

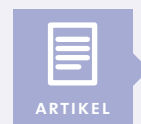
Phenibut: onschuldig voedings-supplement of gevaarlijk roesmiddel?

J. EVENEPOEL, K. TITECA

SAMENVATTING In de klinische praktijk worden alsmear meer alarmerende signalen opgevangen van verslaving en onttrekking na gebruik van Phenibut. Phenibut is een psychotroop middel dat inwerkt op de GABA-receptoren. Het is online vrij verkrijgbaar als voedingssupplement, maar blijkt krachtige en potentieel schadelijke effecten te hebben. We beschrijven de casus van een 19-jarige jongeman die in een zoektocht naar zelfmedicatie voor sociale angst een verslaving aan phenibut opliep. We beschrijven de gevaren van phenibutgebruik en doen suggesties voor behandeling.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)2, 157-160

TREFWOORDEN baclofen, internet, phenibut, pregabaline, verslaving



ARTIKEL



Phenibut (4-amino-3-fenylbutaan-2-zaur) verscheen onlangs in de media (o.a. in *De Morgen* en *de Volkskrant*) als een alarmerend nieuw fenomeen: 'Verwoestende nieuwe drug zo te koop in webshop' en 'Nieuwe drug is zwaar verslavend en vrij verkrijgbaar' (Owen e.a. 2016; De Graaf 2018). Phenibut maakt de laatste tijd een opmars in Nederland en in België als vrij verkrijgbaar voedingssupplement. Het is vrij eenvoudig te vinden via webshops en wordt eigenschappen toegeschreven als zijnde angstremmend en noötrop (middel dat de cognitieve functies zou verbeteren).

Phenibut is echter niet zo onschuldig als het lijkt: de verslavingszorg in Nederland trekt aan de alarmbel wegens belangrijke gezondheids- en verslavingsrisico's. In Engelstalige literatuur wordt er al langer gewaarschuwd voor dit middel (Owen e.a. 2016). In Vlaanderen en Nederland zijn er voor zover wij weten geen wetenschappelijke bijdrages hierover gepubliceerd.

In dit artikel beschrijven we de casus van een jongeman die in zijn zoektocht naar een hulpmiddel tegen angsten verslaafd raakte aan phenibut. We bespreken de gevaren van phenibutgebruik en doen suggesties voor behandeling.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 19-jarige jongeman, meldde zich voor de eerste maal aan op onze dringende raadpleging psychiatrie. Hij had een voorgeschiedenis van gedragsproblemen op kleuterleeftijd, diagnose autismespectrumstoornis (ASS) op 12-jarige leeftijd, blijvende gedragsproblemen, en experimenteel drugsgebruik tijdens de adolescentie. Hij

zocht hulp wegens aanhoudende slapeloosheid en angstklachten.

In de anamnese meldde hij belangrijk drugsgebruik: patiënt kwam op 16-jarige leeftijd voor de eerste keer in contact met illegale roesmiddelen, in de vorm van ecstasy, die hem werd aangeboden in een jeugdhuis. Patiënt kampte toen al met klachten van sociale angst en ervoer onder invloed van de ecstasy een subjectieve verbetering in zijn sociaal functioneren en een daling van zijn angstklachten.

Deze ervaring motiveerde patiënt om op zoek te gaan naar een 'veiliger' middel dat hij op lange termijn zou kunnen gebruiken om zijn klachten van sociale angst, slapeloosheid, innerlijke onrust, aandachtsproblemen en anergie te temperen. Hij zocht informatie via het internet en begon de aldaar aangeprezen extracten van kamille, citroenmelisse en ashwagandha te gebruiken. Zijn bronnen waren o.a.: Wikipedia.org, Reddit.com, PubMed, Drugsforum.nl en Erowid.org. Bij een verdere zoektocht belandde hij op een website die phenibut aanpreef als een legaal voedingssupplement dat werkzaam is bij angst en energie geeft.

Hij bestelde dit voedingssupplement en begon één capsule (250 mg) per dag te gebruiken. In deze lage dosis rapporteerde hij een daling van angst- en spanningsklachten, stemmingselevatie, betere aandacht en motivatie. Bij hogere dosis ervoer hij een zekere 'high', die hij vervolgens telkens opnieuw probeerde te bereiken, maar hiervoor had hij steeds hogere doses nodig. Na verloop van meerdere maanden van dagelijks gebruik bedroeg zijn dagdosis 5 g. Dit gebruik hield twee jaar aan, waar geleidelijk aan

inname van andere middelen bij kwam: alcohol en methyleendioxymethylamfetamine (MDMA). Hij werd regelmatig opgenomen op spoedeisendehulp- of intensievecareafdeling in comateuze toestand, ten gevolge van accidentele overdosering van phenibut in combinatie met andere roesmiddelen. Diverse opnames en ambulante begeleiding gespecialiseerd in drughulpverlening brachten geen/weinig beterschap.

Toen de patiënt onze polikliniek consulteerde, gebruikte hij naar eigen zeggen geen phenibut meer, enkel extracten van kamille en ashwagandha, en zocht hij hulp wegens aanhoudende slapeloosheid, innerlijke onrust, aandachtsproblemen, hypersensitiviteit voor diverse prikkels, en sociaal disfunctioneren. Hij had een uitdrukkelijke vraag naar psychofarmaca. Er werd besloten om eerst een diagnostisch traject aan te gaan en vervolgens een gepaste behandeling op te stellen, al dan niet met psychofarmaca. De bijkomende diagnose ADHD werd gesteld.

Quetiapine 50 mg werd voorgeschreven wegens slapeloosheid. Pregabaline (3 x 100 mg per dag) werd voorgeschreven wegens de angstklachten en prikkelgevoeligheid, rekening houdend met de verwantschap tussen pregabaline en phenibut, en met positieve reacties bij patiënt tijdens vorig pregabalinegebruik. Als medicamenteuze behandeling van de ADHD-symptomen werd gestart met methylfenidaat 36 mg per dag. Gezien de verslavingsproblematiek van de patiënt kozen we voor een langwerkend preparaat.

Wegens gerapporteerde bijwerkingen en het slechts gering positief effect vervingen we methylfenidaat door modafinil (100 mg om 8 u, 50 mg om 12 u).

Daarnaast werd ook individuele cognitieve therapie gestart (één maal om de twee weken) en werd de patiënt aangemeld voor residentiële behandeling in een psychiatrische afdeling voor jongvolwassenen. Gezinsgerichte interventies werden voorgesteld, o.a. om de belangrijke onderhoudende factoren in de context aan te pakken, maar deze werden uitgesteld om praktische redenen.

Tijdens de follow-up, die ongeveer een jaar duurde, gebruikte de patiënt echter regelmatig en voor langere periodes opnieuw phenibut. De werkzaamheid van de opgestelde behandeling werd hierdoor gecompromiteerd. De patiënt gaf aan tolerantie voor pregabaline te hebben ontwikkeld, en om deze reden naar phenibut te hebben teruggegrepen.

BESPREKING

Herkomst

Phenibut is een psychotroop middel dat in de jaren 60 zijn ingang vond in de klinische praktijk in Rusland, na bekendheid te hebben verworven dankzij het standaardge-

AUTEURS

JESSIKA EVENEPOEL, ten tijde van het schrijven arts in opleiding tot psychiater, AZ Groeninge; thans: kinder- en jeugdpsychiater in opleiding, UGent.

KOEN TITECA, psychiater AZ Groeninge, Kortrijk.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Jessika Evenepoel, secretariaat kinder- en jeugdpsychiatrie, Corneel Heymanslaan 10, 9000 Gent.

E-mail: jessika.evenepoel@ugent.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-9-2019.

bruik bij Russische kosmonauten (Lapin 2001). Phenibut moest bij de kosmonauten angstrekkend werken, en tegelijkertijd de cognitieve prestaties verbeteren. Phenibut (4-amino-3-fenylbutaan-2-ylamine) is een GABA-analoog (gamma-aminoboterzuur).

Het bestaat onder twee verschillende configuraties, waarvan het R-enantiomeer de meeste actieve is. Dit R-enantiomeer is vooral actief ter hoogte van GABA_B-receptoren als agonist en in mindere mate ter hoogte van de GABA_A-receptoren (als agonist) en dopaminereceptoren (activerend) (Lapin 2001; Dambrova e.a. 2008). Phenibut zou ook activerend werken ter hoogte van de spanningsafhankelijke calciumkanalen (Zvejniece e.a. 2015).

Effecten

De werkzaamheid is vergelijkbaar met die van baclofen (Lapin 2001), maar ook met die van gabapentine (Zvejniece e.a. 2015) en gamma-hydroxyboterzuur (GHB)/gamma-butyrolacton (GBL) (Owen e.a. 2016). Er is weinig bekend over de farmacokinetiek van phenibut. Het zou hoofdzakelijk in de urine worden uitgescheiden, en bindt in de lever, nieren en hersenen (Lapin 2001).

De gewenste effecten van phenibut zijn angstreductie, afname van spanningsklachten en verbetering van de slaap. Dierenstudies wijzen op een potentieel antidepressief effect (Dambrova e.a. 2008). Phenibut wordt ook gebruikt als smart drug of noötropicum, wegens het positief effect op het geheugen en intellectuele prestaties (Lapin 2001).

Studies wijzen erop dat phenibut een potentieel protectief effect zou hebben bij hersenschade na een ischemisch incident, o.a. via de stimulering van BDNF- en VEGF-genexpressie (*brain-derived neurotrophic factor* en vasculair-endotheliale groeifactor) (Vavers e.a. 2016). Phenibut wordt ook

genoemd als potentieel nieuw middel bij neuropathische pijn wegens zijn nociceptieve eigenschappen (Zvejniece e.a. 2015).

Phenibut is in westerse landen niet erkend als medicijn, maar kan gemakkelijk online worden besteld, op legale wijze (Owen e.a. 2016). Wie phenibut invoert als zoekterm in Google, krijgt in de eerste resultaten al links naar webshops, alwaar het middel op eenvoudige wijze als voedingssupplement kan worden aangeschaft.

Phenibut wordt via deze kanalen verkregen door ghb-gebruikers, die phenibut innemen om van ghb af te kicken. Vaak houden zij er echter een phenibutverslaving aan over (De Graaf 2018; www.jellinek.nl/vraag-antwoord/wat-is-phenibut). Ook niet-druggebruikers worden verleid om phenibut te bestellen, aangezien de websites waar het middel als supplement te koop is zelden inlichtingen geven over de risico's en het verslavingspotentieel.

Deze vrije verkrijgbaarheid staat dus in schril contrast met de mogelijk ernstige gevolgen.

Schadelijke effecten

Langdurig gebruik van phenibut leidt tot tolerantie en afhankelijkheid (Lapin 2001). Tolerantie en onttrekkingsverschijnselen (met o.a. toename van de initiële angst- en spanningsklachten en slapeloosheid) zouden in veel gevallen al na enkele dagen optreden (Owen e.a. 2016). Gevallen van acute phenibutintoxicatie zijn meestal het gevolg van inname van grote hoeveelheden in een poging om toch de gewenste effecten te ervaren wanneer men eenmaal tolerantie heeft ontwikkeld. De frequentste symptomen bij een acute phenibutintoxicatie zijn ernstige bewustzijnsdaling, in combinatie met dystonie en hypothermie (Sankary e.a. 2017). Delier en noodzaak tot intubatie werden eveneens gerapporteerd (Downes e.a. 2015).

Behandeling

Als behandeling bij phenibutafhankelijkheid raden auteurs in diverse gevalsbeschrijvingen baclofen aan als mogelijk middel (Samokhvalov e.a. 2013; Ahuja e.a. 2018), wegens hun vergelijkbare structuur. Er wordt in één gevalsbeschrijving het advies gegeven om iedere gram phenibut te vervangen door 8 à 10 mg baclofen (Samokhvalov e.a. 2013; Ahuja e.a. 2018). In deze studie werd in 12 weken tijd een dosis van 8 g phenibut per dag volledig afgebouwd. Afhankelijk van de ernst van de phenibutafhankelijkheid, dient de baclofensubstitutie langer te zijn (tot meer dan 6 maanden) (Ahuja e.a. 2018).

Ook fenobarbital wordt door sommige auteurs als een mogelijk substituut beschouwd, maar hierover werd geen gedetailleerde informatie gevonden (Journey 2019).

Eigen casus

In onze casus was er aanvankelijk geen sprake van acute onttrekking en startten we met pregabaline (3 x 100 mg daags) in het kader van angst- en spanningsklachten, wegens succesvol gebruik in het verleden bij onze patiënt. Gezien hun hun vergelijkbare effect, zou men naast baclofen ook gabapentine en pregabaline kunnen gebruiken bij onttrekking van phenibut. Van gabapentine en pregabaline vonden we echter geen richtlijnen betreffende dosering bij phenibutsubstitutie.

Nauwlettende opvolging en tijdige afbouw van baclofen, gabapentine of pregabaline zijn hierbij op zijn plaats, aangezien elk van hen op hun beurt kunnen leiden tot tolerantie, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van verslaving (Bonnet & Scherbaum 2017; Ghosh & Bhuyan 2017). Onze patiënt rapporteerde inderdaad na enkele maanden pregabalinegebruik tolerantie.

Beleidsmaatregelen

Gezien zowel de potentiële voordelen als de negatieve bijwerkingen van phenibutgebruik, lijkt het belangrijk om phenibut niet langer als voedingssupplement te omschrijven en de vrije verkrijgbaarheid te herzien. Het doorvoeren van beperkende maatregelen is aangewezen. Dit zou kunnen inhouden dat phenibut als medicijn wordt erkend en enkel op doktersvoorschrift kan worden verkregen, of dat phenibut als een illegale drug wordt beschouwd. Een bijkomend probleem is dat een groot deel van de informatie over phenibut enkel beschikbaar is in het Russisch, zodat ook wij de oorspronkelijke studies niet konden raadplegen. Deze werden wel verwerkt in de Engelstalige review van Lapin (2001).

BESLUIT

Het online vrij verkrijgbare 'voedingssupplement' phenibut kan men beschouwen als een verslavend middel met potentieel ernstige bijwerkingen. Het lijkt ons aangewezen om bij wet bepaalde beperkende maatregelen te treffen, om een verdere toename van phenibutverslaving te vermijden. Mogelijke medicijnen bij de behandeling van phenibutonttrekking zijn baclofen, gabapentine en pregabaline. Deze zijn echter alle op hun beurt potentieel verslavend, zodat men tijdig moet afbouwen.

LITERATUUR

- Ahuja T, Mgbako O, Katzman C, Grossman A. Phenibut (β -phenyl- γ -aminobutyric acid) dependence and management of withdrawal: emerging nootropics of abuse. *Case Rep Psychiatry* 2018; doi: 10.1155/2018/9864285.
- Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 1185-215.
- Dambrova M, Zvejniece L, Liepinsh E, Cirule H, Zharkova O, Veinberg G, e.a. Comparative pharmacological activity of optical isomers of phenibut. *Eur J Pharmacol* 2008; 583: 128-34.
- De Graaf P. Nieuwe drug is zwaar verslavend en vrij verkrijgbaar. *De Morgen* 2018, 6 september; p 17.
- De Graaf P. Verwoestende nieuwe drug zo te koop in webshop. *De Volkskrant* 2018, 6 september; p 12.
- Downes MA, Berling IL, Mostafa A, Grice J, Roberts MS, Isbister GK. Acute behavioural disturbance associated with phenibut purchased via an internet supplier. *Clin Toxicol* 2015; 53: 636-8.
- Ghosh S, Bhuyan D. Baclofen abuse due to its hypomanic effect in patients with alcohol dependence and comorbid major depressive disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017; 15: 187.
- Jouney EA. Phenibut (β -phenyl- γ -aminobutyric acid): an easily obtainable 'dietary supplement' with propensities for physical dependence and addiction. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21: 23.
- Lapin I. Phenibut (β -phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug. *CNS Drug Rev* 2001; 7: 471-81.
- Owen DR, Wood DM, Archer JR, Dargan PI. Phenibut (4-amino-3-phenyl-butyric acid): Availability, prevalence of use, desired effects and acute toxicity. *Drug Alcohol Rev* 2016; 35: 591-6.
- Samokhvalov AV, Paton-Gay CL, Balchand K, Rehm J. Case report: phenibut dependence. *BMJ Case Rep* 2013; doi: 10.1136/bcr-2012-008381.
- Sankary S, Canino P, Jackson J. Phenibut overdose. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 516-e1.
- Vavers E, Zvejniece L, Svalbe B, Volska K, Makarova E, Liepinsh E, e.a. The neuroprotective effects of R-phenibut after focal cerebral ischemia. *Pharmacol Res* 2016; 113: 796-801.
- Zvejniece L, Vavers E, Svalbe B, Veinberg G, Rizhanova K, Liepins V, e.a. R-phenibut binds to the $\alpha 2$ - δ subunit of voltage-dependent calcium channels and exerts gabapentin-like anti-nociceptive effects. *Pharmacol Biochem Behav* 2015; 137: 23-9.

SUMMARY

Phenibut: harmless dietary supplement or dangerous drug?

J. EVENEPOEL, K. TITECA

In clinical practice, more and more alarming signals are picked up concerning addiction and withdrawal after the use of Phenibut. Phenibut is a psychotropic agent that acts on GABA receptors. Phenibut is freely available online as a dietary supplement, but appears to have potent and potentially harmful psychotropic effects. We describe the case of a 19-year-old man with social anxiety who self-medicated by using Phenibut, which he subsequently got addicted to. We outline the dangers linked to the use of Phenibut and offer suggestions for treatment.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)2, 157-160

KEY WORDS phenibut, addiction, internet, pregabalin, baclofen