

Mefedron – Internetdrog som tycks ha kommit för att stanna

Dödsfall i Sverige fäste uppmärksamheten på tidigare okänd substans



DAVID GUSTAVSSON, leg läkare anestesikliniken, Universitets-sjukhuset MAS, Malmö; vid tiden för artikelns tillkomst akut-enheten/Maria Ungdom, S:t Görans sjukhus, Stockholm

david.gustavsson@skane.se
CECILIA ESCHER, specialistläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Karolinska uni-versitetssjukhuset, Huddinge

Den 14:e december 2008, dagen innan mefedron klassades som hälsofarlig vara av regeringen, avled i Stockholm en 18-årig kvinna efter att ha tagit mefedron. På akutenheten på Maria Ungdom i Stockholm, där beroendevård för ungdomar under 20 år bedrivs, började mefedron förekomma alltmer frekvent under sensommaren/hösten 2008. Under hösten tog akutmottagningen i princip varje vecka emot patienter med mefedronmissbruk, varav en stor del sökte på egen hand för att missbruket inte gick att bryta. I ljuset av detta uppstod ett behov av information om denna nya drog. Nedanstående är en sammanställning av den information som insamlats under hösten 2008.

Okänd i databaser

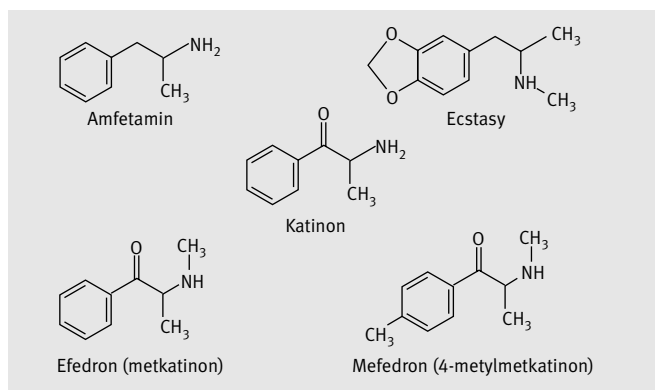
Mefedron (4-metylmekatinon, 2-metylamino-1-p-tolylpropan-1-on) förekom över huvud taget inte i vedertagna databaser som PubMed, SciFinder, Embase och ChemID vid sökning utförda av Läkemiddelcentralen vid Karolinska universitetssjukhuset i september 2008. Substansen saknade till och med unikt numeriskt identifikationsnummer, sk CAS-nummer. Således verkar det helt saknas forskning om substansens mekanismer och effekter på kort och långsikt.

»Ohotat högst på försäljningstopplistorerna«

Mefedron tros tidigare ha förekommit i legala »partypiller« i Israel och sålts som ecstasy i Australien [1]. Substansen är numera olaglig i båda länderna. Mefedron förefaller ha dykt upp i Sverige någon gång kring årsskiftet 2007/2008, vilket framkommer vid genomläsning av drogforum på Internet såsom »Flashback«, »Kärlek och respekt« mfl. Under sommaren 2008 uppmärksammades mefedron som den nya inndrogen på Åland, och en 18-årig man i Danmark avled efter misstänkt mefedronmissbruk.

Till Giftinformationscentralen inkom 82 förfrågningar om mefedron under 2008. Enbart under november månad inkom 23 förfrågningar, vilket gjorde mefedron till den vanligaste drogfrågan när det gäller de »nya« drogerna. Under hösten kunde mefedron köpas från flera Internetsidor och låg ohotat högst på försäljningstopplistorerna. En mindre del av mefedron såldes från person till person, då efterfrågan var större än den legala försäljning via Internet som bedrevs innan klassificeringen som hälsofarlig vara skedde den 15 december 2008.

Den av försäljarna rekommenderade dosen låg kring 75 mg vid nasal administration alternativt kring 200 mg vid peroral administration. Patienter som administrerat drogen intra-



Mefedrons och närliggande substansers molekylstruktur.

venöst har förekommit på Maria Ungdom. Kostnaden för 500 mg var omkring 200 kr.

Enligt obekräftade uppgifter från patienter på Maria Ungdom tillverkas merparten i Indien och Kina. Mefedron produceras som ett vitt eller lätt gulaktigt pulver med en karakteristisk, kraftig lukt liknande gamla räkskal, varför den getts smeknamn som anspelar på detta såsom »kräfta«, »krabba« etc utöver »meph« och »4-MMC«. Den karakteristiska doften avtar om drogen fryses ned.

Struktur och verkningsmekanism

Strukturellt är mefedron släkt med katinon, en av de främsta verksamma substanserna i kat. Katinon verkar bl a genom frisättning av katekolaminer i CNS via samma mekanism som amfetamin [2]. Genom att addera en metylgrupp vid katinons aminogrupp får man mefedrons systemsubstans efedron (även känd under smeknamnet JEFF), som missbrukas framför allt i före detta Sovjetunionen. Efedron förefaller ha neurotoxisk effekt i dopaminerga och serotonerga neuron i CSN hos gnagare [3] och har hos missbrukare kopplats samman med parkinsonliknande symtom, som inte svarar på sedvanlig be-

SAMMANFATTAT

Mefedron är en centralstimulerande substans som företrädesvis missbrukats av ungdomar i Sverige sedan årsskiftet 2007/2008.

Substansen ligger strukturellt nära katinon, som är den verksamma substansen i kat. **I fråga om effekt** har den beskrivits som en blandning mellan ecstasy och amfetamin.

Efter att varit helt legal och sålts via Internet under nästan ett år klassades mefedron som hälsofarlig vara i december 2008. Förslag om att narkotikaklassa mefedron är inlämnat till Socialdepartementet från Folkhälsoinstitutet i mars 2009.

Dödsfall i samband med mefedronmissbruk har inträffat.

handling med levodopa [4]. Det senare har sammankopplats med manganförgiftning, då mangan bildas i syntesen av efedron [5]. Om två metylgrupper adderas till kationon, dels på aminogruppen till efedron, dels till bensenringens fjärde kolatom, bildas mefedron. Denna ytterligare metylgrupp jämfört med efedron gör substansen mer lipofil, vilket därmed ökar distributionen till CNS. Vid upprepande urinanalyser förefaller mefedron, liksom amfetamin, helt elimineras från kroppen på ca 3–4 dagar.

Varför så populär?

Vad, utöver dess tidigare legala status, låga pris och stora tillgänglighet via Internet, gör då att denna »nya« drog nått sådan framgång i missbruksleden och då företrädesvis hos ungdomar? Patienterna på Maria Ungdom, och de entusiastiska »tripprapporter« som publicerats på Internet, beskriver drogen som en blandning mellan ecstasy och amfetamin med dels en euforisk effekt med ökad social förmåga, dels en centralstimulerande effekt med ökad vakenhet och koncentration. Vissa patienter upplever hallucinationer.

Ruset beskrivs som intensivt och relativt snabbt övergående, med en topp som varar under någon enstaka timme och ett starkt sug att snabbt fylla på med ytterligare doser, enligt vissa patienter redan efter ca 20 minuter. Vissa patienter som behandlats för mefedronmissbruk på Maria Ungdoms akutenhet och som sedan tidigare har varit relativt erfarna missbrukare av amfetamin, kokain och ecstasy berättar hur de slutat med allt av detta till förmån för mefedron på grund av det uppskattade ruset.

Det som även förvånat dessa patienter är drogens beroendepotential, som upplevs som större än för andra centralstimulantia. Enstaka ungdomar med tidigare psykiskt välbefinnande har till och med berättat om plötsliga desperata suicidtankar då deras mefedron beslagtogs av polis.

Symtom

Det förefaller troligt att mefedron har både proserotonerg och prodopaminerg effekt i CNS. Intoxikering med mefedron skulle då teoretiskt kunna orsaka de kardiovaskulära komplikationer som associeras med amfetamin och kokain samt orsaka serotonergt syndrom associerat med ecstasy och LSD. Det senare har beskrivits bl a i Läkartidningen [6] och av Boyer och medarbetare [7]. Symtomen uppträder i relation till överstimuleringen av serotoninreceptorerna, med allt från en lindrig symtombild med tremor och lätt förvirring till hög feber, kramper, rabdomyolys, multipel organsvikt och död.

Behandlingen varierar beroende på hur allvarligt det kliniska tillståndet är – från utsättning av proserotonerga substanser och observation till intensivvård med sedering, muskelrelaxering, nedkylning och behandling med serotonerga antagonisterna.

Ett fåtal patienter som sökt akutmottagningen på Maria Ungdom för mefedronmissbruk har uppvisat symtom på lindrigt serotonergt syndrom med bl a lätt förvirring, hyperreflexi, tremor och mydriatiska pupiller. I dessa fall har andra proserotonerga substanser, vanligtvis SSRI, satts ut under en kortare tid, varpå symtomen efter någon dag klingat av.

Fallbeskrivning

En fredagsnatt kl 02:55 larmades ambulans till ett hem i Stockholmsområdet. En 18-årig kvinna hade segnat ner livlös. Personer på plats uppgav att hon tagit mefedron och rökt hasch. Man har observerat hur kvinnan först blev trött, sedan medvetslös. Då hon fick andningsstopp ringde man SOS-alarm och påbörjade hjärtkompressioner. Vid ambulansens



Foto: Tullverket

Mefedron beslagttaget av Tullverket.

»Akuta intoxikationer kan innebära livsfara. I nuläget saknas helt vetenskapligt underlag för att uttala sig om eventuella långtidseffekter.«

ankomst nio minuter efter larm hade patienten ingen puls eller andning, men EKG visade regelbunden hjärtrytm.

Ambulanspersonal intuberade patienten, satte perifer intravenös infart, gav 0,4 mg naloxon intravenöst och fortsatte hjärt- och lungräddning (HLR). Efter sex minuters HLR återfick patienten perifera pulsar och fördes till akutmottagningen. I status från ambulansjournalen noterades stora pupiller, reaktionslöshet och puls 120 slag per minut.

På akutmottagningen bedömdes patientens medvetandegrad som RLS 8 (djupt medvetslös) med vida, ljusstela pupiller. Hon var cirkulatoriskt stabil men hade en temperatur på 33,3 °C och ett patologiskt syra-basstatus med pH 7,0 och basöverskott -14. Elektrolyterna påvisade hyponatremi (120 mmol/l) och hypokalemi (2,5 mmol/l).

Patienten överfördes till intensivvårdsavdelningen där man påbörjade hypotermibehandling. Telefonkontakt med Giftinformationscentralen gav informationen att vida pupiller och elektrolytrubbningar kan ingå i förgiftningsbilden vid mefedronöverdos och att specifik terapi saknas.

Under de närmaste timmarna normaliserades patientens syra-basstatus och elektrolyter. Hon var fortsatt cirkulatoriskt stabil och respiratorbehandlades med låga syrgaskrav. Laborationer från ankomsten visade S-osmolaritet 268 mosmol/kg (metodens normalvärden 280–300 mosmol/kg) förenligt med de beskrivna elektrolytrubbningarna. Övriga rutinlaborationer var väsentligen normala.

Då neurologstatus fortfarande var RLS 8 med vida, ljusstela pupiller utfördes skiktröntgen av skallen, som visade misstänkt global hjärnvullnad med herniering av lillhjärnan ner i foramen magnum. Trots neurointensivvård avled kvinnan 1,5 dygn efter insjuknandet. Rättsmedicinsk obduktion påvisade kraftig hjärnvullnad, förenlig med genomgånget andnings- och cirkulationsstillestånd. Rättskemisk analys påvisade mefedron i urin och venblod. Spår av alkoholer eller andra lugnande eller narkotiska preparat kunde inte påvisas.

Denna unga kvinna dog efter intag av en partydrog med okänd effekt. Vi kan bara spekulera över vilken mekanism som lett till cirkulationsstilleståndet. Mefedronmolekylens uppbyggnad gör det troligt att effekter liknande dem vid såväl kokain- som amfetamin- och ecstasymissbruk kan uppstå.

Vår patient hade grav hypokalemi trots samtidig metabol acidos. Hypokalemi finns beskrivet vid adrenerg stimulering som amfetaminmissbruk [8]. Serumkalium under 3 mmol/l kan ge arytmier, framför allt ventrikulära takyarytmier, med ökad risk om hypokalemin uppstått akut. Man har även sett nedsatt muskelfunktion och diafragmapares med andningsinsufficiens vid grav hypokalemi [9].

Vår patient hade även hyponatremi, vilket är välkänt vid ecstasymissbruk och beror på en ökad utsöndring av antidiuretiskt hormon (ADH) [10]. Grav hyponatremi kan ge hjärnödem och medvetlöshet men sällan cirkulationsstillestånd [9]. Ytterligare en möjlig orsak till cirkulationsstilleståndet skulle kunna vara att mefedron liksom kokain kan ge kraftig sympatisk hyperstimulering med kranskärlsspasm, bröstsmärta och arytmier [10].

Diskussion

Mefedron har således gjort sitt intåg i Sverige. Det förefaller som om mefedron frisätter både dopamin och serotonin i kliniskt signifikanta nivåer. Akuta intoxicationer kan innebära livsfara. I nuläget saknas helt vetenskapligt underlag för att uttala sig om eventuella långtidseffekter. Hur drogen kommer att överleva klassificeringen till hälsofarlig vara återstår att se. Patienter inlagda på Maria Ungdoms akutenhet berättar om försämrad tillgång enstaka veckor efter klassificeringen men att tillgången därefter varit god via försäljning mellan individer.

Drogen introducerades via Internet, där handeln initialt också till största del bedrevs, vilket har medfört att den erbjudits till en väsentligen bredare kundkrets, framför allt bestående av ungdomar, än traditionella droger har. Med tanke på drogens popularitet finns en risk att den har kommit för att stanna. Förslag om att narkotikaklassa mefedron har inlämnats till Socialdepartementet från Folkhälsoinstitutet den 25 mars 2009.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Uno Svensson, docent i organisk farmaceutisk kemi, Uppsala universitet och Christina Agvald-Öhman, överläkare vid anesthesi- och intensivvårdskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, har bistått med vetenskaplig rådgivning.*

REFERENSER

1. ABC News, Australien. Police warn of potentially fatal 'fake ecstasy'. <http://www.abc.net.au/news/stories/2008/06/17/2277735.htm>
2. Kalix P. Cathinone, a natural amphetamine. *Pharmacol Toxicol.* 1992;70(2):77-86.
3. Sparago M, Wlos J, Yuan J, Hatzi-dimitriou G, Tolliver J, Dal Cason TA, et al. Neurotoxic and pharmacologic studies on enantiomers of the N-methylated analog of cathinone (methcathinone): a new drug of abuse. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;279:1043-52.
4. Selikhova M, Fedoryshyn L, Matviyenko Y, Komnatska I, Kyrylchuk M, Krolicki L, et al. Parkinsonism and dystonia caused by the illicit use of ephedrone – a longitudinal study. *Mov Disord.* 2008; 23(15):2224-31.
5. Aquilonius SM, Bergquist J, Dahlöf TÅ. Droger och desperation i skilda världar. Missbruk av kation och metkation hotar hälsa och social utveckling. *Läkartidningen.* 2009;106(20):1358-61.
6. Höjer J, Personne M, Skagius AS, Hansson O. Serotoninergt syndrom. Flera allvarliga fall med denna ofta förbisedda diagnos. *Läkartidningen.* 2002;99(18):2054-60.
7. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112-20.
8. Alazami M, Lin SH, Cheng CJ, Davids MR, Halperin ML. Unusual causes of hypokalaemia and paralysis. *QJM.* 2006;99:181-92.
9. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicine* 23rd ed. Philadelphia; WB Saunders; 2007.
10. Devlin RJ, Henry JA. Clinical review: Major consequences of illicit drug consumption. *Crit Care.* 2008;12(1):202.