

# Udviklingen fra lægemiddel til rusmiddel

Bjarke Askaa<sup>1</sup>, Henrik Horwitz<sup>1</sup>, Vidar André Wøien<sup>1</sup>, Lotte C.G. Høgberg<sup>2</sup> & Gesche Jürgens<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Klinisk

Farmakologisk Afdeling,  
Bispebjerg Hospital

2) Giftlinjen,  
Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V04140231

I 1980 dukkede et nyt begreb op »designerdrugs«. Betegnelsen dækkede over en kemisk manipulation af allerede kendte rusmidler, som herved kunne sælges lovligt [1]. Med til denne gruppe designerdrugs henregnes også rusmidler, som er en kemisk modifikation af tidligere registrerede lægemidler [2]. Et kendt eksempel på fænomenet er ecstasy (3,4-methylen-dioxy-N-methylamfetamin), som er en videreudvikling af amfetamin.

I denne artikel vil vi gøre status over to designede rusmidler, cathinoner og tryptaminer, som er derivater af lægemidler eller lægemiddelkandidater, og deres farmakodynamiske egenskaber. Disse to stofgrupper udgør ifølge den seneste årsrapport fra Det Europæiske Overvågningscenter for Narkotika og Narkotikamisbrug den største del af nye psykoaktive substanser, der er beslaglagt i Europa. Endvidere vil vi ud fra Giftlinjens erfaringsdatabase og caseserier beskrive forgiftningssymptomerne hos denne patientgruppe.

## FEJLSLAGNE LÆGEMIDLER – FARMAKOLOGISK BAGGRUND

Cathinon- og tryptaminderivater er nonselektive irreversible monoaminoxidase (MAO)-hæmmere. De er begge naturligt forekommende og blev undersøgt og udviklet til kommercielt brug i 1960'erne. Indikationen for disse præparater var behandling af depression og kronisk træthed [1, 2].

### Cathinon

Cathinon er et naturligt forekommende amfetamin-analog, der findes i bladene fra *Catha edulis*-planten (khat). I mellemøstlige lande er det populært at tygge friske blade fra planten, som frigiver cathinonholdige safter. Cathinon har amfetaminlignende effekt, og

indtagelse medfører en kraftig adrenerg stimulation, som er eftertragtet i rusmiddeløjemed [3].

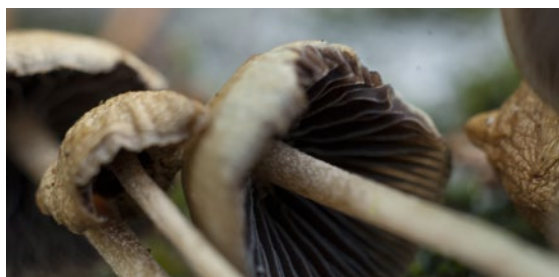
Lægemidlet 3,4-methylen-dioxy-pyrovaleron (MDPV) er et syntetisk cathinon, der blev udviklet af Boehringer Ingelheim til behandling af kronisk træthed [4]. Firmaet konstaterede under udviklingen, at MDPV var dobbelt så potent som amfetamin, dvs. at tilsvarende kliniske effekter kunne opnås med den halve vægtmængde [4]. Herudover har man i dyreforsøg påvist, at MDPV har et større afhængigheds-potentiale end amfetamin og metamfetamin [5]. Endvidere er MDPV mere lipofilt end andre syntetiske cathinoner og passerer derved lettere blod-hjernebarrieren [6]. Udviklingen blev stoppet pga. bivirkningsprofilen.

Ved oral indtagelse af MDPV sker der en hurtig absorption med maksimal effekt efter ca. halvanden time. Den totale varighed af rusen er 6-8 timer [3]. MDPV metaboliseres primært i leveren via CYP2C19 samt i mindre udstrækning CYP1A2 og CYP2D6 [7]. Leverenzymet CYP2C19 udviser genetisk polymorfisme, hvilket betyder, at 3-6% kaukasider og 15-30% asiater er *poor metabolisers* og derfor omsætter MDPV langsommere. Endvidere hæmmer lægemidler som omeprazol, fluoxetin og sertralin aktiviteten af CYP2C19 [8]gender, disease and genetics, derfor er kinetikken af MDPV meget individuelt varierende.

### Tryptamin

Tryptamin er naturligt forekommende i særlige svampe såsom *Psilocybe semilanceata*. *P. semilanceata* og andre tryptaminholdige svampe har en psykodelisk virkning og har været anvendt i store dele af verden som led i religiøse ritualer [9].

1960'ernes søgen efter antidepressiva med MAO-hæmmende virkning ledte til udviklingen af flere alfa-alkylerede tryptaminer. Det første markedsførte alfa-ethyltryptamin var Monase som blev produceret af Upjohn Chemical Company og godkendt af den amerikanske Food and Drug Administration til behandling af depression. Alfa-ethyltryptamin har ud over en MAO-hæmmende effekt en præsynaptisk monoaminfrigivende virkning [10]. Dette bevirker et øget adrenerg respons i forhold til nutidens MAO-hæmmere. Præparatet blev allerede i 1960'erne trukket tilbage, da der var begrænset klinisk effekt og flere psykiske og sundhedsmæssige problemer for-



Tryptaminholdig svamp,  
*Psilocybe semilanceata*.

## FAKTABOKS

Cathinoner og tryptaminer udgør den største del af nye psykoaktive substanser, der beslaglægges i Europa.

Cathinoner og tryptaminer er nonselektive irreversible monoaminoxidasehæmmere.

Både cathinoner og tryptaminer kan indtages oralt, nasalt og intravenøst.

For konkrete råd og vejledning kontakt Giftlinjen.

bundet med behandlingen [11]. Indopan, et alfa-methyltryptamin (AMT), blev udviklet som potentielt lægemiddel mod depression i samme periode, men havde kraftigt hallucinogene effekter og blev aldrig markedsført, effekten blev imidlertid fundet attraktiv i rusmiddeløjemed [12]. Ud over at være en MAO-hæmmer og have stimulerende effekt på frigivelsen af de tre monoaminer: serotonin, noradrenalin og dopamin, inhiberer AMT monoamingenoptagelse. Dette bidrager til et øget adrenergt respons [11]. Der er beskrevet dødsfald samt kraftige og langvarige hallucinationer ved indtagelse af selv lave doser (15-20 mg oralt eller 5-20 mg røget) [2, 3, 9, 11].

MDPV og AMT kan anvendes både oralt, nasalt og intravenøst, og absorptionsgraden er derfor varierende, men symptomatologien vil være den sammen uanset administrationsvej.

### »BADESALT« OG »BOMBER« – NOMENKLATUR

De fejlslagne lægemidler, som er genopstået i derivatiseret form som rusmidler, kan have mange navne og/eller forkortelser. Det er i øjeblikket opfattelsen, at betegnelsen *bath salts* eller på dansk badesalt dækker over det hallucinogene MDPV [4]. Et andet rusmiddel går under navnet bomber, og indholdet menes primært at være forskellige hallucinogene tryptaminer.

Der er en hurtig ændring i nomenklaturen inden for designerdrugs. I en amerikansk undersøgelse beskrev man i 2013 mere end 50 forskellige *street names* for det samme rusmiddel [4]. Ændringen i nomenklaturen kan blandt andet tilskrives nye kombinationer af rusmidler, og at nye navne giver nye muligheder for illegal handel på internettet.

### TILGÆNGELIGHED OG FORBRUG

Omkring 2004 dukkede MDPV op i det europæiske rusmiddel miljø. I 2007 beslaglagde man første gang produktet i Tyskland. I løbet af 2009 havde det amerikanske Drug Enforcement Administration beslaglagt MDPV i 34 stater, og i 2010 kom MDPV på listen over *drug and chemical of concern* [4]. I perioden

## TABEL 1

Rapporterede tilfælde af patienter intoksikeret med 3,4-methylenedioxypropylvaleron- og alfa-methyltryptamin.

Reference	Land	Intoksikerede patienter, n	Indrappporterende afdeling
Mugele et al, 2012 [15]	USA	1	Akut
Winder et al, 2013 [16]	USA	1	Psykiatrisk
Penders, 2012 [17]	USA	1	Psykiatrisk
Lajoie & Rich, 2012 [18]	USA	1	Psykiatrisk
Kesha et al, 2013 [4]	USA	1	Akut
Sivagnanam et al, 2013 [19]	USA	1	Intern medicin
Wright et al, 2013 [20]	USA	2	Akut
Wyman et al, 2013 [21]	USA	1	Akut
Jokovic et al, 2012 [22]	USA	1	Psykiatrisk
Smolinske et al, 2005 [23]	USA	1	Pædiatrisk
Meatherall & Sharma, 2003 [24]	Canada	1	Akut
Borek & Holstege, 2012 [25]	USA	1	Akut
Spiller et al, 2011 [26]	USA	236	Giftlinje
Morbidity and Mortality Report, 2010-2011 [27]	USA	35	Akut

2010-2011 blev der i USA beskrevet en 20-fold stigning i forbruget af MDPV, og samtidig dukkede de første kasuistikker om forgiftninger op, hvor MDPV blev benævnt *bath salts* [4, 13].

Det første rapporterede tilfælde om brug af AMT i misbrugsøjemed var i 2001, og i årene frem til 2013 havde man i 11 EU-lande eller omkringliggende lande beslaglagt AMT [14].

MDPV og AMT er relativt billigt (75-100 kr. pr. 200 mg) og let tilgængeligt på internettet [3, 14]. Ved to internettværsnitsundersøgelser i 2012 fandt man henholdsvis 44 og 31 internetsider, hvor der blev solgt AMT, og man observerede ligeledes et mindre prisfald igennem perioden [14]. Pakningerne sendes typisk med ordinær post, kan let forveksles med husholdningskemikalier og er typisk påklædt mærkater med tekst som »not for human consumption«, »plant food«, »insecticide« eller »stain remover« [3].

### HENVENDELSER TIL GIFTLINJEN

Giftlinjen på Bispebjerg Hospital har siden åbningen i 2006 haft i alt 22 (73% mænd) henvendelser fra borgere og sundhedspersonale angående misbrug af MDPV (45%) og AMT (55%), i alle tilfælde omhandlende unge på 15-30 år. Dette er formentlig ikke repræsentativt for forbruget, men reflekterer et antal cases med utilsigtet effekt.

Der er i litteraturen fundet i alt 284 tilfælde af intoksikation med MDPV og AMT, hvoraf 75% omhandlede mænd, og gennemsnitsalderen var 29 år (16-64 år) (Tabel 1 [4, 15-27] og Tabel 2 [4, 15-27]).

TABEL 2

Rapporteret klinisk billede af patienter intoksikeret med 3,4-methylenedioxypropylvaleron- og alfa-methyltryptamin [4, 15-27].

	n	%
Eksponerede	284	100
Mænd	215	75
<i>Udfald</i>		
Død	6	2
Indlagt på intensivafdeling	46	16
Rabdomyolyse	2	1
<i>Vitale parametre</i>		
Takykardi <sup>a</sup>	164	58
Hypertension <sup>b</sup>	51	18
Hypertermi <sup>c</sup>	5	2
Hyperventilation <sup>d</sup>	4	1
<i>Somatiske symptomer</i>		
Myoklonus	46	16
Mydriasis	32	12
Angina pectoris	32	11
Tremor	9	3
<i>Psykiske symptomer</i>		
Agiteret	227	80
Hallucinationer	116	41
Konfusion	89	31
Paranoia	86	30
<i>Biokemi</i>		
Kreatininasestigning	26	9
Hypokaliæmi	10	4
Leukocytose	4	1

a) Puls > 100/min.

b) Systolisk blodtryk > 170 mmHg.

c) Temperatur > 38,0 °C.

d) Respirationsfrekvens > 20/min.

De hyppigste symptomer er takykadi (58%), hypertension (18%) og myokloni (16%). De hyppigste psykiske bivirkninger er agitation (80%), hallucinationer (41%), konfusion (31%) og paranoia (30%) (Tabel 2). Der er i alt beskrevet seks (2%) dødfald, 46 (16%) indlæggelser på intensivafdeling og to (1%) tilfælde af rabdomyolyse (Tabel 2 og Tabel 3).

## DIAGNOSTIK

Diagnostikken af patienter, der har indtaget hallucinogene stoffer, kan være vanskelig pga. af meget individuelt respons og meget forskelligartede symptomer. På landets akutklinikker og fælles akutmodtagelser findes diverse *drug-kits* af varierende kvalitet. Ingen af disse kan på nuværende tidspunkt bruges til at detektere MDPV eller AMT [15]. Til endelig rusmiddelidentifikation bruges massespektrometrisk undersøgelse, hvilket primært er af akademisk eller retslig interesse [16].

TABEL 3

Somatiske og psykiske symptomer ved påvirkning af 3,4-methylenedioxypropylvaleron- og alfa-methyltryptamin [1, 6, 17].

Fysisk effekt	Psykisk effekt
Død	Panik
Takykardi	Angst
Hypertension	Agitation
Respiratorisk påvirkning	Paranoia
Hypertermi	Hallucinationer
Kardiel arytmi	Psykose
Hyperhidrose	Aggressiv adfærd
Mydriasis	Selvmutilerende adfærd
Muskeltremor	Suicidale tanker
Svimmelhed	Insomnia
Cerebralt ødem	Depression

## BEHANDLING

Behandlingen af denne patientgruppe er ofte kompliceret pga. blandingsmisbrug, usikker rusmiddel-anamnese og medicininteraktioner. Behandlingen er symptomatisk. Efter oralt indtag kan der gives aktivt kul. Svært agiterede patienter behandles med intravenøst givet diazepam. Patientens vitale parametre observeres med bl.a. elektrokardiografi/telemetri, og der foretages løbende vurdering af aktiviteten i centralnervesystemet, temperaturen, elektrolytbalancen samt lever- og nyrefunktionen. For konkrete råd kan der tages kontakt til Giftlinjen, og Sundhedsstyrelsen har endvidere udarbejdet en vejledning om behandling af akutte rusmiddelforgiftninger.

**KORRESPONDANCE:** Bjarke Askaa, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV.

E-mail: bjarke.aska.03@regionh.dk

**ANTAGET:** 28. juli 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 13. oktober 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** Peter Gulstad Skanning, Giftlinjen, Bispebjerg Hospital, takkes for inspiration og nuanceret input.

## LITTERATUR

- Jerrard DA. "Designer drugs" – a current perspective. *J Emerg Med* 1990;8:733-41.
- Ishida T, Kudo K, Kiyoshima A et al. Sensitive determination of alpha-methyltryptamine (AMT) and 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5MeO-DIPT) in whole blood and urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005;823:47-52.
- Ross E, Reisfield GM, Watson MC et al. Psychoactive "bath salts" intoxication with methylenedioxypropylvaleronone. *Am J Med* 2012;125:854-8.
- Kesha K, Boggs CL, Ripple MG et al. Methylenedioxypropylvaleronone ("bath salts"), related death: case report and review of the literature. *J Forensic Sci* 2013;58:1654-9.
- Aarde SM, Huang PK, Creehan KM et al. The novel recreational drug 3,4-methylenedioxypropylvaleronone (MDPV) is a potent psychomotor stimulant: self-administration and locomotor activity in rats. *Neuropharmacology* 2013;71:130-40.
- Coppola M, Mondola R. 3,4-methylenedioxypropylvaleronone (MDPV): chemistry, pharmacology and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online. *Toxicol Lett* 2012;208:12-5.
- Michaelis W, Russel JH, Schindler O. The metabolism of propylvaleronone hydrochloride. *J Med Chem* 1970;13:497-503.

8. Poopsul N, Li Wan Po A, Knight TL. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:197-220.
9. Hill SL, Thomas SHL. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:705-19.
10. Huang XM, Johnson MP, Nichols DE. Reduction in brain serotonin markers by alpha-ethyltryptamine (Monase). *Eur J Pharmacol* 1991;200:187-90.
11. Nagai F, Nonaka R, Kamimura KSH. The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. *Eur J Pharmacol* 2007;559:132-7.
12. Eurowid. [www.erowid.org/chemicals/amt/amt\\_basics.shtml](http://www.erowid.org/chemicals/amt/amt_basics.shtml) (9. apr 2014).
13. American Association of Poison Control Centers Bath Salts Exposure Cases 2012. [www.aapcc.org](http://www.aapcc.org) (9. apr 2014).
14. Wood DM, Dargan PI. Using internet snapshot surveys to enhance our understanding of the availability of the novel psychoactive substance alpha-methyltryptamine (AMT). *J Med Toxicol* 29. aug 2014 (e-pub ahead of print).
15. Mugele J, Nañagas K, Tormoehlen LM. Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann Emerg Med* 2012;60:100-2.
16. Winder GS, Stern N, Hosanagar A. Are "bath salts" the next generation of stimulant abuse? *J Subst Abuse Treat* 2013;44:42-5.
17. Penders TM. How to recognize a patient who's high on "bath salts". *J Fam Pract* 2012;61:210-2.
18. Lajoie TM, Rich A. "Bath salts": a new drug epidemic-a case report. *Am J Addict* 2012;21:572-3.
19. Sivagnanam K, Chaudari D, Lopez P et al. "Bath salts" induced severe reversible cardiomyopathy. *Am J Case Rep* 2013;14:288-91.
20. Wright TH, Cline-parhamovich K, Lajoie D et al. Deaths involving methylenedioxypyrovalerone. 2013;58:1558-62.
21. Wyman JF, Lavins ES, Engelhart D et al. Postmortem tissue distribution of MDPV following lethal intoxication by "bath salts". *J Anal Toxicol* 2013;37:182-5.
22. Joksovic P, Mellos N, van Wattum PJ et al. "Bath salts"-induced psychosis and serotonin toxicity. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1125.
23. Smolinske SC, Rastogi R, Schenkel S. Foxy methoxy: a new drug of abuse. *J Med Toxicol* 2005;1:22-5.
24. Meatherall R, Sharma P. Foxy, a designer tryptamine hallucinogen. *J Anal Toxicol* 2003;27:313-7.
25. Borek H, Holstege CP. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of "bath salts" containing 3,4-methylenedioxypyrovalerone. *Ann Emerg Med* 2012;60:103-5.
26. Spiller H, Ryan ML, Weston RG et al. Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:499-505.
27. Emergency department visits after use of a drug sold as "bath salt" – Michigan. [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6019a6.htm?cid=mm6019a6\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6019a6.htm?cid=mm6019a6_w) (29. aug 2014).
28. Breindahl T, Hindersson P, Hardlei T et al. Retningslinjer for udførelse af misbrugsanalyser i klinisk biokemi. Sygehus Vendsyssel, Aarhus Universitetshospital, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler 2012:1-18.
29. Vorce SP, Sklerov JH. A general screening and confirmation approach to the analysis of designer tryptamines and phenethylamines in blood and urine using GC-EL-MS and HPLC-electrospray-MS. *J Anal Toxicol* 2004;28:407-10.
30. Elliott SP, Brandt SD, Freeman S et al. AMT (3-(2-aminopropyl)indole) and 5-IT (5-(2-aminopropyl)indole): an analytical challenge and implications for forensic analysis. *Drug Test Anal* 2013;5:196-202.

## Cannabismisbrug og dets konsekvenser

Vidar-André Wøien<sup>1</sup>, Henrik Horwitz<sup>1</sup>, Lotte C.G. Høggberg<sup>2</sup>, Bjarke Askaa<sup>1</sup> & Gesche Jürgens<sup>1,2</sup>

Cannabis er verdens mest udbredte illegale rusmiddel og en samlet betegnelse for bioaktivt materiale fra hampeplanten, *Cannabis sativa* [1, 2]. Baseret på tal fra det europæiske overvågningscenter for narkotika og narkotikamisbrug har mindst 85 mio. voksne europæere (ca. en fjerdedel af Europas voksne befolkning) brugt et ulovligt stof på et eller andet tidspunkt i deres liv, og de fleste (77 mio.) oplyser, at de har brugt cannabis [3].

### FAKTABOKS

Cannabis er verdens mest udbredte illegale rusmiddel.

Ca. 45% af danskere under 35 år har eksperimenteret med hash.

Cannabismisbrug kan fordoble risikoen for udvikling af psykose.

Behandling af den akutte cannabismisgiftning er primært symptomatisk.

Børn er mere vulnerable, ved oralt indtag af hash anbefales behandling med aktivt kul og indlæggelse.

Giftlinjen kan kontaktes døgnet rundt på tlf. 3531 5555 (for sundhedspersoner).

I 2011 blev der i Danmark foretaget ca. 10.000 beslaglæggelser af cannabis, og Sundhedsstyrelsen estimerer, at 45% af befolkningen under 35 år har eksperimenteret med hash, og 11.000 danskere har et egentligt misbrug [3, 4]. Især i ungdomsårene prøver mange stoffet for første gang, og næsten hver femte dansker i alderen 16-24 år har anvendt cannabis inden for det seneste år (tal for 2010) [4].

*C. sativa* kan dyrkes under de fleste forhold, hvilket gør cannabis lettere tilgængelig end f.eks. kokain [2-5]. Den cannabis, som sælges på gaden i Danmark, menes dog overvejende at være produceret i Marokko [3, 6].

*C. sativa* indeholder mere end 60 forskellige cannabinoider bl.a. Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD) – den primære psykoaktive substans er THC [5, 7]. Alt afhængig af produktet varierer indholdet af THC, og bl.a. har skunk en høj THC-koncentration, mens pot har en lavere koncentration [7].

### ILLEGALE PRODUKTER

Hash er kirtelhår eller harpiks, der er presset og solgt i klumper, marihuana (pot) er tørrede topskud fra

### STATUSARTIKEL

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital  
2) Giftlinjen, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V04140228