

2,4-dinitrofenol – ett dödligt bantningsmedel

MARK PERSONNE, överläkare,
Giftinformationscentralen,
Stockholm
mark.personne@gic.se

MAGNUS EKSTRÖM, med dr,
ST-läkare, medicinkliniken
MARIA IVEROTH, AT-läkare;
båda Blekingesjukhuset Karls-
krona

2,4-dinitrofenol (DNP) är en mitokondriefrikopplare som ger förhöjd metabolism i kroppens celler. Regelbundet intag av DNP orsakar därför snabb vikttnedgång. Användningen är dock förenad med hög risk för livshotande sidoeffekter, vilket upptäcktes redan på 1930-talet, varför substansen togs bort från registrerade medicinska preparat [1]. Trots detta finns DNP alltså tillgängligt via bl a internetförsäljning.

Dödsfallen till följd av användning och överdosering har ökat de senaste åren [2]. Rättsmedicinska analyser har kunnat knyta tre dödsfall till intag av DNP i Sverige. För att i det akuta skedet kunna stävja det letala förloppet hos en patient med DNP-förgiftning behöver man känna igen symtombilden tidigt. Nedan presenteras en illustrerande fallrapport, en översikt av DNP och dess verkningsmekanismer samt möjliga behandlingsstrategier vid uppkomna symtom.

Fallet

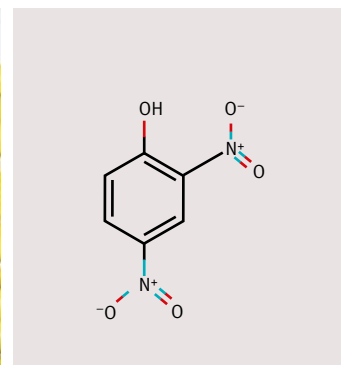
Fallet rör en 44-årig kvinna som sökte akut på grund av dyspné. Hon hade genomgått en gastrisk bypass-operation två år tidigare och utvecklade i efterförloppet recidiverande depressioner. Hon hade besökt vårdcentral på grund av muskelsmärk och fick utskrivet kodein/paracetamol (Citodon) och klorzoxazon (Paraflex) och uppgav senare att hon i samband med intag av dessa tabletter hade fått kraftiga andningsbesvär, svettningar och värmekänsla. Status visade en andningsfrekvens runt 30/minut men normal syremättnad. Hon svettades men var afebril. Blodtryck, EKG och CRP var utan anmärkning men leukocyter något förhöjda till $12,4 \times 10^9/l$ (referensvärde $3,5\text{--}8,8 \times 10^9/l$). Arteriell blodgasmätning visade måttlig respiratorisk alkalos. Bilden var oklar, men patologisk läkemedelsreaktion och lungemboli diskuterades, varför man analyserade D-dimer, som dock visade normalvärde.

Patienten lades in på vårdavdelning och var då fortsatt varm och svettig och andades forcerat. Några timmar senare försämrades allmäntillståndet ytterligare. Jourhavande läkare tillkallades. Patienten svettades nu profust och hade tagit av sig alla kläder. Hon var kraftigt konfusorisk och medverkade inte till samtal eller undersökningar. Ny blodgasmätning visade tecken till metabol acidosis med ett basöverskott på -7 mmol/l (referensvärde -3 till $+3$ mmol/l), som var respiratoriskt kompenserad till normalt pH. Blodtrycket var fortsatt opåverkat och pulsen 130 slag per minut.

DT-undersökning av hjärna och lungröntgen visade normala fynd. Patienten hade nu utvecklade miotiska pupiller bilateralt, vilket skulle kunna bero på överdosering av det kodein-innehållande preparat hon fått utskrivet. Man prövade därför antidotbehandling med naloxoninjektioner – utan effekt. Även tiamin tillfördes på grund av misstanken att patienten



Figur 1. Exempel på produkt innehållande 2,4-dinitrofenol som annonseras ut på internet.



Figur 2. Strukturformel för 2,4-dinitrofenol.

höll på att utveckla Wernickes encefalopati. Ett par timmar senare försämrades patienten ytterligare. Hon var medvetslös, snabbandad, svettig och subfebril ($38,0^\circ\text{C}$). Leukocyterna hade stigit till $32 \times 10^9/l$. Man misstänkte en uppgående infektion, och patienten genomdöddes inför antibiotikabehandling. Tillståndet progredierade snabbt med ökande andningsfrekvens, hypertension, djup medvetslöshet (RLS 8) och hypertermi ($39,3^\circ\text{C}$). På misstanke om meningit gavs betametason och meropenem, och patienten flyttades skyndsamt till IVA. Strax därefter fick hon asystoli, och hjärt-lungräddning (HLR) påbörjades omedelbart.

Överraskande var att patienten utvecklade kraftig muskelstelhet med sträckta fotleder, böjda armar och knutna händer; extremiteterna var helt låsta. Intubation kunde inte genomföras då käkarna inte gick att öppna trots att man gav muskelrelaxantia i form av suxameton (Celocurin) och rokuroniumbromid (Esmeron). Asystolin var totalt refraktär trots mer än 20 minuters adekvat HLR. Efter att patienten dödförklarats noterades man att den uttalade muskelstelheten kvarstod.

I patientens handväska hittades stora gulgröna kapslar i en omärkt burk. Kontakt togs därför med Giftinformationscentralen, som efter beskrivningen av förloppet misstänkte förgiftning med DNP. Genom en väninna framkom att patienten köpt kapslarna via ett forum på internet och tagit dem som bantningsmedel. Vid den rättsmedicinska obduktionen konstaterades man att kapslarna innehöll DNP och att patienten hade en toxisk koncentration av DNP ($34 \mu\text{g/g}$) i blodet, vilket väl överensstämmer med fynden vid andra letala fall [3].

Bakgrund och verkningsmekanism

DNP lanserades redan på 1930-talet i ett av de tidigaste försöken att behandla övervikt på farmakologisk väg. Preparatet stoppades dock efter bara några år då den höga toxiciteten blev uppenbar. När DNP användes som bantningspreparat var doseringen $100 \text{ mg} \times 3$ vanlig. En dos på $300\text{--}400 \text{ mg}$ dagligen i 1-2 veckor förhöjde basalmetsolismen med 36-95 procent hos frivilliga försökspersoner [4]. Preparatet använ-

SAMMANFATTAT

2,4-dinitrofenol (DNP) marknadsförs och säljs över internet som ett högeffektivt bantningspreparat. **DNP får cellmetabolismen** att gå på »improduktivt högarv«, vilket medför risk för livshotande hypertermi. **Huvudvärk, hudrodnad, svettning och andfäddhet** är vanliga

symtom i det inledande skedet, senare tillkommer muskelstelhet, metabol acidosis och medvetandeförlust. **Trots intensivvårdsbehandling** kan förgiftningen ha ett dödligt förlopp. **Tre dödsfall** efter intag av DNP har rapporterats i Sverige det senaste året.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

des även av ryska trupper under andra världskriget för att hålla värmen under vinterkrigföring [5]. DNP:s terapeutiska bredd är liten, och överdoseringar kan medföra risk för allvarliga komplikationer med letal utgång. I de flesta letala fall har engångsdosen av DNP legat i området 2,8–5 g [2]. Högsta rapporterade akuta överdos som en individ överlevt utan allvarliga skador är 2,4 g [2].

På senare tid har DNP åter blivit tillgängligt via oseriös internetförsäljning riktad till främst kroppsbyggare och överviktiga. Substansen har även använts industriellt med så skilda användningsområden som träskyddsmedel, färgämnesframställning, framkallningsvätska, herbicid och sprängmedel. Grundsubstansen utgörs av gula kristaller med söttaktig lukt. Dess inverkan på metabolismen i kroppen består i att den oxidativa fosforeringen i mitokondrierna frikopplas, varvid energisubstratet adenosintrifosfat (ATP) inte längre kan syntetiseras i cellerna. För att kompensera ATP-bristen ökar cellernas metabolism och syrebehov. Den överskottsenergi som inte längre kan lagras som ATP frigörs nu som värme. På så vis fungerar DNP som en artificiell version av kroppens enzym termogenin i brun fettväv. Excessiv värmeproduktion kan medföra livshotande hypertermi.

Symtom

Symtombilden några timmar efter måttlig peroral dosering domineras av takykardi, hudrodnad, svettning, huvudvärk, törst och hyperventilation. Vid högre doser tillkommer muskelsmärta, rabdomyolys, hypertermi, dyspné, dehydrering, metabola acidos och guldfärgning av urin och andra kroppsvätskor. CNS-depressionen tilltar, och hjärnödem kan uppstå. Risk finns för plötslig död orsakad av maligna ventrikulära arytmier och kardiovaskulär kollaps. Muskelstelhet är ett uttalat fynd i allvarliga fall, och unikt för DNP är att rigor mortis uppträder redan några minuter efter döden, till skillnad från den normala processen, som tar många timmar att fullborda. Ett 70-tal letala fall finns rapporterade i litteraturen, och den genomsnittliga tiden från peroral exponering till död är 14 timmar [2].

Behandling

Specifik terapi saknas. Behandlingen är symtomatisk med fokus på sänkning av kroppstemperaturen. Intensivvård behöver ofta tillgripas. Tillförsel av vätska intravenöst är av stor vikt. Kylta vätskor bör användas vid hypertermi. Vätskorna bör vara glukoshaltiga för att kompensera för det ökade metabola behovet. Andra aktiva temperatursänkande åtgärder insätts efter behov. Salicylater och antikolinergika (atropin etc) är kontraindicerade eftersom de förstärker hypertermin. Syrgaskonsumtionen är starkt ökad, varför god syresättning bör prioriteras.

Sedering, krampprofylax och muskelrelaxation påbörjas med bensodiazepiner. En allvarligt påverkad patient sövs, muskelrelaxeras, intuberas och ventileras i respirator. Icke-depolariserande muskelrelaxantia ska då användas. Trots relaxantia kan stelheten i käkmuskulaturen vara så uttalad att oral intubation omöjliggörs. Som respiratorsedering ges bensodiazepiner, eventuellt i kombination med propofol. Dantrolennatrium, som är ett perifert verkande muskelrelaxantium, bör övervägas i svårbehandlade fall [6]. Dialys är inte effektivt för att avlägsna DNP ur kroppen.

Diskussion

DNP är ännu inte klassificerat som vare sig läkemedel, dopningsmedel, hälsofarlig vara, narkotika eller kosttillskott. Däremot kan kemikalielagstiftningen vara tillämpbar då substansen används inom vissa kemikalie- eller bekämpningsmedelsrelaterade områden. Det är därför i nuläget svårt att lagföra återförsäljare som tillhandahåller DNP som t ex bant-

ningspreparat. De flesta internetförsäljare av DNP är dessutom baserade utomlands. Det vilar dock ett tungt ansvar på de leverantörer som tillhandahåller ett sådant preparat som kan innebära livsfara för en utsatt patientgrupp. I förebyggande syfte gick Läkemedelsverket och Livsmedelsverket i maj 2013 ut med en skriftlig varning för preparatet Pure Caffeine 200 [7]. Varningen grundades på en tysk analys som påvisade 300 mg DNP i varje tablett av preparatet, utan att detta deklarerades på förpackningen.

Ovan nämns ytterligare två dödsfall som bekräftats i Sverige. Det ena fallet rör en 23-årig kvinna som tagit 200 mg DNP dagligen i en vecka och dessutom en engångsdos på 2 g det senaste dygnet. En timme efter ankomst till sjukhus fick hon refraktär asystoli och uttalad muskelstelhet. Det andra fallet rör en 30-årig man som avled i samma typ av symtombild tolv timmar efter intag av en stor men ospecificerad mängd DNP. Liknande förlopp finns beskrivna i internationellt publicerade fall från det senaste decenniet [8, 9].

Med facit i hand vad gäller patienten i vår fallbeskrivning var muskelsmärten som föranledde hennes första vårdkontakt sannolikt ett initialt symptom på överdosering av DNP. Då hon utelämnade information om intag av DNP blir fallet illustrativt gällande svårigheterna och turerna kring det differentialdiagnostiska tänkandet. Symtombilden vid en DNP-intoxikation kan väcka misstankar om bl a sepsis, lungemboli, överdos av centralstimulerande narkotika, serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom. Vid oklar, snabbt tilltagande hypertermi där vanligare diagnoser uteslutits bör också DNP-intoxikation finnas med som möjlig differentialdiagnos. Giftinformationscentralen följer utvecklingen gällande detta preparat och kan konsulteras om misstanke om sådan förgiftning uppkommer.

Konklusion

DNP har för länge sedan identifierats som ett ytterst riskabelt bantningspreparat, men substansen har genom internetförsäljning åter blivit aktuell efter att i stort sett ha varit borta från marknaden i mer än 70 år. Uttalad svettning, muskelsmärta och hyperventilation kombinerat med accelererande hypertermi av oklar genes kan tyda på DNP-förgiftning. Symtomen i tidigt skede är viktiga att känna igen eftersom behandlingsinsatserna kan visa sig vara otillräckliga för att rädda patientens liv vid fullt utvecklad symtombild.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Colman E. Dinitrophenol and obesity: an early twentieth century regulatory dilemma. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2007;48:115-7.
- Grundlingh J, Dargan PI, Bestwick JP, et al. 2,4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. *J Med Toxicol.* 2011;7:205-12.
- Miranda EJ, McIntyre IM, Parker DR, et al. Two deaths attributed to the use of 2,4-dinitrophenol. *J Anal Toxicol.* 2006;30:219-2.
- Tainter M, Cutting WC, Hines E. Effects of moderate doses of dinitrophenol on the energy exchange and nitrogen metabolism of patients under conditions of restricted dietary. *J Pharmacol Exp Ther.* 1935;55:326-53.
- Kurt TL, Anderson R, Petty C, et al. Dinitrophenol in weight loss: the poison center and public health safety. *Vet Hum Toxicol.* 1986;28:574-5.
- Siegmüller C, Narasimhaiah R. »Fatal 2,4-dinitrophenol poisoning... coming to a hospital near you«. *Emerg Med J.* 2010;27:639-40.
- Livsmedelsverket. Varning för bantningsprodukter med dinitrofenol [pressmeddelad]. 23 maj 2013 [citerat 14 okt 2013]. <http://www.slv.se/sv/grupp3/Pressrum/Nyheter/Pressmeddelanden/Varning-for-bantningsprodukter-med-dinitrofenol/>
- McFee RB, Caraccio TR, McGuigan MA, et al. Dying to be thin: a dinitrophenol related fatality. *Vet Hum Toxicol.* 2004;46:251-4.
- Suozi JC, Rancont CM, McFee RB. DNP 2,4-dinitrophenol: a deadly way to lose weight. *JEMS.* 2005;30:82-9.

■ KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

■ SUMMARY

2,4-dinitrophenol (DNP) – a dangerous, historically well known weight reducing agent – has recently been revived through sale over the Internet. DNP uncouples the oxidative phosphorylation in the cells leading to an excessive production of heat, manifested as progressive hyperthermia. A 44-year-old female ingested an unknown dose of DNP daily and sought medical care due to muscle pain and breathlessness. She did not reveal the DNP intake. She gradually developed CNS depression, hyperthermia, metabolic acidosis and muscular stiffness. She was referred to intensive care where refractory cardiac arrest ensued. Intubation proved impossible due to severe muscle rigidity in the jaws. DNP was verified in blood samples from the autopsy, and capsules containing DNP were found in the patient's handbag. Two further lethal cases have been identified in Sweden during the last year, indicating the need for doctors to recognize this potentially lethal intoxication.