

# Der er interaktioner ved amfetaminmisbrug

Henrik Horwitz<sup>1</sup>, Peter Skanning<sup>2</sup>, Bjarke Askaa<sup>1</sup> & Gesche Jürgens<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

2) Giftlinjen, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V01140042

Sundhedsstyrelsen estimerer, at 33.000 danskere har et skadeligt forbrug af euforiserende stoffer [1]. Giftlinjen på Bispebjerg Hospital modtager hvert år ca. 20.000 henvendelser, heraf drejer 3% sig om rusmidler. Over halvdelen af disse henvendelser omhandler amfetamin og dets derivater metamphetamine og methylenedioxyamphetamine (MDMA).

En spørgeskemaundersøgelse blandt ecstasy (MDMA)-brugere i Australien viste, at 28% kombinerede lægemidler og ecstasy [2]. De hyppigste kombinationer var med benzodiazepiner, midler mod impotens (sildenafil), selektive serotoninoptagelses-hæmmere (SSRI)-præparater og monoaminoxidase (MAO)-inhibitorer. Antidepressiva blev angiveligt benyttet med henblik på at forlænge rusen, mens benzodiazepiner primært blev anvendt i efterforløbet som en såkaldt »downer«. Respondenter, der angav brug af antidepressiva, rapporterede om flere bivirkninger såsom muskelrigiditet, hypertermi, sveden og svimmelhed [2].

En anden australsk opgørelse viste, at der ved 89% af alle metamphetaminerelaterede dødsfald kunne detekteres andre psykoaktive stoffer herunder benzodiazepiner (41%), morfin (36%),  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (28%), codein (26%) og antidepressiva (25%) [3].

**Tabel 1**, den såkaldte misbrugsmatrice, bygger på Giftlinjens erfaringsdatabase og viser, hvorledes

amfetaminer kombineres med forskellige rusmidler eller anvendes sammen med ordinær psykofarmakologisk behandling. Komedicinering med benzodiazepiner, antidepressiva eller antipsykotika forekommer ved over 10% af henvendelserne om amfetaminer, hvorimod kombination med »nonpsykofarmakologisk« behandling er negligeabel. Tallene vil naturligvis påvirkes af den usikre rusmiddelanamnese, ikke alene pga. patienternes psykiske og fysiske tilstand, men også fordi gadenomenklaturen for amfetamin og dets derivater er yderst variabel, så brugeren og behandleren kun sjældent kender indhold og styrke, og der kun i få tilfælde foretages konfirmatoriske analyser. Således har de retskemiske institutter for nylig beskrevet, at brandet »Ecstasy«, som tidligere var synonymt for MDMA, i dag dækker over en lang række psykoaktive substanser [4].

Om end rusmiddelpolyfarmaci er et stort problem, er litteraturen på området yderst begrænset. Formålet med denne statusartikel er at beskrive relevante interaktioner mellem amfetaminer, andre rusmidler og psykofarmaka i det akutte forløb.

## BAGGRUND

Amfetamin blev første gang syntetiseret i 1887 af den rumænske kemiker *Lazar Edeleanu*. Produktet blev markedsført under navnet benzedrin i 1932 og var lidt af en kommerciel succes [5]. Amfetamin og dets

**TABEL 1**

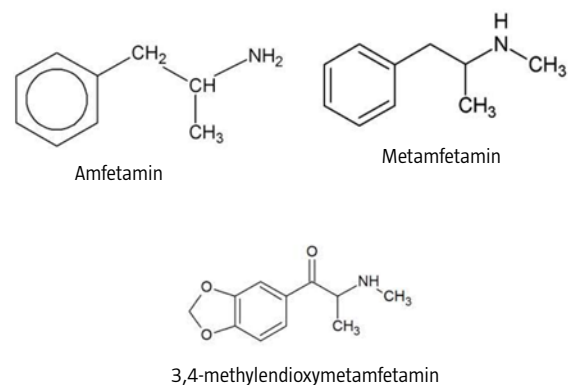
Udsnit af den såkaldte misbrugsmatrice viser, hvordan amfetaminer kombineres med andre rusmidler eller psykofarmaka.

	Amfetaminer, % (n = 1.726)
Kokain	15,9
GHB/GBL	6,8
Hallucinogener	3,7
Ketamin	4,1
THC	11,1
Benzodiazepiner	9,2
Antidepressiva	2,2
Antipsykotika	3,2
Opioider	5,7
Alkohol	23,9

GBL = gammabutyrolaktone; GHB = gammahydroxybutyrat; THC =  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol.

**FIGUR 1**

Strukturformler for amfetamin, metamphetamine og ecstasy (3,4-methylenedioxyamphetamine).



derivater sælges på gaden under navne som »speed« (traditionelt amfetamin), »ice« (traditionel metamfetamin) og »ecstasy« (traditionelt MDMA) [6, 7]. Se endvidere strukturformler i **Figur 1**.

### FARMAKODYNAMIK

Brug af amfetaminer kan føre til en lykkfølelse, øget libido og eufori. Fra et toksikologisk perspektiv er de relevante psykiske symptomer aggressivitet, angst, hallucinationer og konfusion. Somatiske komplikationer i forbindelse med amfetamin er hypertension, hypertensiv krise, takykardi, myokardieinfarkt, hypnatriæmi, hjerneødem og serotonin syndrom. Amfetaminernes effekt og bivirkninger menes primært at kunne tilskrives stoffernes indvirkning på monoaminmetabolismen (noradrenalin, serotonin og dopamin) [5, 7-9].

Amfetaminer: 1) hæmmer den synaptiske serotonin-, dopamin- og noradrenalin optagelse, 2) interagerer med den vesikulære monamintransporter og 3) hæmmer enzymet MAO, der nedbryder ovennævnte neurotransmittere. Hertil kommer, at amfetaminerne har en egenstimulerende effekt på alfa- og betaadrenerge receptorer. Der er endvidere flere rapporter om svær hyponatriæmi i forbindelse med MDMA-forgiftninger, og mekanismen her bag menes at være øget sekretion af antidiuretisk hormon samt excessivt vandindtag og salttab ved langvarig fysisk anstrengelse i forbindelse med *raves* [10].

### METABOLISME

Amfetaminernes halveringstid i organismen er 12-24 timer [11], de metaboliseres bl.a. over enzymet CYP2D6 [12]. MDMA og i mindre grad amfetamin og metamfetamin hæmmer CYP2D6 [12]. En lang række psykofarmaka omdannes over CYP2D6, bl.a. amitriptylin, nortriptylin, venlafaxin, duloxetin, paroxetin, aripiprazol og risperidon, ligesom flere af disse præparater kan være inhiberende på CYP2D6. Derfor vil der på et teoretisk plan kunne forekomme en lang række farmakokinetiske interaktioner.

### KOMBINATIONER

#### Interaktioner med antidepressiva

Ud fra ovenstående observationelle studier samt farmakodynamiske og -kinetiske overvejelser må det forventes, at kombinationer mellem antidepressiva og amfetaminer leder til øget risiko for bivirkninger, bl.a. i form af det såkaldte serotonin syndrom. Noget overraskende peger resultaterne af flere kliniske studier dog i retning af, at komediceret med SSRI (citalopram, paroxetin og fluoxetin)-, serotonin- og noradrenalin optagelseshæmmere (SNRI) (duloxetin)- samt noradrenalin optagelseshæm-

mere (reboxetin)-præparater [8] mindsker de psykologiske og fysiologiske effekter af MDMA og beskytter mod forgiftning. Virkningen kan muligvis tilskrives, at disse antidepressiva har en nonkompetitiv binding til serotonin optagelse og noradrenalin optagelse, hvorved MDMA's effekt reduceres [8, 13]. MDMA har formentlig en større effekt på serotonin systemet end amfetamin og metamfetamin [11], og forholdene ved komediceret med SSRI/SNRI-præparater ved de to sidstnævnte stoffer er endnu ikke undersøgt.

Der har i Giftlinjens databaser ikke været beskrivelser af kombinationer med tricykliske antidepressiva eller MAO-inhibitorer, men der er på verdensplan rapporteret om dødsfald ved kombinationer af moclobemid og amfetaminer [14]. Ligeledes må der på baggrund af studier med tricykliske antidepressiva og amfetamin analoger (methylphenidat og fenfluramin) forventes en øget risiko for hypertensiv krise og hjerterytmeforstyrrelser [15].

#### Interaktioner med antipsykotika

Amfetamin og antipsykotika har i mange henseender en antagonistisk effekt, og kombinationen anvendes formentlig ikke i beruselsesøjemed. Studier, hvor raske forsøgspersoner var præmediceret med haloperidol, viste, at amfetaminrusen blev svækket, men at de fysiologiske effekter (puls, blodtryk og kropstemperatur) af amfetaminer var uændrede [16, 17]. Amfetaminer har i sig selv en proarytmisk effekt, og der er rapporter om pludselig død i forbindelse med misbrug.

Det angives, at MDMA kan lede til mindre QT-forlængelser, og det må formodes, at risikoen for hjertedød øges ved kombinationen af antipsykotika og amfetamin [18, 19], om end der ikke er fundet kassistikker, der underbygger dette.

I en klinisk kontekst er det endvidere relevant, at amfetaminforgiftning undertiden leder til akutte koreiforme bevægelsesforstyrrelser, og at disse kan fejltolkes og fejlbehandles som antipsykotikabivirkninger [20].

#### Interaktioner med stemningsstabiliserende medikamenter

Ligheden mellem mani og amfetaminrus har ligeledes ført til undersøgelser af kombinationen med stemningsstabiliserende farmaka [21]. *Wilson et al* præmedicerede 33 raske forsøgspersoner med enten litium, valproat eller placebo i 14 dage inden administration af en enkelt dosis dexamfetamin. Begge præparater ledte til en forfladigelse af amfetaminrusen, dog mest udtalt i valproatgruppen. Der blev ligeledes observeret mindre og divergerende forskelle på blodtryk, puls og hjerterefrekvens [21].



## FAKTABOKS

Amfetamin, metamfetamin og 3,4-methylendioxyamfetamin sælges på gaden under navne som »speed«, »ice« og »ecstasy«.

Der var over 1.700 henvendelser om amfetaminforgiftninger til Giftlinjen i 2006-2012.

5% af danske unge mænd har taget amfetamin inden for det seneste år.

Stofferne har bl.a. indvirkning på noradrenalin-, serotonin- og dopaminomsætningen.

Stofferne anvendes ofte i kombination med andre rusmidler eller psykofarmaka.

### Interaktioner med benzodiazepiner

Benzodiazepiner anvendes ofte i forbindelse med rusmidler som en »downer« [2] og i akut behandling af amfetaminforgiftning [11]. Pga. forskelle i halveringstider på disse modsatvirkende stoffer kan der være risiko for, at en benzodiazepinoverdosering/-forgiftning først opdages, når amfetaminet er »brændt af«. I rusmiddel miljøet har navnlig kombinationer med flunitrazepam været populært, og dette præparat går også under navnet »krydsere« og »F2«.

### Interaktion med opioider

Heroin og amfetamin/kokain fixes ofte sammen og går under navnet »speedball« [11]. Tilsvarende peger undersøgelser på, at kombinationen leder til en større rus [22]. Et stort klinisk smertestudie fra 1977 viste ligeledes, at amfetamin potenserer morphins analgetiske effekt og modvirker sedation [23].

Om interaktionen mellem de to stoffer er særlig toksisk er ikke velundersøgt, men ved over halvdelen af de metamfetaminrelaterede dødsfald findes der spor af opioider [3]. Der er en forholdsvis let tilgængelighed til methadon i Danmark, og dette præparat er bl.a. kendt for at have en QT-forlængende effekt og tilhørende risiko for arytmier [24]. Det må derfor forventes, at kombinationer med amfetamin er forbundet med en øget mortalitet.

### Interaktioner med gammahydroxybutyrat

Gammahydroxybutyrat (GHB) er et relativt nyt rusmiddel. Den første caseserie om forgiftninger kom fra San Francisco-området i 1991, kort efter at stoffet var blevet introduceret som et anabolsk kosttilskud i bodybuilderkredse. Ud over at være et *party drug* er GHB en naturligt forekommende neurotransmitter, som bindes til både GHB-receptoren og GABA-receptoren. Endvidere omsættes GHB til GABA i organismen. Stoffet har derfor også en farmakologisk lighed med benzodiazepiner, og GHB har i flere tilfælde været sat i forbindelse med *date rapes* [25].

GHB metaboliseres primært gennem Krebs' cyklus, hvorfor farmakokinetiske interaktioner må an-

tages at være begrænsede [25, 26]. Det har været påpeget, at kombinationen af MDMA og GHB er særdeles populær, og en farmakodynamisk interaktion er derfor oplagt. Muligvis kan GHB lede til en øget ratio mellem serotonin og dopamin/noradrenalin og en heraf bedre rus [27]. På gaden er slang for GHB og forstadierne 1,4BD og GBL »fantasy«, »fælgrens«, »hætter« og »flydende koma«.

### Interaktion med alkohol og hash

Amfetamin- og alkoholindtag går ofte hånd i hånd, og forskning tyder på, at det er en dårlig cocktail [28]. På grund af en række dødsfald i 1980'ernes Californien undersøgte *Mendelson et al* effekten af metamfetamin og ethanol hos otte raske frivillige og fandt, at kombinationen ledte til en øget følelse af intoksikation og signifikant stigning i hjerteaktion i forhold metamfetamin-»monoterapi« [28]. Ligeledes er hashmisbrug hyppigt blandt amfetaminbrugere, og hash anvendes ligesom benzodiazepinerne som en »downer« [29]. Data fra dyremodeller tyder på, at cannabis kan modvirke MDMA-induceret hypertermi, men data fra kontrollerede studier på området er yderst sparsomme [29].

### Interaktioner med kokain og ketamin

Ved ca. en sjettedel af henvendelserne om amfetaminforgiftning var der ligeledes mistanke om kokainindtag. Virkningsmekanismerne for de to rusmidler er i høj grad sammenfaldende [11], og en synergetisk effekt virker sandsynlig. Kokain er en stærk inhibitor af CYP2D6, som også indgår i omsætningen af amfetaminer [26], og derfor må man forvente, at kombinationen af de to stoffer leder til en øget eksposition af amfetamin. Det bør endvidere bemærkes, at samtidigt indtag af alkohol og kokain leder til dannelse af metabolitten cocaethylen, der øger kardiotoxiciteten betydeligt [30].

Ketamin er en NMDA-receptorantagonist og anvendes medicinsk som et såkaldt dissociativt anæstetikum; virkningsmekanismen er således forskellig fra amfetaminernes [31]. Præparatet anvendes bl.a. inden for krigskirurgi, da stoffet i modsætning til opioider ikke forårsager hypotension [31]. Der er formentlig ingen farmakokinetisk interaktion mellem ketamin og amfetamin, men der er i rusmiddel miljøet beskrivelser af endog meget langvarige trip ved denne kombination [32]. Om kombinationen medfører øget risiko for kardiovaskulære komplikationer, er endnu uklart.

### DISKUSSION

Blanding mellem amfetaminer og andre rusmidler er et udbredt fænomen. Farmakodynamikken ved

disse interaktioner er ikke altid forudsigelig, det er f.eks. noget paradoksalt, at visse antidepressiva beskytter mod ecstasyforgiftning. Man kan derfor forestille sig, at antidepressiva kan anvendes som en form for ecstasyantabus. I et toksikologisk perspektiv er problemet imidlertid, at både antidepressiva og ecstasy indtages i forgiftningsdoser og hyppigt i kombination med andre psykofarmaka, *party drugs* og alkohol.

Klinisk randomiserede studier er af naturlige årsager en mangelvare inden for toksikologien, og behandlingen efter indtag af adrenerge rusmidler, herunder amfetaminforgiftning, er symptomatisk og omfatter ud over overvågning primært benzodiazepiner og aktiv køling [8]. Mistanken om amfetamin som den toksiske agens vil langt overvejende stamme fra misbrugerens oplysninger. Kliniske erfaringer fra flere lande indikerer dog, at der ses varierende forekomst og omfang af bivirkninger, alt afhængigt af, hvilken undertype af amfetaminer der reelt er tale om. I fremtiden vil man med forbedrede analysemetoder formentlig kunne præcisere denne viden, hvilket kan medvirke til mere differentieret behandling.

**KORRESPONDANCE:** Henrik Horwitz, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV.  
E-mail: henrik\_horwitz@hotmail.com.

**ANTAGET:** 19. august 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3.11.2014

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

#### LITTERATUR

1. <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/11nov/NarkositDK2012.pdf> (18. jan 2014).
2. Copeland J, Dillon P, Gascoigne M. Ecstasy and the concomitant use of pharmaceuticals. *Addict Behav* 2006;31:367-70.
3. Kaye S, Darke S, Dufflou J et al. Methamphetamine-related fatalities in Australia: demographics, circumstances, toxicology and major organ pathology. *Addiction* 2008;103:1353-60.
4. <https://sundhedsstyrelsen.dk/~media/65B4D2C7A8A9462CBC08A4B38067056A.ashx>. 2014 (18. jan 2014).
5. Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW et al. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog Neurobiol* 2005;75:406-33.
6. Eshleman AJ, Wolfrum KM, Hatfield MG et al. Substituted methcathinones differ in transporter and receptor interactions. *Biochem Pharmacol* 2013;85:1803-15.
7. Rietjens SJ, Hondebrink L, Westerink RH et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA): interindividual differences due to polymorphisms and drug-drug interactions. *Crit Rev Toxicol* 2012;42:854-76.
8. Hysek CM, Simmler LD, Nicola VG et al. Duloxetine inhibits effects of MDMA ("ecstasy") in vitro and in humans in a randomized placebo-controlled laboratory study. *PLoS One* 2012;7:e36476.
9. Derlet RW, Rice P, Horowitz BZ et al. Amphetamine toxicity: experience with 127 cases. *J Emerg Med* 1989;7:157-61.
10. Holden R, Jackson MA. Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin over-secretion after "ecstasy" (3,4-MDMA). *Lancet* 1996;347:1052.
11. Nelson L, Lewin N, Howland M et al. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
12. de la Torre R, Yubero-Lahoz S, Pardo-Lozano R et al. MDMA, methamphetamine, and CYP2D6 pharmacogenetics: what is clinically relevant? *Front Genet* 2012;3:235.
13. Simmler LD, Buser TA, Donzelli M et al. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br J Pharmacol* 2013;168:458-70.
14. Pilgrim JL, Gerostamoulos D, Woodford N et al. Serotonin toxicity involving MDMA (ecstasy) and moclobemide. *Forensic Sci Int* 2012;215:184-8.
15. Micromedex. [www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults). 2013. (18. jan 2014).
16. Liechti ME, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after haloperidol pretreatment in healthy humans. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:289-95.
17. Nurnberger JI Jr, Simmons-Alling S, Kessler L et al. Separate mechanisms for behavioral, cardiovascular, and hormonal responses to dextroamphetamine in man. *Psychopharmacology (Berl)* 1984;84:200-4.
18. Ghuran A, Nolan J. Recreational drug misuse: issues for the cardiologist. *Heart* 2000;83:627-33.
19. <http://heart.bmj.com/content/83/6/627/reply>. 2013. (18. jan 2014).
20. Downes MA, Whyte IM. Amphetamine-induced movement disorder. *Emerg Med Australas* 2005;17:277-80.
21. Willson MC, Bell EC, Dave S et al. Valproate attenuates dextroamphetamine-induced subjective changes more than lithium. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:633-9.
22. Jasinski DR, Preston KL. Evaluation of mixtures of morphine and d-amphetamine for subjective and physiological effects. *Drug Alcohol Depend* 1986;17:1-13.
23. Forrest WH Jr, Brown BW Jr, Brown CR et al. Dextroamphetamine with morphine for the treatment of postoperative pain. *N Engl J Med* 1977;296:712-5.
24. Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M et al. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med* 2006;166:1280-7.
25. Schep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ et al. The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:458-70.
26. Lindsey WT, Stewart D, Childress D. Drug interactions between common illicit drugs and prescription therapies. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012;38:334-43.
27. Uys JD, Niesink RJ. Pharmacological aspects of the combined use of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, ecstasy) and gamma-hydroxybutyric acid (GHB): a review of the literature. *Drug Alcohol Rev* 2005;24:359-68.
28. Mendelson J, Jones RT, Upton R et al. Methamphetamine and ethanol interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:559-68.
29. Parrott AC, Milani RM, Gouzoulis-Mayfrank E et al. Cannabis and Ecstasy/MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine): an analysis of their neuropsychobiological interactions in recreational users. *J Neural Transm* 2007;114:959-68.
30. Farre M, de la Torre R, Llorente M et al. Alcohol and cocaine interactions in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266:1364-73.
31. Aroni F, Iacovidou N, Dostas I et al. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. *J Clin Pharmacol* 2009;49:957-64.
32. [www.bluelight.ru/vb/archive/index.php/t-335877.html](http://www.bluelight.ru/vb/archive/index.php/t-335877.html). 2013. (18. jan 2014).