

Ökat missbruk av Internetdrogen MDPV i Västmanland

Svåra förgiftningsfall har gett sjukvården stora problem

ERIK LINDEMAN, överläkare, Giftinformationscentralen, Stockholm
PETER HULTÉN, leg apotekare, Giftinformationscentralen, Stockholm
STEFAN STRÖM, överläkare, medicinskt ledningsansvarig, intensivvårdsavdelningen, operationskliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås
MATS ENLUND, överläkare, docent, universitetslektor, Cent-

rum för klinisk forskning; operationskliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås
YASIR AL-SAFFAR, leg BMA, Karolinska universitetslaboratoriet, Stockholm
ANDERS HELANDER, adjungerad professor, institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet; Karolinska universitetslaboratoriet, Stockholm
 anders.helander@ki.se

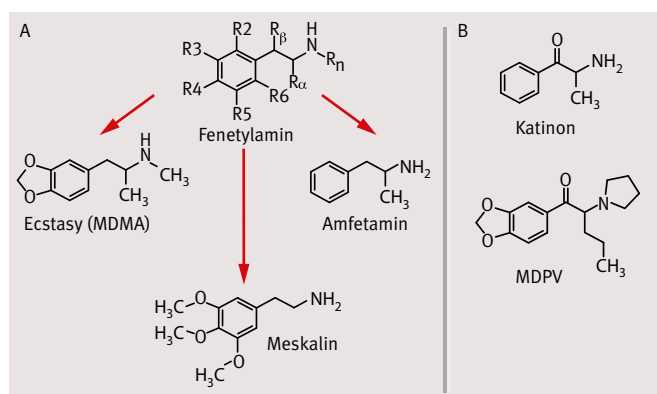
MDPV (3,4-metylendioxypyrovaleron, även kallad »badsalt«, »monkey dust« eller »kannibaldrogen«) är en av många nya psykoaktiva substanser som under senare år fått spridning i framför allt Europa och Nordamerika genom den ökade handeln med »legala droger« över Internet [1]. Det handlar ofta om substanser med kraftfulla men mer eller mindre okända farmakologiska effekter på centrala nervsystemet, där brukaren själv fungerar som försöksdjur.

Internetbaserade användarforum som Flashback och Ero-wid eller Wikipedia är ofta de källor som finns att tillgå för att få information om de nya preparaten, medan såväl lagstiftare som toxikologer och farmakologer ligger flera steg efter. Under 2011 rapporterades 49 nya drogs substanser till det europeiska centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk, vilket är den överlägset högsta siffran för ett enskilt år [2]. Följaktligen är det näst intill omöjligt för den enskilde klinikern att hålla sig uppdaterad inom detta område. Några enkla fakta kan dock mildra känslan av vilshenhet inför den nya situationen.

Några enkla fakta för klinikern

De droger som ger störst avtryck i dödsstatistiken är de med hämmande effekter på andning och medvetande. Opioider orsakade ungefär 80 procent av överdosedödsfallen i Sverige 2007, och alkohol och bensodiazepiner var involverade i fler än hälften [3]. Nya droger med liknande effekter är Krypton, fentanyl och GHB [3-5]. Dessa drogers effekter är emellertid inte svåra att hantera kliniskt. Ett adekvat akut omhändertagande av luftvägen hade sannolikt kunnat rädda flertalet, men de flesta avlider innan de har kommit under sjukhusvård. Utmaningen för klinikern ligger i stället i att kunna identifiera och ta hand om patienter med drogutlöst agitation, adrenerg överbelastning och förhöjd kroppstemperatur.

Nya droger med störst förmåga att utlösa dessa symtom tillhör oftast en och samma substansgrupp: de är derivat av fenetylamin (fenyletylamin). Släktskapet mellan dessa preparat framträder tydligt om man ser till substansernas molekylära struktur (Figur 1A) snarare än till de bokstavs- och sifferkombinationer som används för att benämna drogerna. Grundstrukturen fenetylamin har ingen större farmakolo-



Figur 1. Strukturella likheter mellan droger av fenetylamintyp. A: Fenetylamin och några av dess derivat. Centralstimulerande effekter ses framför allt vid substitutioner på grundmolekylens arm, som hos amfetamin. Empatogena effekter ses framför allt vid substitutioner på position R3 och R4 i den aromatiska ringen, som hos ecstasy. Hallucinogena effekter ses vid substitutioner på position R2 och R5 i den aromatiska ringen, som hos meskalin [6]. B: Katinoner är fenetylaminderivat som innehåller en dubbelbunden syreatom (ketogrupp) i β -position. Ketogruppen påverkar av allt att döma i mindre utsträckning preparatens farmakologiska egenskaper utan har snarare använts i syfte att hjälpa bärarmolekylen undgå narkotikaklassning. Överst till höger katinon, den aktiva substansen i löv från busken *Catha edulis* (kat). Notera likheten med amfetamin, så när som på ketogruppen. Nederst strukturen för den aktuella substansen MDPV [7].

gisk egenaktivitet, men några enkla kemiska modifikationer (substitutioner) kan ge upphov till hundratals potenta substanser med förmåga att påverka transmissionen i dopaminerga, noradrenerga och serotonerga neuron i centrala och perifera nervsystemen. Fenetylaminderivatet verkar genom att

SAMMANFATTAT

Antalet förgiftningar med centralstimulantia ökade dramatiskt under våren 2012 på medicinkliniken och IVA vid Västmanlands sjukhus i Västerås.

Analys av blod och urin från ett flertal fall påvisade en mycket hög förekomst av den amfetaminliknande Internetdrogen MDPV.

En retrospektiv journalstudie av intoxikationer med centralstimulantia styrkte att MDPV var orsaken till majori-

teten av fallen och visade även på en mycket stor ökning av det somatiska vårdbehovet.

Journalstudien visade dessutom att merparten av MDPV-patienterna kom från en etablerad missbrukarpopulation.

Det stora antalet svåra förgiftningar i en population av etablerade drogmisbrukare antyder att MDPV är en särskilt farlig och svårhanterlig drog.

i varierande utsträckning öka frisättningen, minska återupptaget eller minska nedbrytningen av monoaminer och i vissa fall direkt påverka receptorn.

Derivatet kan indelas i tre huvudgrupper: psykostimulantia (tex amfetamin) med huvudsaklig effekt på noradrenerg och dopaminerg transmission, empatogener (tex ecstasy) med förhållandevis större serotoninfrisättande egenskaper och hallucinogener (tex meskalin) som förändrar varseblivningen genom egen effekt på serotoninreceptorer [6]. MDPV (Figur 1B), som blev narkotikaklassat 2010, kan placeras i huvudgruppen psykostimulantia (Fakta 1). Den huvudsakliga verkningsmekanismen är återupptagshämning av transmittersubstanter i dopaminerga och noradrenerga neuron [7].

MDPV-missbruk med epidemisk karaktär

MDPV har under de senaste åren tilldragit sig ett mycket stort intresse i Sverige, som sedan 2009 ligger på tredje plats internationellt vad gäller sökningar på termen MDPV i sökmotorn Google (Figur 2). Även Giftinformationscentralen (GIC) har under den senaste tiden noterat en kraftig ökning av antalet MDPV-fall: från 14 under det första halvåret 2011 till 55 under de första fem månaderna 2012. Norrköping och Uppsala står för en del av dessa, men den absoluta majoriteten har kommit från Västmanland, vilket också överensstämmer med den geografiska intressefördelningen i landet enligt verktyget Google Trender (Figur 2).

Denna artikel syftar till att dokumentera ett MDPV-missbruk av närmast epidemisk karaktär som under senare tid givit upphov till vad personalen på Västmanlands sjukhus i Västerås kallar en »värdkris«, med en anstormning av svårhanterliga och ofta svårt sjuka patienter som pressar resurserna till det yttersta [8].

MATERIAL OCH METOD

Patienter som sökt vård för intoxikationer med centralstimulerande droger (kokain, amfetamin, amfetaminderivat, katinonderivat, metylfenidat, piperidiner, PCP, ketamin, efedrin eller koffein) under månaderna april och maj åren 2010, 2011 och 2012 identifierades med endera av följande metoder:

- 1) Genomgång av journalhandlingar tillhörande patienter som identifierats som »intoxikationer« i medicinklinikens akutliggare under den aktuella perioden.
- 2) Genomgång av journaler som i medicinklinikens och intensivvårdsavdelningens (IVA) arkiv identifierats med ICD-10-diagnoskoderna för psykiska sjukdomar och beteendestörningar orsakade av centralstimulerande droger (F14–16 och F19) eller tilläggsdiagnoskoderna för förgiftningar med relevanta preparat (T40 och T43).
- 3) Genomgång av journaler tillhörande patienter som provtagits inom ramen för STRIDA-projektet (se nedan) under den aktuella tidsperioden.

De journaler där centralstimulantia ansågs vara bidragande till sjukförloppet inkluderades i studien. Övriga intoxikationer exkluderades.

Från journalerna samlades information om ålder, kön, förekomst av etablerat drogmissbruk, förekomst av hepatit C-smitta och journalförd misstanke om MDPV-intag. Etablerat missbruk ansågs föreligga när patienten beskrevs som »mångårig drogmissbrukare« eller uppgavs ha kontakt med sociala myndigheter för sitt missbruk. Vid journalförd misstanke om MDPV-intag gjordes åtskillnad mellan uppgift som härrörde från patienten själv respektive var en misstanke hos vårdgivare.

Fall där analys inom STRIDA-projektet inte hade påvisat MDPV exkluderades ur MDPV-gruppen. Vidare noterades för samtliga vårdtillfällen om de hade medfört inläggning och i så

FAKTA 1. MDPV-förgiftning

Symtom

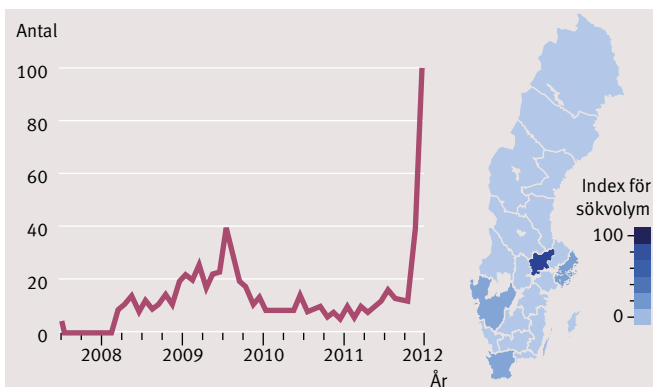
- CNS: Agitation, förvirring, paranoia, ångest.
- Cirkulation: Takykardi, hypertoni, bröstsmärta.
- Övrigt: Motorisk oro, hypertermi, profusa svettningar, muskelvärk.

Överväg IVA vid

- Laktacidosis, rabdomyolys (CK- och myoglobinstegring), troponinstegetring, DIC (påverkat PK-/trombocytvärde).
- Förhöjd kroppstemperatur: >39 °C.
- Uttalad agitation som inte viker snabbt efter initial behandling.

Behandling

- Bensodiazepiner är förstahandsmedel och kan behöva ges i stora doser. Börja med 5–10 mg diazepam iv och titrera till effekt (lugn patient).
- Antipsykotika: 5–10 mg haloperidol iv/im kan övervägas vid uttalad agitation som inte viker snabbt efter behandling med bensodiazepiner.
- Propofol sedering i tillägg till bensodiazepiner i svåra fall. Sådan behandling ska ske på IVA.



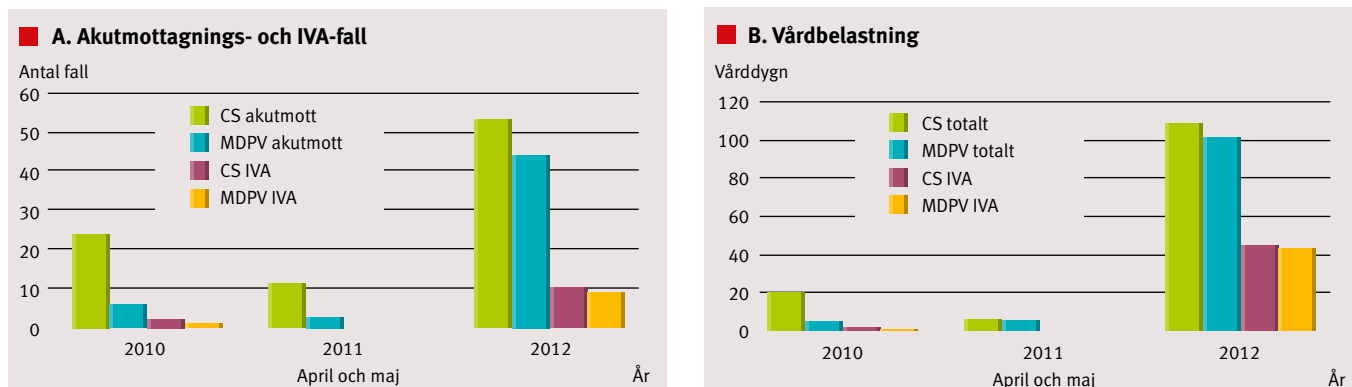
Figur 2. Google Trender visar intresset för specifika söktermer över tid och geografisk plats. Bilden (från 5 juni 2012) visar en dramatiskt ökande användning av söktermen »MDPV« i Sverige från årsskiftet 2011 och början av 2012 samt en geografisk koncentration av intresset till speciellt Västmanlands län.

fall även antalet vårddygn på somatisk vårdavdelning respektive IVA.

STRIDA-projektet (Samverkansprojekt avseende toxicitetsutredning och riskbedömning av Internetdroger baserat på laboratorieanalyser) är ett fortgående samarbete mellan Karolinska institutet, Karolinska universitetslaboratoriet och GIC [1]. Målsättningen är att samla in och sammanställa information om Internetdrogers förekomst, akuta toxicitet, missbruks/beroendepotential och metabolism samt att utveckla nya analysmetoder. Blod- och urinprov analyseras med multikomponentmetoder baserade på LC-MS/MS-teknik (vätskekromatografi-tandemmasspektrometri), som i dag möjliggör identifiering av omkring 200 Internetdroger, traditionella droger och läkemedel. Patienter från Västmanlands sjukhus i Västerås som under april och maj 2012 hade provtagits inom ramen för STRIDA-projektet inkluderades i studien. Urvalet kan inte ses som systematiskt, utan provtagning har skett i den mån tjänstgörande kliniker, genom kännedom om projektet eller efter anmodan från GIC, valt att delta.

RESULTAT

Journalstudier: Bland de inkluderade fallen under april–maj 2012 förekom journaluppgifter om MDPV-intag i 82 procent,



Figur 3. Ökning av antalet vårdkontakter (A) respektive vårddygn (B) på medicinkliniken respektive IVA. Gröna och röda staplar visar samtliga fall kopplade till centralstimulantia (CS) och blå/gula staplar undergruppen »misstänkt MDPV«.

jämfört med i 26 respektive 27 procent under motsvarande period 2010 och 2011. Totalt innefattade MDPV-gruppen 44 vårdkontakter under april-maj 2012, vilket innebär en 7-faldig ökning jämfört med 2010 och en 15-faldig ökning jämfört med 2011 (Figur 3A). Nio MDPV-patienter vårdades på IVA under april-maj 2012 jämfört med endast en under föregående år. Antalet vårddygn på somatisk vårdavdelning inklusive IVA för patienter med misstänkt MDPV-intag uppgick till 102 under studieperioden 2012, vilket är en 20-faldig ökning jämfört med 2010 och 2011 (Figur 3B). Av dessa var 43 på IVA (två

patienter med allvarliga och långdragna symtom stod för merparten), att jämföra med endast ett enskilda IVA-dygn för misstänkt MDPV-intag under föregående år.

Andelen patienter i MDPV-gruppen med anamnes på etablerat drogmissbruk var minst 95 procent för samtliga studerade perioder, och många hade hepatit C-smitta (Tabell I). Majoriteten (76 procent) av patienterna i MDPV-gruppen 2012 var män med en medel- och medianålder på 37 år (åldersspann 18–57 år).

Laboratorieanalyser: Av 45 inkluderade patienter år 2012 uppgav 30 att de hade tagit MDPV, antingen enbart eller i kombination med andra droger. Hos 7 av dessa 45 var MDPV-intag i stället en klinisk misstanke från vårdgivaren. Under april-maj 2012 togs prov på 17 av 45 (38 procent) inkluderade patienter (Tabell II), och i 13 (76 procent) av dessa fall påvisades MDPV. I två fall (Tabell II, nr 5 och 8) fanns endast spårämnen, medan andra substanser var de egentliga huvuddrogerna. I två fall förekom blandförgiftning med amfetamin, där nivå-

TABELL I. Förekomst av blodsmitta och anamnes på drogmissbruk hos patienter med misstänkt MDPV-intag.

	2010 (n=5)	2011 (n=5)	2012 (n=37)
MDPV-patienter			
Hepatit C-smitta, procent	80	100	62
Missbruksanamnes, procent	100	100	95

TABELL II. Uppgifter om drogintag och resultat av laboratorieanalyser för de MDPV-patienter som provtagits inom ramen för STRIDA-projektet.

Patient nr	Uppgift om drogintag från patient	Misstänkt drogintag enligt personal	Analys av prov	MDPV-halt i blod/urin, ng/ml	Förekomst av övriga droger
1	MDPV		Blod	295/–	Negativt
2	MDPV		Blod	35/–	Negativt
3	MDPV		Blod, urin	16/835	Bensodiazepiner, buprenorfin, cannabis, fentanyl, opiater, tramadol
4		MDPV	Blod, urin	47/12 850	Spår av metedron
5		MDPV	Blod, urin	1/13	Etylon, cannabis, metylon, opiater
6	MDPV		Blod	115/–	Desoxipipradrol
7		MDPV	Blod, urin	Negativt/negativt	Bensodiazepiner, spår av tramadol
8		MDPV	Blod, urin	<1/negativt	Amfetamin, bensodiazepiner, desoxipipradrol, metamfetamin, 4-metyletylkatinon
9	MDPV		Blod, urin	1 510/42 920	Bensodiazepiner, cannabis
10	MDPV		Blod, urin	110/7 990	Cannabis
11	MDPV och amfetamin		Blod, urin	18/3 370	Amfetamin, cannabis, 4-metylamfetamin
12	MDPV, alkohol och tramadol		Blod, urin	Negativt/negativt	Etanol, tramadol
13	MDPV		Blod, urin	19/890	Bensodiazepiner, cannabis, pregabalin, spår av 4-metylamfetamin
14		MDPV	Blod, urin	Negativt/negativt	Spår av amfetamin och tramadol
15	MDPV		Blod, urin	3/1 160	Amfetamin, bensodiazepiner, buprenorfin, cannabis, 4-metylamfetamin
16		MDPV	Blod	Negativt/–	Internetdroger ej påvisade (otillräcklig provmängd för övriga analyser)
17	MDPV		Blod, urin	32/1 420	Bensodiazepiner, pregabalin

erna av MDPV dock bedömdes vara signifikanta (nr 11 och 15). Nio av fallen ansågs vara rena MDPV-förgiftningar (nr 1-4, 6, 9-10, 13 och 17).

I fyra prov kunde MDPV inte påvisas (negativa). Tre av dessa (nr 7, 14 och 16) kom från patienter där journaluppgiften om MDPV-intag kom från vårdpersonalen. Det fjärde negativa provet (nr 12) tillhörde en patient som uppgav blandmissbruk av MDPV, alkohol och tramadol. Provet innehöll dock endast alkohol och tramadol, och de kliniska symtomen bedömdes enligt epikrisen vara abstinensrelaterade. Förutom i detta fall överensstämde samtliga provtagna fall där patienten själv uppgivit MDPV-intag med analysresultatet (nr 1-3, 6, 9-13, 15 och 17).

DISKUSSION

Denna studie har dokumenterat den anmärkningsvärda ökningen av antalet fall av intoxikationer med centralstimulantia vid Västmanlands sjukhus i Västerås under våren 2012. Baserat på de fall där laboratorieanalys av blod- och urinprov genomförts vid Karolinska universitetslaboratoriet inom ramen för STRIDA-projektet förefaller det som om Internetdrogen MDPV står för den absoluta merparten av dessa. Förutom av laboratorieresultaten styrks misstanken om ett utbrett MDPV-missbruk av att 67 procent av patienterna med centralstimulantiaintoxikation själva hade uppgivit intag av den drogen.

Att döma av fallen där laboratorieresultat fanns att tillgå var patienternas självrapportering tillförlitlig (korrekt i tio av elva fall), medan vårdpersonalens misstanke om MDPV-intag oftare var felaktig (i tre av sex fall). I ett flertal fall påvisades även andra drogsustanser, vilket kan förklaras av parallellt missbruk och/eller att produkterna innehåller flera olika substanser [9].

Möjliga orsaker till det ökade antalet sjukhusfall

En ökning av antalet sjukhusfall kopplade till en specifik drog skulle kunna förklaras av att missbruket etablerats i en ny population av ovana droganvändare, t ex ungdomar som utgör en målgrupp för Internetdroger [1]. I det aktuella materialet får

detta dock anses uteslutet, eftersom anamnestiska uppgifter, hög hepatit C-prevalens och relativt hög medelålder indikerar att patienterna var vana drogmissbrukare.

En kraftigt ökad tillgång på en drog skulle kunna vara en annan förklaring till ökningen av antalet sjukhusfall. Tillgången på MDPV verkar också vara mycket god i Västmanland, där antalet polisbeslag av drogen flerfald överstiger dem i övriga landet [8]. Även denna förklaring emotsägs emellertid av den höga prevalensen av ett sedan länge etablerat drogmissbruk i det aktuella patientmaterialet. Introduktion av en ny och lättillgänglig drogsustans kan visserligen omdirigera missbruket i denna patientgrupp men borde inte ensam medföra den snabba och stora inverkan på behovet av akutsjukvård som MDPV har förorsakat.

Trolig orsak – MDPV är en speciellt farlig drog

Snarare tyder den uppkomna situationen på att MDPV är en speciellt farlig och svårhanterlig eller svåradoserad drog. Ett växande antal publikationer visar också att vissa fenetylaminderivat är mycket farligare än andra. Bland empatogenerna utmärker sig de närbesläktade amfetaminderivaten PMA och PMMA som, genom att samtidigt frisätta serotonin och agera MAO-hämmare, orsakat dussintals dödsfall i serotonergt syndrom i bl a Israel och Norge [6, 10, 11]. Bland hallucinogenerna har bromo-dragonfly orsakat flera dödsfall i Norden genom en ergotismliknande vasospasm [3, 12].

KONKLUSION

Effekterna av MDPV-epidemin i Västmanland kan ses på alla nivåer inom den somatiska vården, med dramatiska ökningar av antalet besök på akutmottagningen, antalet vård dygn på medicinsk vårdavdelning och inte minst behovet av intensivvård. Detta förhållande visar tydligt, trots avsaknaden av dödsfall i det aktuella materialet, att MDPV bör ses som en särskilt farlig fenetylamindrog av psykostimulantiatyp som samhället snarast bör ägna särskilda resurser åt att bekämpa.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Helander A, Beck O, Hägerkvist R, et al. STRIDA i kampen mot (o)lagliga Internetdroger. Läkartidningen. 2011;108:2312-5.
2. EMCDDA-Europol 2011 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. 2012 [citerat 10 juni 2012]. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_155113_EN_EMCCDDA-Europol%20Annual%20Report%202011_2012_final.pdf
3. Simonsen KW, Normann PT, Ceder G, et al. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2007. *Forensic Sci Int.* 2011;207:170-6.
4. Bäckström BG, Classon G, Löwenhielm P, et al. Krypton – ny dödlig Internetdrog. Sedan oktober 2009 har nio unga personer dött i Sverige. Läkartidningen. 2010;107:3196-7.
5. Knudsen K, Greter J, Verdicchio M. High mortality rates among GHB abusers in Western Sweden. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46:187-92.
6. Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49:705-19.
7. Coppola M, Mondola R. 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV): chemistry, pharmacology and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online. *Toxicol Lett.* 2012;208:12-5.
8. Kihl AC. Nya dödsdrogen har lett till en vårdkris. Västmanlands Läns Tidning. 2012;31 maj:4-5.
9. Davies S, Wood DM, Smith G, et al. Purchasing »legal highs« on the Internet – is there consistency in what you get? *QJM.* 2010;103:489-93.
10. Lurie Y, Gopher A, Lavon O, et al. Severe paramethoxymethamphetamine (PMMA) and paramethoxyamphetamine (PMA) outbreak in Israel. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:39-43.
11. Vevelstad M, Oiestad EL, Middelkoop G, et al. The PMMA epidemic in Norway: comparison of fatal and non-fatal intoxications. *Forensic Sci Int.* 2012;219:151-7.
12. Thorlacius K, Borna C, Personne M. Bromo-dragonfly – livsfarlig missbruksdrog. Kan ge vävnadsnekros, visar det första beskrivna fallet. Läkartidningen. 2008;105:1199-200.

Vad är på gång?

Alla aktuella disputationer på [Läkartidningen.se/disputationer](http://Lakartidningen.se/disputationer)

Utmanande saklig

Läkartidningen