

Dato 01.03.2021

Sagsnummer: 03-0901-340, 03-0901-352,
03-0901-384, 03-0901-386, 03-0901-387,
03-0901-388, 03-0901-388

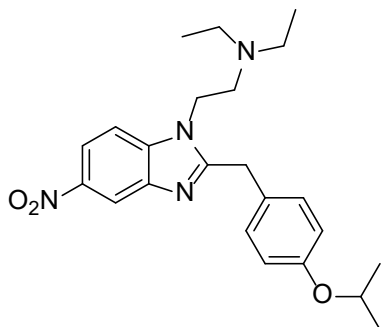
Sundheds- og Ældreministeriet
Holbergsgade 6
1057 København K

Att.: Lars Petersen

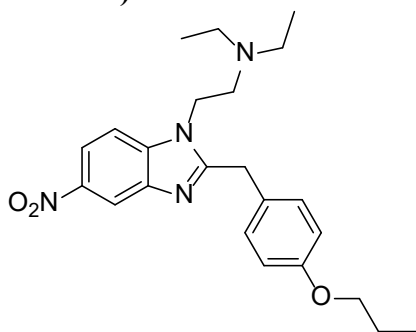
Indstilling om optagelse af de syntetiske opioider (benzimidazoler) isotonitazen, protonitazen, metonitazen, metodesnitazen, etodesnitazen, fluonitazen og brorphin på bekendtgørelse om euforiserende stoffer.

Stoffernes kemiske navne og strukturer er:

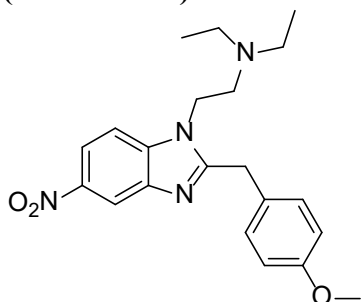
***N,N*-Diethyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-5-nitro-1*H*-benzimidazol-1-ethanamin (isotonitazen):**



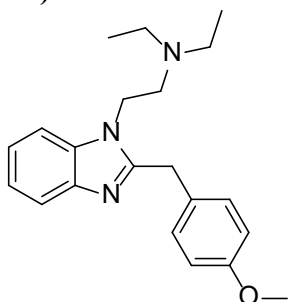
***N,N*-Diethyl-2-[(4-propoxyphenyl)methyl]-5-nitro-1*H*-benzimidazol-1-ethanamin (protonitazen):**



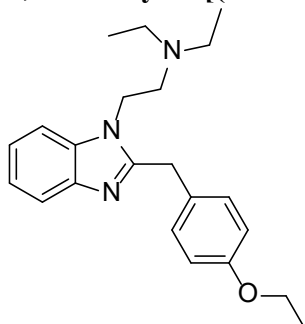
***N,N*-Diethyl-2-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-nitro-1*H*-benzimidazol-1-ethanamin (metonitazen):**



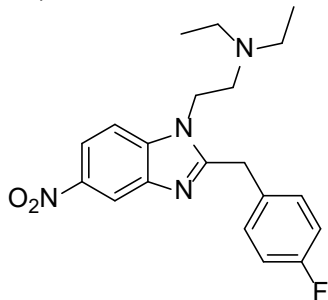
***N,N*-Diethyl-2-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1*H*-benzimidazol-1-ethanamin (metodesnitazen):**



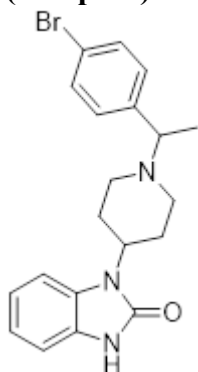
***N,N*-Diethyl-2-[(4-ethoxyphenyl)methyl]-1*H*-benzimidazol-1-ethanamin (etodesnitazen):**



***N,N*-Diethyl-2-[(4-fluorophenyl)methyl]-5-nitro-1*H*-benzimidazol-1-ethanamin (fluonitazen):**



1-(1-(1-(4-bromophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (brorphin):



Beskrivelse, virkning og risici

Opioider virker generelt smertestillende og har bivirkninger i form af bl.a. eufori, bevidsthedssvækkelse og hæmning af vejrtrækningen. Ved overdosering kan opioider forårsage dødelig forgiftning som følge af vejrtrækningsstop. Virkningerne udøves via binding til μ -, κ - og σ -receptorer i centralnervesystemet. Morphin, som er et naturligt forekommende opioid, udøver primært sin virkning via aktivering af μ -receptoren. Morphins styrke og effekt er velkendt pga. dets hyppige anvendelse til medicinsk brug, hvorfor det ofte bruges som sammenligningsgrundlag til andre opioider.

Isotonitazen, protonitazen, metonitazen, metodesnitazen, etodesnitazen, fluonitazen og brorphin er syntetisk fremstillede opioider. De er ikke registrerede lægemidler til behandling af mennesker eller dyr i Danmark eller andre europæiske lande. Stofferne er benzimidazoler og har således en kemisk struktur, der adskiller sig markant fra eksempelvis morphins. Nogle af stofferne er udviklet 1950'erne i forsøg på at finde nye opioider til medicinsk brug, men de blev ikke markedsført. Isotonitazen og brorphin har i reagensglasforsøg vist sig at aktivere μ -receptoren på niveau med fentanyl, som er et syntetisk opioid, der regnes for at være 100 gange stærkere end morphin. Dyreforsøg tyder desuden på, at isotonitazen, metonitazen og protonitazen kan være over 100 gange mere potent end morphin. Der foreligger umiddelbart ikke undersøgelser af, metodesnitazens, etanitazens og fluonitazens potens og virkning, men ud fra den strukturelle lighed med isotonitazen og metonitazen, kan man antage, at de har lignende virkningsmekanisme og styrke. Selvom der er usikkerheder med hensyn til at ekstrapolere fra reagensglas- og dyreforsøg til effekten på mennesker, må man mistænke, at stofferne er potente opioider.

Misbrugspotentiale

Politi og toldvæsen i et eller flere medlemslande, har beslaglagt narkoeffekter indeholdende isotonitazen, metonitazen, metodesnitazen, fluonitazen, etodesnitazen eller brorphin. Alene isotonitazen er fundet i narkoeffekter i Danmark og påvist i et enkelt dødsfald. For så vidt angår protonitazen, er stoffet endnu ikke indberettet i noget medlemsland. Idet stofferne er registrerede på det illegale marked for relativt kort tid siden, er det endnu ikke godt beskrevet i hvilket omfang, de medfører rus og afhængighed. Der er et velkendt misbrugspotentiale for andre opioider som eksempelvis heroin, methadon og fentanyl, ligesom to andre benzimidazoler, etonitazen og clonitazen, bl.a. baseret på studier i mennesker, er vurderet at have misbrugspotentiale. Baseret på virkningsmekanisme og strukturel lighed med etonitazen og clonitazen, kan isotonitazen, protonitazen, metonitazen, metodesnitazen, etodesnitazen, fluonitazen og brorphin formodes at have misbrugspotentiale på linje med andre opioider.

Akut forgiftning

Isotonitazen er påvist i enkelte afdøde personer, der har undergået retslægelig obduktion i Europa, herunder et i Danmark, og i flere afdøde personer i USA og Canada. Brorphan er påvist i flere narkotika-relaterede dødsfald i USA. De øvrige benzimidazoler nævnt i indstillingen er endnu ikke rapporteret i afdøde. På grund af stoffernes formodede potente effekt på μ -receptoren, må det antages, at de kan forårsage symptomer som andre opioider ved overdosering. Disse omfatter bl.a. bevidsthedssvækkelse og hæmning af vejrtrækningen, der med stigende doser kan medføre bevidstløshed, vejrtrækningsstop og død. Da stofferne kan være meget potente, er der risiko for, at meget små doser kan have en udtalt effekt, hvilket giver en høj risiko for overdosering.

Udbredelse og regulering internationalt

Isotonitazen blev først indberettet fra Belgien via det europæiske overvågningssystem om nye psykoaktive stoffer i august 2019. Herefter er stoffet indberettet fra flere øvrige lande, herunder fra Danmark ifm. narkotikaeffekter samt påvisning af isotonitazen i et dødsfald rapporteret i september 2020. I maj 2020 blev gennemført en risikovurdering af Isotonitazen i regi af EMCDDA, hvilket er endt med en beslutning om europæisk regulering af stoffet i medlemslandene. De øvrige benzimidazoler omfattet i foreliggende indstilling, er alle indberettet via det europæiske overvågningssystem om nye psykoaktive stoffer, og langt de fleste er fundet i flere end 1 medlemsland.

Medicinsk og industriel brug

Ingen af de omtalte syntetiske opioider har industriel anvendelse i Danmark. Ligeledes anvendes ingen af de omtalte syntetiske opioider i lægemidler som er markedsført på det danske marked.

Lignende stoffer der allerede er omfattet af bekendtgørelsen over euforiserende stoffer.

Flere opioider som heroin, morfin, methadon, hydromorphon og flere andre er allerede anført på liste B over euforiserende stoffer. Etonitazen og clonitazen er ligeledes anført på liste B over euforiserende stoffer.

Indstilling

Isotonitazen, protonitazen, metonitazen, metodesnitazen, etodesnitazen, fluonitazen og brorphan er tilsyneladende potente syntetiske opioider, som kan antages at kunne forårsage afhængighed, toleranceudvikling og dødelige forgiftninger. Alt, som det allerede har vist sig vedrørende isotonitazen og brorphan. Det er således Sundhedsstyrelsens vurdering på det foreliggende grundlag, at brug af stoffer omfattet i indstillingen må antages at indebære væsentlige sundhedsmæssige risici, herunder forgiftninger og død. For at dæmme op for udbredelse af stofferne som rusmidler og forebygge skader efter brug, indstiller Sundhedsstyrelsen, at stofferne optages på Bekendtgørelse om euforiserende stoffer, liste B.

Kari Grasaasen
Chefkonsulent

Konsulteret litteratur

- EMCDDA technical report on the new psychoactive substance N, Ndiethyl-2-[[4-(1-methylethoxy) phenyl]methyl]-5-nitro-1Hbenzimidazole-1-ethanamine (isotonitazene) Web: www.emcdda.europa.eu
- Bekendtgørelse om euforiserende stoffer. Nr 950 af 23/062020
- Krotulski AJ, Papsun DM, Kacinko SL, Logan BK. Isotonitazene Quantitation and Metabolite Discovery in Authentic Forensic Casework. *J Anal Toxicol.* 2020;44(6):521-530. doi:10.1093/jat/bkaa016
- EU Early Warning System Formal Notifications (EU-EWS-RCS-FN-2020-0012, EU-EWS-RCS-FN-2020-0017, EU-EWS-RCS-FN-2020-0030)
- <https://www.theresearchchemclub.com/fluonitazenehcl.html>
- Krotulski AJ, Papsun DM, Noble C, Kacinko SL, Logan BK. Brorphine-Investigation and quantitation of a new potent synthetic opioid in forensic toxicology casework using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Forensic Sci.* 2020 Nov 17. doi: 10.1111/1556-4029.14623. Epub ahead of print. PMID: 33201526.
- Vandeputte, M.M., Cannaert, A. & Stove, C.P. In vitro functional characterization of a panel of non-fentanyl opioid new psychoactive substances. *Arch Toxicol* **94**, 3819–3830 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02855-7>