month period in a young man. *Arch Iran Med* 2007; **10**: 409-12.
- Salah Z., Rajmane R.C. A rare case of 3,4-methylenedioxy-n-methylamphetamine (ecstasy) abuse leading to myocardial ischemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187** .
- Sanjurjo E, Nogué S, Miró O, Munné P. [Analysis of patients attended in an emergency department due to ecstasy consumption]. *Med Clin (Barc)*. 2004 Jun 19;123(3):90-2.
- Sano R., Hasuie T., Nakano M., Kominato Y., Itoh H. A fatal case of myocardial damage due to misuse of the "designer drug" MDMA. *Leg Med (Tokyo)* 2009; **11**: 294-7.
- Sauvageau A. Death from a possible anaphylactic reaction to ecstasy. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; **46**: 156.
- Screaton G.R., Cairns H.S., Sarnier M., Singer M., Thrasher A., Cohen S.L. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA ("ecstasy") abuse. *The Lancet* 1992; **339**: 677-8.
- Shah H.V., Irvine G.H., Bradley M. Rhabdomyolysis of the masseter muscle: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; **46**: 138-40.
- Shelton C.P., Rosini J.M. Multisystem Organ Failure and Death Resulting from Ingestion of "Molly" (3,4-Methylenedioxymethamphetamine). *J Emerg Nurs* 2015; **41**: 447-50.
- Silins E., Copeland J., Dillon P. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: Hierarchy of risk. *Aust New Zealand J Psychiatry* 2007; **41**: 649-55.
- Song B.J., Moon K.H., Upreti V.V., Eddington N.D., Lee I.J. Mechanisms of MDMA (ecstasy)-induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and organ damage. *Current pharmaceutical biotechnology* 2010; **11**: 434.
- Spaans, E., Beltman, W., Joore, J. C. A., TjT, M., De Vries, I., Mostert, L. J., & Meulenbelt, J. (1999). Landelijke registratie klinische "XTC"-incidenten. *RIVM Rapport* 660010001.
- Stull B.W. Spontaneous pneumomediastinum following ecstasy ingestion and sexual intercourse. *Emerg Med J* 2008; **25**: 113-4.
- Sun-Edelstein C., Tepper S.J., Shapiro R.E. Drug-induced serotonin syndrome: a review. 2008.
- Toth A.R., Varga T. Myocardium and striated muscle damage caused by licit or illicit drugs. *Leg Med (Tokyo)* 2009; **11 Suppl 1**: S484-S487.
- Turillazzi E., Riezzo I., Neri M., Bello S., Fineschi V. MDMA toxicity and pathological consequences: a review about experimental data and autopsy findings. *Current pharmaceutical biotechnology* 2010; **11**: 500-9.
- Ustaoglu M., Ecemis O., Bektas A., Bakir T., Ozatli D., Yildiz L. *et al.* Cannabinoid and ecstasy induced liver disease: A case report. *Hepatol Int* 2013; **7**: S706-S707.
- Vakde T., Diaz M., Uday K., Duncalf R. Have you heard about molly? *Chest* 2013; **144**.
- Vakde T., Diaz M., Uday K., Duncalf R. Rapidly reversible multiorgan failure after ingestion of "Molly" (pure 3,4-methylenedioxymethamphetamine): a case report. *J Med Case Rep* 2014; **8**: 204.
- Van den Tempel-Vorstenburg N. De gevolgen van MDMA. *Critical Care* 2014; **2014**: 6-10.

- Van Dijken G.D., Blom R.E., Hen+® R.J., Boer W.H. High incidence of mild hyponatraemia in females using ecstasy at a rave party. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; **28**: 2277-83.
- Vanden Eede H., Montenij L.J., Touw D.J., Norris E.M. Rhabdomyolysis in MDMA intoxication: a rapid and underestimated killer. "Clean" Ecstasy, a safe party drug? *J Emerg Med* 2012; **42**: 655-8.
- Vanhaute K., Hellemans R., Bosmans J.-L. From dance festival to multiple organ failure. *Acta Clinica Belgica* 2013; **68**: 462.
- Van Laar, M. W., van Ooyen-Houben, M.M.J., Cruts, A. A. N., Meijer, R. F., Croes, E. A., Ketelaars, A.P.M., van der Pol, P.M., van Dijk, J.J. en Kalidien, S. *Nationale drug monitor* 2015. Trimbos-instituut, 2016.
- Wijers L, Croes E, Valkenberg H. *Factsheet Monitor drugsincidenten 2015*. Utrecht: Trimbos-instituut; 2016.
- Wijers, L., Croes, E., van Litsenburg, R., Gresnigt, F., Niesink, R., Vreeker, A., en Brunt, T. (2016). *Kenmerken en klinische gegevens van patiënten met ernstige ecstasyintoxicaties: Registratiegegevens van de Monitor Drugsincidenten*. Factsheet, Trimbos-instituut.
- Virmani R., Robinowitz M., Smialek J.E., Smyth D.F. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. *American heart journal* 1988; **115**: 1068-76.
- Walubo A., Seger D. Fatal multi-organ failure after suicidal overdose with MDMA, Ecstasy': case report and review of the literature. *Human & experimental toxicology* 1999; **18**: 119-25.
- Whitaker-Azmitia P.M., Aronson T.A. " Ecstasy"(MDMA)-induced panic. *The American journal of psychiatry* 1989; **146**: 119.
- Williams A., Unwin R. Prolonged elevation of serum creatine kinase (CK) without renal failure after ingestion of ecstasy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1997; **12**: 361-2.
- Wollner K., Stockhausen S., Musshoff F., Madea B. [Death after the intake of amphetamine/ecstasy: two case reports]. *Arch Kriminol* 2015; **235**: 53-61.
- Woodrow G., Turney J.H. Ecstasy-induced renal vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999; **14**: 798.

Hoofdstuk 6

- Armenian, P., & Lemos, N. P. (2012, August). MDMA in urban homicides from 2000-2010: It is not just a club drug anymore. *Clinical Toxicology* 2012. Vol. **50**, No. 7, pp. 635-636.
- De Letter E., Clauwaert K.M., Lambert W.E., van Bocxlaer J.F., de Leenheer A.P., Piette M.H. Distribution study of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine and 3, 4-methylenedioxyamphetamine in a fatal overdose. *Journal of analytical toxicology* 2002; **26**: 113-8.
- De Letter E., Stove P., Lambert E., HA Piette M. Post-mortem (re) distribution of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy): human and animal data. *Current pharmaceutical biotechnology* 2010; **11**: 453-9.
- De Letter E.A., Bouche M.P.L., van Bocxlaer J.F., Lambert W.E., Piette M.H. Interpretation of a 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) blood level: discussion by means of a distribution study in two fatalities. *Forensic science international* 2004; **141**: 85-90.

- De Letter E.A., Lambert W.E., Bouche M.P.L., Cordonnier J.A., van Bocxlaer J.F., Piette M.H. Postmortem distribution of 3, 4-methylenedioxy-N, N-dimethyl-amphetamine (MDDM or MDMA) in a fatal MDMA overdose. *Int J Leg Med* 2007; **121**: 303-7.
- Elliott S.P. MDMA and MDA concentrations in antemortem and postmortem specimens in fatalities following hospital admission. *J Anal Toxicol* 2005; **29**: 296-300.
- Garcia-Repetto R., Moreno E., Soriano T., Jurado C., Gimenez M.P., Menendez M. Tissue concentrations of MDMA and its metabolite MDA in three fatal cases of overdose. *Forensic science international* 2003; **135**: 110-4.
- Henry J.A., Jeffreys K.J., Dawling S. Toxicity and deaths from 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *The Lancet* 1992; **340**: 384-7.
- Kalant H. The pharmacology and toxicology of ecstasy (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal* 2001; **165**: 917-28.
- Klys M., Rojek S., Woźniak K., Rzepecka-Wojniak E. Fatality due to the use of a designer drug MDMA (Ecstasy). *Legal Medicine* 2007; **9**: 185-91.
- Libiseller K., Pavlic M., Grubwieser P., Rabl W. An announced suicide with ecstasy. *Int J Leg Med* 2007; **121**: 40-3.
- Lin D.L., Liu H.C., Liu R.H. Methylenedioxymethamphetamine-related deaths in Taiwan: 2001-2008. *J Anal Toxicol* 2009; **33**: 366-71.
- Long C., Crifasi J. Traffic fatality related to the use of methylenedioxymethamphetamine. *Journal of Forensic Science* 1996; **41**: 1082-4.
- Marker E., Gill J.R., Hayes J.A., Stajic M. Ecstasy (MDMA) deaths in New York City: a case series and review of the literature. *Journal of Forensic Science* 2002; **47**: 121-6.
- Melian A.M., Burillo-Putze G., Campo C.G., Padron A.G., Ramos C.O. Accidental ecstasy poisoning in a toddler. *Pediatric emergency care* 2004; **20**: 534-5.
- Milroy C.M. "Ecstasy" associated deaths: what is a fatal concentration ? Analysis of a case series. *Forensic Sci Med Pathol* 2011; **7**: 248-52.
- Pilgrim J.L., Gerostamoulos D., Drummer O.H. Deaths involving MDMA and the concomitant use of pharmaceutical drugs. *Journal of analytical toxicology* 2011; **35**: 219-26.
- Pilgrim J.L., Gerostamoulos D., Drummer O.H., Bollmann M. Involvement of amphetamines in sudden and unexpected death. *Journal of forensic sciences* 2009; **54**: 478-85.
- Ramcharan S., Meenhorst P.L., Otten J.M.M.B., Koks C.H.W., De Boer D., Maes R.A.A. *et al.* Survival after massive ecstasy overdose. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 1998; **36**: 727-31.
- Regenthal R., Krüger M., Rudolph K., Trauer H., Preiss R. Survival after massive ecstasy MDMA) ingestion. *Intensive care medicine* 1999; **25**: 640-1.
- Spaans, E., Beltman, W., Joore, J. C. A., TjT, M., de Vries, I., Mostert, L. J., & Meulenbelt, J. (1999). Landelijke registratie klinische " XTC"-incidenten. *RIVM Rapport* 660010001.
- Verschraagen M., Maes A., Ruiter B., Bosman I.J., Smink B.E., Lusthof K.J. Post-mortem cases involving amphetamine-based drugs in the Netherlands. Comparison with driving under the influence cases. *Forensic science international* 2007; **170**: 163-70.
- Vreeker, A., Croes, E., Brunt, T., Niesink, R., van Laar, M., en Lusthof, K. (2016). *Rapportage van MDMA-gerelateerde sterfgevallen en verkeerszaken onderzocht bij het Nederlands Forensisch Instituut, 2004 – 2015*. Utrecht, Trimbos-instituut, juli 2016.

Discussie

- Cole J.C. MDMA and the Ecstasy Paradigm. *Journal of psychoactive drugs* 2014; **46**: 44-56.
- De Jong B., van Vuren A.J., Niesink R.J., Brunt T.M. [A patient in a methoxetamine-induced dissociative psychosis]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2013; **158** : A7358.
- Goosens F.X., Frijns T., van Hasselt N.E., van Laar M.W. *Het Grote Uitgaansonderzoek 2013: uitgaanspatronen, middelengebruik en risicogedrag onder uitgaande jongeren en jongvolwassenen*. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- Gore S.M. Fatal uncertainty: death-rate from use of ecstasy or heroin. *The Lancet* 1999; **354**: 1265-6.
- Harmsen K. Zorgen om XTC. *Maandblad Geestelijke volksgezondheid* 2014; **69**: 19.
- House of Commons Home Affairs Committee. 2002. *The government's drugs policy: is it working? Third report of session 2001-02*, Volume 1: Report and Proceedings of the Committee, The Stationery Office: London.
- Kalant H. The pharmacology and toxicology of Ecstasy (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal* 2001; **165**: 917-28.
- King L.A., Corkery J.M. An index of fatal toxicity for drugs of misuse. *Hum Psychopharmacol* 2010; **25**: 162-6.
- Krul, J. (2013). *Mass Gathering Medicine at raves: Incidents and substance-related emergencies*. Amsterdam: Vrije Universiteit PhD thesis.
- Krul, J., Girbes, A. R., & Sanou, B. T. (2012). Increase in serious ecstasy-related incidents in the Netherlands. *The Lancet*, **380**(9851), 1385.
- Niesink R.J., Brunt T.M., Croes E.A. Ecstasy: PMMA, MDMA en hooggedoseerde pillen. *Verslaving* 2015; **2**: 89-102.
- Ovaska H., Viljoen A., Puchnarewicz M., Button J., Ramsey J., Holt D.W. *et al.* First case report of recreational use of 2, 5-dimethoxy-4-chloroamphetamine confirmed by toxicological screening. *European Journal of Emergency Medicine* 2008; **15**: 354-6.
- Patel M.M., Belson M.G., Longwater A.B., Olson K.R., Miller M.A. Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-related hyperthermia. *The Journal of emergency medicine* 2005; **29**: 451-4.
- Ramcharan S., Meenhorst P.L., Otten J.M.M.B., Koks C.H.W., de Boer D., Maes R.A.A. *et al.* Survival after massive ecstasy overdose. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 1998; **36**: 727-31.
- Regenthal R., Kruger M., Rudolph K., Trauer H., Preiss R. Survival after massive ecstasy (MDMA) ingestion. *Intensive care medicine* 1999; **25**: 640-1.
- Rietjens S.J., Hondebrink L., Westerink R.H., Meulenbelt J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): interindividual differences due to polymorphisms and drug-drug interactions. *Crit Rev Toxicol* 2012; **42**: 854-76.
- Wood D.M., Dargan P.I. Novel psychoactive substances: how to understand the acute toxicity associated with the use of these substances. *Therapeutic drug monitoring* 2012; **34**: 363-7.

Bijlagen

- De la Torre R, Farré M, Ortuno J, Mas M, Brenneisen R, Roset PN, et al. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2000;**49**(2):104-9.
- De la Torre R, Farré M, Mathuna BO, Roset PN, Pizarro N, Segura M, et al. MDMA (ecstasy) pharmacokinetics in a CYP2D6 poor metaboliser and in nine CYP2D6 extensive metabolisers. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;**61**(7):551-4.
- De la Torre R, Yubero-Lahoz S, Pardo-Lozano R, Farré M. MDMA, methamphetamine, and CYP2D6 pharmacogenetics: what is clinically relevant? *Front Genet* 2012;**3**:235.
- Erowid. (2002) *Enzyme CYP2D6 and MDMA Pharmacology*.
https://www.erowid.org/chemicals/mdma/mdma_pharmacology1.shtml (Laatste geraadpleegd op 11 juli 2016).
- Gilhooly TC, Daly AK. CYP2D6 deficiency, a factor in ecstasy related deaths? *Br J Clin Pharmacol* 2002;**54**(1):69-70.
- Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev* 2003;**55**(3):463-508.
- Green AR, King MV, Shortall SE, Fone KC. Lost in translation: preclinical studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine provide information on mechanisms of action, but do not allow accurate prediction of adverse events in humans. *Br J Pharmacol* 2012;**166**(5):1523-36.
- Gudelsky GA, Nash JF. Carrier-mediated release of serotonin by 3,4-methylenedioxymethamphetamine: implications for serotonin-dopamine interactions. *J Neurochem* 1996;**66**(1):243-9.
- Hardman HF, Haavik CO, Seevers MH. Relationship of the structure of mescaline and seven analogs to toxicity and behavior in five species of laboratory animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973;**25**(2):299-309.
- Kirkpatrick, M. G., Baggott, M. J., Mendelson, J. E., Galloway, G. P., Liechti, M. E., Hysek, C. M., & de Wit, H. (2014). MDMA effects consistent across laboratories. *Psychopharmacology*, **231**(19), 3899-3905.
- Niesink R.J., Brunt T.M., Croes E.A. Ecstasy: PMMA, MDMA en hooggedoseerde pillen. *Verslaving* 2015 (2): 89-102.
- O'Donohoe A, O'Flynn K, Shields K, Hawi Z, Gill M. MDMA toxicity: no evidence for a major influence of metabolic genotype at CYP2D6. *Addict Biol* 1998;**3**(3):309-14.
- Schwab M, Seyringer E, Brauer RB, Hellinger A, Griesse EU. Fatal MDMA intoxication. *Lancet* 1999;**353**(9152):593-4.
- Segura M, Farré M, Pichini S, Peiro AM, Roset PN, Ramirez A, et al. Contribution of cytochrome P450 2D6 to 3,4-methylenedioxymethamphetamine disposition in humans: use of paroxetine as a metabolic inhibitor probe. *Clin Pharmacokinet* 2005;**44**(6):649-60.
- Van Aerts, L. (1997). *Toxicity of ecstasy*. In: *Ecstasy reconsidered* (Nicholas Saunders, Ed.). London, Nicholas Saunders, 1997. <http://ecstasy.org/info/leon.html> Geraadpleegd op:12 juli 2016.

Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M, Huber T. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("ecstasy") in MDMA-naïve healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1998;**19**(4):241-51.

Geraadpleegde literatuurbestanden

De voor dit literatuuronderzoek gevolgde zoekstrategie is een afspiegeling van de strategie zoals deze werd uitgevoerd door Rogers c.s. in 2007, met dien verstande dat alleen de artikelen over acute effecten zijn geïncorporeerd. [Rogers et al., 2009]

De doorzochte elektronische databases zijn: MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Web of Science en Google Scholar. Het doorzoeken van de literatuur vond plaats in november 2015. De periode die is doorzocht liep van september 2007 tot en met november 2015.

De in de zoekstrings gebruikte termen voor ecstasy:

- N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine; MDMA; Ecstasy; XTC; N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine

werden op diverse manieren gecombineerd met de volgende effect-termen:

- Fever; heat stress disorders; Heat Exhaustion; hyperthermia; pyrexia; fever; heatstroke; heat stroke; Seizures; seizure; Cardiovascular System; Heart; cardiovascular; cardiac; heart; Intracranial Hemorrhages; brain haemorrhage; brain hemorrhage; respiratory; mediastinal; pneumomediastinum; (intra-alveolar pressure; Liver; Hepatitis; liver; hepatitis; Death; death; Rhabdomyolysis; rhabdomyoly*; Hyponatremia; hyponatremia; hyponatraemia; Kidney; kidney; renal; nephro*; Hematologic Diseases; disseminated intravascular coagul*.

De resultaten uit de verschillende databases werden geïncorporeerd in Reference manager en vervolgens ontdebeld. Uiteindelijk bleven er 303 unieke referenties over. Van deze referenties werden de abstracts doorgelezen en indien relevant het complete artikel gedownload of opgevraagd.

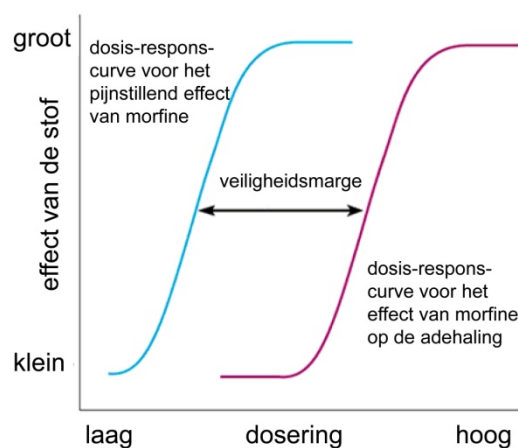
Het databaseonderzoek werd uitgevoerd door Drs. Toine Ketelaars.

Bijlage I

MDMA: dosis, plasmaconcentratie en effect.

Zoals bij alle drugs en geneesmiddelen is ook bij MDMA sprake van een dosis-effect of dosis-respons-relatie. In z'n algemeenheid geldt dat de effecten van MDMA worden bepaald door de dosis en de frequentie van gebruik. Hoe hoger of hoe vaker een proefdier, een orgaan of een persoon aan MDMA wordt blootgesteld, des te groter het effect.

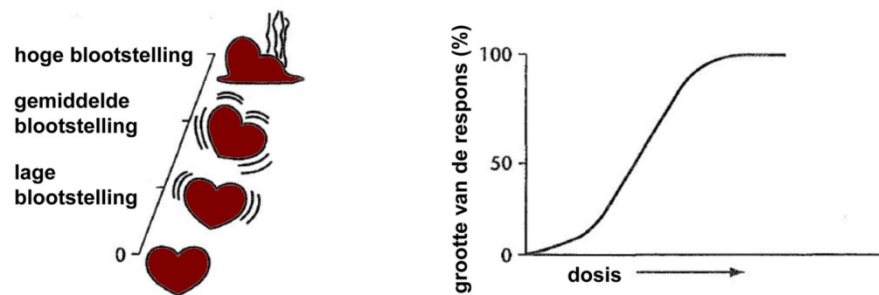
Er bestaan drie typen dosis-effect-curves: de toxicologische dosis-effect-relatie, de klinische dosis-effect-relatie en de epidemiologische dosis-effect-relatie. De basis voor de drie typen dosis-effect-relatie is de toxicologische dosis-effect-relatie; deze wordt vastgesteld in het laboratorium aan geïsoleerde organen of geïsoleerde functies (Zie Figuur I.1). In het voorbeeld van morfine in Figuur I.1 zijn twee effecten weergegeven, het effect van morfine op de pijnstilling (linker curve) en het effect van morfine op de ademhaling (remming van de ademhaling, rechtercurve).



Figuur I.1 Voorbeeld van dosis-effect-curves. Het effect van morfine op pijnstilling is dosisafhankelijk, hoe meer morfine wordt toegediend, des te groter het pijnstillende effect. Het tweede effect in deze figuur is het effect van morfine op de ademhaling (remming van de ademhaling, rechter curve).

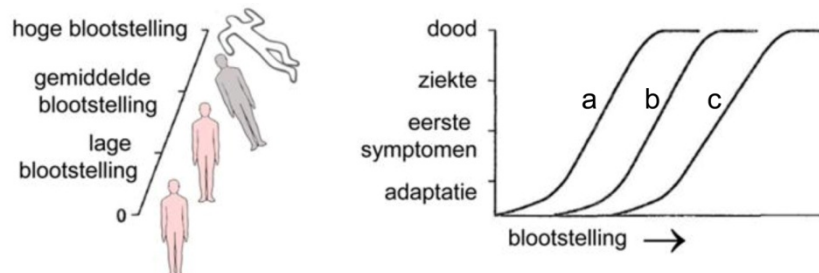
Het basisprincipe van de toxicologische dosis-respons-curve is dat de fysiologische respons (in het voorbeeld de pijnstilling en de ademhalingsdepressie) afhankelijk is van de hoeveelheid van de toegediende stof. In Figuur I.2 wordt een andere toxicologische dosis-effect-relatie schematisch weergegeven, het effect van MDMA op

de werking van het hart. Ook voor de werking van MDMA op de hartslag geldt dat deze dosisafhankelijk is.



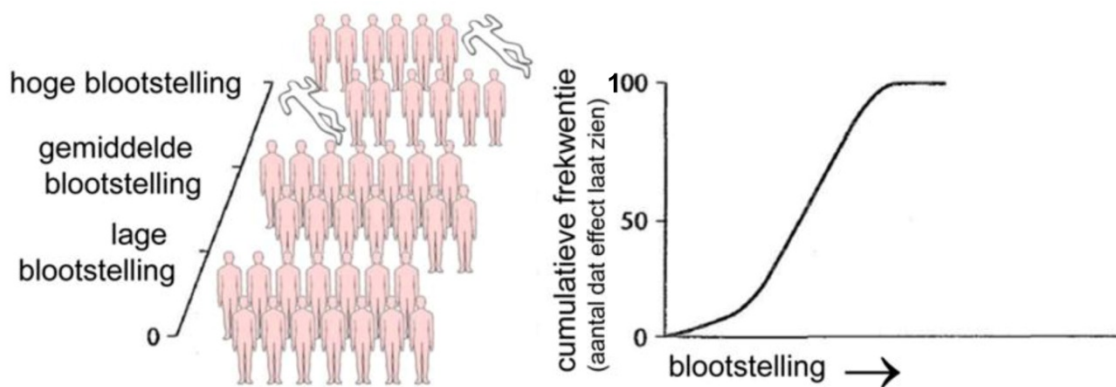
Figuur 1.2 Voorbeeld van een toxicologische dosis-effect-curve. Het effect van MDMA op het hart (hartslag) is dosisafhankelijk.

Zoals al te zien is in het voorbeeld van Figuur 1.1, komen in een dier of persoon meerdere toxicologische dosis-effect-relaties naast elkaar voor. Sommige effecten leiden in de praktijk eerder tot zichtbare fysiologische veranderingen dan andere. In één individu leidt blootstelling aan een steeds grotere hoeveelheid van een stof tot een toenemend optreden van nieuwe en meestal meer ernstige toxische effecten die uiteindelijk de dood tot gevolg kunnen hebben. Dat brengt ons op het tweede type dosis of blootstellings-respons-relatie: de klinische dosis-effect-relatie.



Figuur 1.3 Voorbeeld van de klinische dosis-effect-curve. Ook het effect van MDMA op de bloeddruk is dosisafhankelijk. Bij de één wordt sneller een gevaarlijk hoge bloeddruk bereikt dan bij de ander.

Wanneer de dosis of blootstelling maar hoog genoeg is verwacht je in een individu een opeenhoping van symptomen en ongewenste effecten. Deze klinische dosis-respons-relatie is afhankelijk van de individuele gevoeligheid. Door de individuele gevoeligheid is het mogelijk dat bij eenzelfde blootstelling bij de ene persoon een bepaald toxische effect wordt waargenomen en bij een ander persoon bij dezelfde dosis geen of een ander toxisch effect. In Figuur 1.3 is persoon a gevoeliger voor de toegediende stof dan de personen b of c.



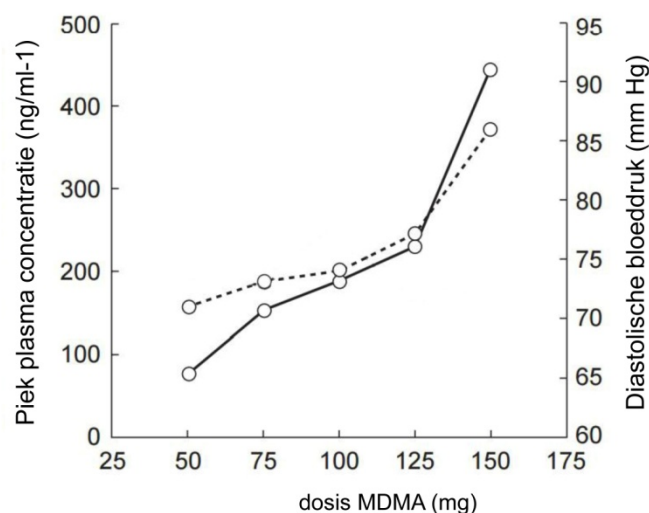
Figuur 1.4 Voorbeeld van de epidemiologische dosis-effect-curve.

Dit leidt ons naar het derde type dosis-respons-relatie: de epidemiologische dosis-respons-relatie. In dit type dosis-respons-relatie wordt onderzocht bij hoeveel personen in een populatie een effect bij een bepaald blootstellingsniveau voorkomt.

Dosis en concentratie

De hoeveelheid/concentratie van de stof die zich in het bloed bevindt is gerelateerd aan de hoeveelheid stof die is ingenomen en vormt de feitelijke basis van de dosis-effect-relatie. Deze bloed- of plasmaconcentratie is weer gerelateerd aan de hoeveelheid van de stof op de plaats van werking. In proefdieren zorgt MDMA voor een dosisafhankelijke toename van serotonine in de synaptische spleet in bepaalde hersengebieden die belangrijk zijn voor de werking van ecstasy (striatum, cortex). [Gudelsky & Nash, 1996] Hetzelfde geldt voor de release van dopamine en noradrenaline. [Voor een overzicht van dosis-afhankelijke effecten van MDMA in proefdieren, zie Green et al., 2003]

In enkele klinische trials is aangetoond dat orale toediening van 50 – 150 mg MDMA aan vrijwilligers op een dosisafhankelijke manier leidt tot een verhoging van de bloeddruk, versnelling van de hartslag en een verhoging van het hartminuutvolume. [voor een overzicht van het klinische onderzoek naar MDMA, zie Kirkpatrick et al., 2014]



[Bron: de la Torre et al., 2000 Br J Clin Pharm]

Figuur 1.5 Piek plasmaconcentraties en diastolische bloeddruk (op $t_{\max}$) als functie van de toegediende dosering MDMA. Op de x-as staat de dosis MDMA die werd toegediend, op de linker y-as de gemiddelde maximale MDMA plasma -concentratie die daarbij werd gevonden ($C_{\max}$; doorgetrokken lijn) en op de rechter y-as de gemiddelde diastolische bloeddruk (stippellijn) die op $t_{\max}$ werd gemeten.

In Figuur 1.5 zijn de resultaten weergegeven van een experiment waarin aan vijf vrijwilligers verschillende doseringen MDMA oraal werd toegediend. [de la Torre et al., 2000] Op regelmatige tijden werd bloed afgenomen en de plasmaconcentratie en bloeddruk gemeten. In de figuur is te zien dat de maximale plasmaconcentratie toeneemt bij een verhoging van de dosering. In de figuur staat ook de diastolische bloeddruk op $t_{\max}$ weergegeven. Te zien is dat deze dosisafhankelijk toeneemt en gerelateerd is aan zowel de dosis als aan de plasmaconcentratie.

Bijlage II

MDMA: individuele gevoeligheid.

Niet iedereen ervaart hetzelfde effect van ecstasy. De gewenste zowel als de ongewenste effecten en het optreden van complicaties lopen van persoon tot persoon uiteen. Het klinisch beeld na gebruik van ecstasy kan variëren van een mild entactogeen effect tot een levensbedreigende intoxicatie. Welke mechanismen precies verantwoordelijk zijn waarom bij de één inname van ecstasy desastreus verloopt en bij de ander niet of nauwelijks bijwerkingen worden gezien is onduidelijk. Naast omstandigheden speelt een individuele gevoeligheid daarbij vermoedelijk een rol spelen. Personen met een onderliggende aandoening van één van de organen of met een onderliggende psychische aandoening zijn extra gevoelig voor de ongewenste effecten van ecstasy. Maar waardoor de ene persoon meer gevoelig is dan de ander is niet bekend.

- In een onderzoek bij dertien vrijwilligers zagen de onderzoekers na toediening van 1,7 mg/kg MDMA, naast de beoogde subjectieve effecten, een geringe toename van de bloeddruk. Bij één van de proefpersonen nam de bloeddruk echter disproporzionele vormen aan (240/145). Dit hield twintig minuten aan en nam vanzelf weer af. [Vollenweider & Liechti, 1998]. Omdat er in het experiment geen bloedconcentraties zijn gemeten is niet bekend of deze idiosyncratische reactie het gevolg was van een onverwacht grote toename van de MDMA-plasmaconcentratie of dat het hier een farmacodynamisch effect betrof.

Er zijn vier belangrijke factoren die het risico op een ernstige gezondheidsverstoring of sterfte door ecstasy verhogen:

1. gebruik van andere middelen naast ecstasy (combigebruik);
2. de aanwezigheid van een reeds bestaande ziekte (comorbiditeit), zoals aandoeningen van hart, longen, lever, nieren of een psychische stoornis;
3. de omstandigheden waaronder het gebruik plaatsvindt, zoals hitte, uitdroging of een hoge omgevingstemperatuur;
4. en een verhoogde individuele gevoeligheid.

Over dat laatste, de verhoogde individuele gevoeligheid, is weinig bekend. Een aangeboren of verworven overgevoeligheid voor bepaalde prikkels kan een rol spelen

alsmede een afwijkende afbraak van MDMA in het lichaam. Mensen met dergelijke onderliggende aandoeningen wordt met klem afgeraden ecstasy te gebruiken.

Het CYP2D6 enzym

MDMA wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door verschillende cytochroom P450-enzymen (Zie § 2.2). De belangrijkste metabolieten zijn dihydroxymethamfetamine (via CYP2D6) en methyleendioxyamfetamine (MDA) (via CYP1A2).

- De groep van de la Torre publiceerde in 2005 een onderzoek naar de invloed het CYP2D6-enzym op het metabolisme van MDMA. [de la Torre et al., 2005]
- Aan 10 mannelijke vrijwilligers, bestaande uit negen 'extensive metabolizers' en één 'poor metabolizer' werd twee keer 100 mg MDMA toegediend met een tussenpoze van 24 uur. Bij de 'poor metabolizer' was sprake van twee abnormale CYP2D6-genen. Het hebben van een abnormaal CYP2D6-gen bleek van invloed op het metabolisme van MDMA. Bij de 'poor metabolizer' met twee abnormale CYP2D6-genen was de AUC hoger en de AUC van de metaboliet HHMA juist lager dan bij de 'extensive metabolizers'. Ook was de lichaamstemperatuur bij deze poor metabolizer na de toediening van de MDMA licht verhoogd ten opzichte van de 'extensive metabolizers'. Na het toedienen van de tweede dosering MDMA was er geen verschil meer in de MDMA-plasmaconcentratie, noch van de metabolieten, tussen de 'poor metabolizer' en de 'extensive metabolizers'.
- De conclusie uit dit onderzoek is dat het functioneren van het CYP2D6 invloed heeft op het plasma MDMA-gehalte. [de La Torre et al., 2005]
- Om de klinische relevantie van het CYP2D6 metabolisme te onderzoeken deed dezelfde onderzoeksgroep ook een onderzoek in 7 mannelijke 'extensive metabolizers'. De proefpersonen kregen voorafgaand aan een orale dosering van 100 mg MDMA 20 mg paroxetine, een remmer van het CYP2D6-enzym, toegediend. [Segura et al., 2005]
- Remming van het CYP2D6 enzym resulteerde in een verhoging van de MDMA-plasmaconcentratie ($C_{\max}$ en AUC) en een verlaging van de plasmaconcentratie van de metaboliet HHMA ($C_{\max}$). Voor de metaboliet MDA werd juist een verhoging van de plasmaconcentratie gevonden ($C_{\max}$ en AUC).
- De conclusie die werd getrokken is dat CYP2D6 weliswaar belangrijk is voor de omzetting van MDMA, maar dat bij verzadiging andere enzymen het metabolisme kunnen overnemen. CYP2D6 zou maar voor maximaal 30%

bijdragen aan de omzetting van MDMA. [Segura et al., 2005; de la Torre et al., 2014]

- In de praktijk blijkt dat het CYP2D6-enzym in sommige 'extensive metabolizers' al na doseringen van 10 tot 30 mg MDMA verzadigd kan zijn. [Erowid, 2002]

Omdat het enzym CYP2D6 een belangrijke rol speelt bij de omzetting van MDMA in het lichaam werd aanvankelijk gedacht dat de ecstasygerelateerde ernstige intoxicaties mogelijk verband hielden met genetische variaties van dit enzym waardoor deze patiënten een hogere MDMA-plasmaconcentratie zouden opbouwen. Genetisch onderzoek onder patiënten met ernstige ecstasygerelateerde intoxicaties laten echter zien dat dit niet waarschijnlijk is.

- Uit drie onderzoeken naar de betrokkenheid van CYP2D6 deficiëntie bij patiënten met een ernstige MDMA-intoxicatie of bij patiënten die ten gevolge van MDMA inname waren overleden is gebleken dat de onderzochte personen allemaal 'extensive metabolizers' waren. [Schwab et al., 1999, n = 3; Gilhooly & Daly, 2002, n = 14; O'Donohoe et al., 1998, n = 7] Weliswaar betreft het in deze onderzoeken kleine aantallen maar ze tonen wel aan dat 'poor metabolizing' geen voorwaarde is voor een verhoogde individuele gevoeligheid. Genetische profilering van een grote groep patiënten met een fatale of ernstige MDMA-intoxicatie zou een meer definitieve bevestiging bieden.

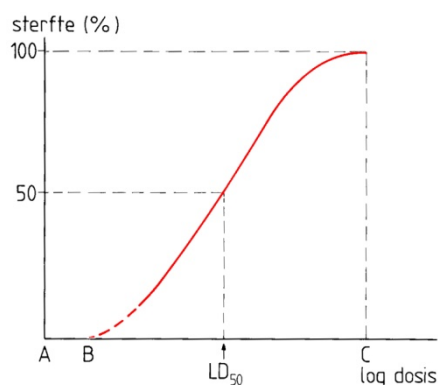
Bijlage III

Vanaf welke dosering is MDMA toxisch?

Vaak wordt de vraag gesteld: 'Wat is de veilige dosis voor MDMA?' anders geformuleerd: 'Vanaf welke hoeveelheid is MDMA schadelijk voor mensen?' Als er maar voldoende gegevens zijn kan voor de meeste stoffen een gemiddelde respons voor de mens worden voorspeld. Dit gebeurt op basis van extrapolatie van het effect zoals dat in proefdieren is vastgesteld. In dierproeven is in het geval van MDMA pas sprake van een 'dodelijke' dosis wanneer MDMA in een zeer hoge dosis wordt gegeven. Maar in de medische literatuur worden veel gevallen beschreven waarbij mensen zijn overleden nadat ze een 'normale' dosis MDMA hadden ingenomen. De gevallen van ernstige en soms fatale acute reacties bij de mens zijn heel vaak niet dosis-gerelateerd en zijn bovendien erg onvoorspelbaar. [Niesink et al., 2015] Een dosis die voor de één – en/of in sommige omstandigheden – geen toxische verschijnselen teweegbrengt doet dat bij een ander – of onder andere omstandigheden- wel. De risico-evaluatie met betrekking tot de acute toxiciteit van MDMA is daarom vooral gebaseerd op epidemiologische gegevens.

De gevoeligheid voor toxische effecten van stoffen kan van soort tot soort en van individu tot individu aanmerkelijk verschillen. Dit berust op verschillen in de anatomie en fysiologie van de soorten en op variabiliteit in de erfelijke gesteldheid en lichamelijke conditie voor zover het individuen binnen één soort betreft. Men kan onderscheid maken tussen gevoeligheidsverschillen tussen en binnen een soort. De mens en andere organismen vertonen soms grote onderlinge verschillen in lichaamsbouw en lichaamsgrootte, en in het functioneren van fysiologische processies zoals spijsvertering en stofwisseling, biotransformatie van lichaamsvreemde stoffen, voortplanting, ademhaling en zintuigelijke functies. Hierdoor geeft blootstelling aan een bepaalde dosis of concentratie van een giftige stof bij sommige soorten wel aanleiding tot de opbouw van een werkzame concentratie van de stof op de plaats van de receptoren in organen en weefsels en bij andere soorten niet. Het niet-gevoelig zijn van bepaalde soorten kan ook betekenen dat specifiek-gevoelige receptoren ontbreken. Deze gevoeligheidsverschillen worden gewoonlijk aangeduid met het begrip selectieve toxiciteit.

De mate van toxiciteit van een stof wordt in hoofdzaak bepaald door de dosis waarbij de giftige werking optreedt. De mate van toxiciteit neemt toe met de dosis. Bij het opstellen van relaties tussen dosis en werking zal men al spoedig ontdekken dat mensen of proefdieren per individu verschillend reageren op een bepaalde dosis. Dit houdt verband met de biologische spreiding in de gevoeligheid binnen een populatie. Hierdoor ontstaat per dosis of concentratie een bepaalde frequentie van voorkomen van de werking in een groep organismen of een populatie van mensen. Naarmate de dosis hoger wordt, neemt die frequentie toe. Via grafische interpolatie kan de mediaanwaarde van het werkzame dosistraject worden bepaald en via extrapolatie de waarde worden geschat van het niet-werkzame dosisniveau.



Figuur III.1 Algemene vorm van de relatie tussen dosis en effect (respons) in de vorm van procentuele frequentiecurve. In dit geval is het percentage dieren weergegeven dat bij een bepaalde dosis is overleden.

In figuur III.1 is een voorbeeld gegeven van een curve die de relatie weergeeft tussen dosis en werking²⁸.

- Aangegeven is hoe via interpolatie de LD_{50} van een stof kan worden geschat, wanneer de grafiek het verband aangeeft tussen de dosis en het sterftepercentage in een proefdierpopulatie. De LD_{50} waarde is de mediaan-letale dosis, de dosis waarbij de helft van het aantal proefdieren overlijdt.
- Het traject AB in figuur III.1 representeert de niet-werkzame dosis, in dit geval dus de niet-letale dosis. Het punt B, in feite de LD_0 , is niet nauwkeurig te bepalen, omdat dat punt van de curve bepaald wordt door slechts een klein aantal relatief gevoelige dieren in de onderzochte populatie. Punt C, de LD_{100} , wordt bepaald door de minst gevoelige dieren. De ligging van de punten B en C zijn sterk afhankelijk van het aantal onderzochte proefdieren, punt A, de LD_{50} zal bij een identieke proefopzet

²⁸ De dosis is hier logaritmisch uitgezet. Omdat de spreiding in de gevoeligheid van een populatie bij benadering een normale verdeling vertoont ten opzichte van de log-dosis zal transformatie van dosis tot log-dosis leiden tot een symmetrische, sigmoïde curve.

ongeveer op dezelfde plaats blijven. Daarom heeft bij de getalsmatige weergave van de acuut-letale werking van stoffen de LD₅₀ de voorkeur boven het gebruik van de LD₀ en de LD₁₀₀. Ook andere effecten kunnen via een dergelijke procentuele frequentiecurve worden weergegeven.

- Hoewel punt B bij een toename van het aantal proefdieren de neiging vertoont naar links te verschuiven zal het gewoonlijk nooit samenvallen met punt A. Empirische ervaring en theoretisch inzicht in de werkingsmechanismen van toxische stoffen rechtvaardigen de aanname dat van de meeste stoffen een bepaalde minimumdosis dient te worden overschreden voordat van een wezenlijke functieverstoring sprake is.

Bij het vaststellen van veiligheidswaarden richt men zich in de toxicologie primair op de aard van de effecten, de relatie tussen dosis (of concentratie) en effect en op zogeheten 'no adverse effect levels (NOAEL)', dat wil zeggen de dosis of concentratie waarbij nog geen toxisch effect wordt waargenomen.

- In een poging om op basis van dierexperimentele gegevens een NOAEL voor MDMA te berekenen kwam van Aerts op een dosis van 0,4 mg per kg lichaamsgewicht. [Van Aerts, 1997] Deze NOAEL voor MDMA is lager dan de gemiddelde recreatieve dosering.

In de jaren 50 van de vorige eeuw zijn aan de Universiteit van Michigan in opdracht van het Amerikaanse leger proeven uitgevoerd naar de acute toxiciteit van enkele structuuranaloga van mescaline, waaronder MDMA en MDA. De resultaten daarvan werden in 1973 door Hardman en medewerkers gepubliceerd. [Hardman et al., 1973] Kijken we naar de LD₅₀ waarden voor MDMA in verschillende diersoorten dan zien we een groot verschil (Tabel III.1). Maar ook zien we dat de LD₅₀ aanzienlijk verschilt met de LD₅₀ voor mescaline en bovendien dat MDA meer toxisch is dan MDMA.

Soort	Route	LD ₅₀ MDMA mg/kg (n)	LD ₅₀ MDA mg/kg (n)	LD ₅₀ mescaline mg/kg (n)
Muis	i.p.	97 (50)	68 (92)	212 (40)
Rat	i.p.	49 (32)	27 (24)	132 (28)
Cavia	i.p.	98 (16)	28 (60)	328 (32)
Hond	i.v.	14 (16)	7 (17)	54 (16)
Aap	i.v.	22 (26)	6 (18)	130 (17)

[Bron: Hardman et al., 1973.]

Tabel III.1 LD₅₀-waarden van MDMA, MDA en mescaline zoals bepaald in vijf verschillende zoogdiertypen.

Farmacologisch onderzoek naar de effecten van MDMA bij zowel de mens als in proefdieren laat zien dat de acute effecten worden veroorzaakt door een snelle release

van monoaminen, terwijl de langetermijneffecten vermoedelijk eerder het gevolg zijn van de effecten van (neuro)toxische metabolieten. De snelheid van de door MDMA geïnduceerde acute toxiciteit wordt mede bepaald door het metabolisme van MDMA. De enzymen die betrokken zijn bij de belangrijkste metabole routes van MDMA, kunnen (neuro)toxische metabolieten vormen en zijn in de mens zeer polymorf. Bij proefdieren, zoals de rat en aap die veel gebruikt zijn in toxicologisch onderzoek naar de effecten van MDMA, zijn deze enzymsystemen vaak sterk verschillend van die in de mens. Hoe de acute fysiologische veranderingen door MDMA bij de mens tot stand komen kan goed bestudeerd worden in proefdieren. Maar de grote verschillen tussen mens en proefdieren voor wat betreft de kinetiek van MDMA maakt het moeilijk om dierexperimentele resultaten kwantitatief te extrapoleren naar de mens. [de la Torre & Farré, 2005; Green et al., 2012]