



Giftinformationscentralen

Den svenska Giftinformationscentralen startade 1960 som en av de första i Europa. Sedan 2009 är centralen en självständig enhet inom Läkemedelsverket. GIC:s huvuduppgift är att per telefon informera sjukvård och allmänhet om risker och symtom vid olika typer av akut förgiftning, samt att ge råd om lämplig behandling. Här följer information om aktuella frågeställningar inom vårt område.

Vill du rådfråga GIC i samband med ett aktuellt förgiftningsfall kan du nå oss på vårt telefonnummer för sjukvårdspersonal: 08-736 03 84.

Syntetiska cannabinoider – från forskningsredskap till missbruksdrog

Sedan ungefär ett decennium har en marknad för icke-narkotikaklassade rusmedel vuxit fram och blivit väletablerad i stora delar av världen. I akademiska sammanhang kallas ämnena *nya psykoaktiva substanser* (NPS). I vardagligt tal kallas de ofta *nättdroger* eftersom deras intåg varit nära förbundet med framväxten av tillförlitliga betalsystem på internet och handeln i Sverige huvudsakligen sker just över *nätet*.

Ytterligare vardagliga namn på NPS som förekommer och som fångar viktiga aspekter av fenomenet är *designerdroger* och *RC-droger* (*research chemicals*, forskningskemikalier). Affärsidén är enkel; man säljer och köper droger med effekter som liknar kända narkotikasubstansers men som tack vare sin molekylära design inte omfattas av rådande narkotiklagstiftning. Detta är syftet med designen, att undgå risken för att dömas för narkotikabrott eller undgå upptäckt vid exempelvis urinprovstester i villkorade behandlingsprogram. De allra flesta av dessa nya psykoaktiva substanser har vidare verkligen ett ursprung som RC-droger, med molekylstrukturer som hämtats från den offentligt tillgängliga patent- eller vetenskapslitteraturen. Detta är den nya drogmarknadens ymnighetshorn, som rymmer tusen och åter tusen molekyler med verkan på de receptorer och transportörer i hjärnan som är inblandade i framkallandet av det förändrade medvetande som så hett åstundas i en värld där ”den hungriga magen ersatts av det hungriga psyket” (1).

Spice = syntetiska cannabinoider

En drogtyp som fått stor uppmärksamhet i media och som också kvantitativt dominerat den nya drogmarknaden brukar kallas *spice*, ursprungligen ett produktmärke som med åren blivit ett varumärkesord. Detta är de *syntetiska cannabinoiderna*, en strukturellt heterogen och mycket stor grupp molekyler som verkar på särskilda cannabisreceptorer. Dessa receptorer finns i två varianter, CB1 och CB2. CB1-receptorn är talrik i frontalloberna och i det limbiska systemet och är den som medierar drogeffekterna. CB1-receptorn är också mål för Δ^9 -THC (delta-9-tetrahydrocannabinol), den naturliga cannabinoid som ger upphov till ruseffekterna hos hasch

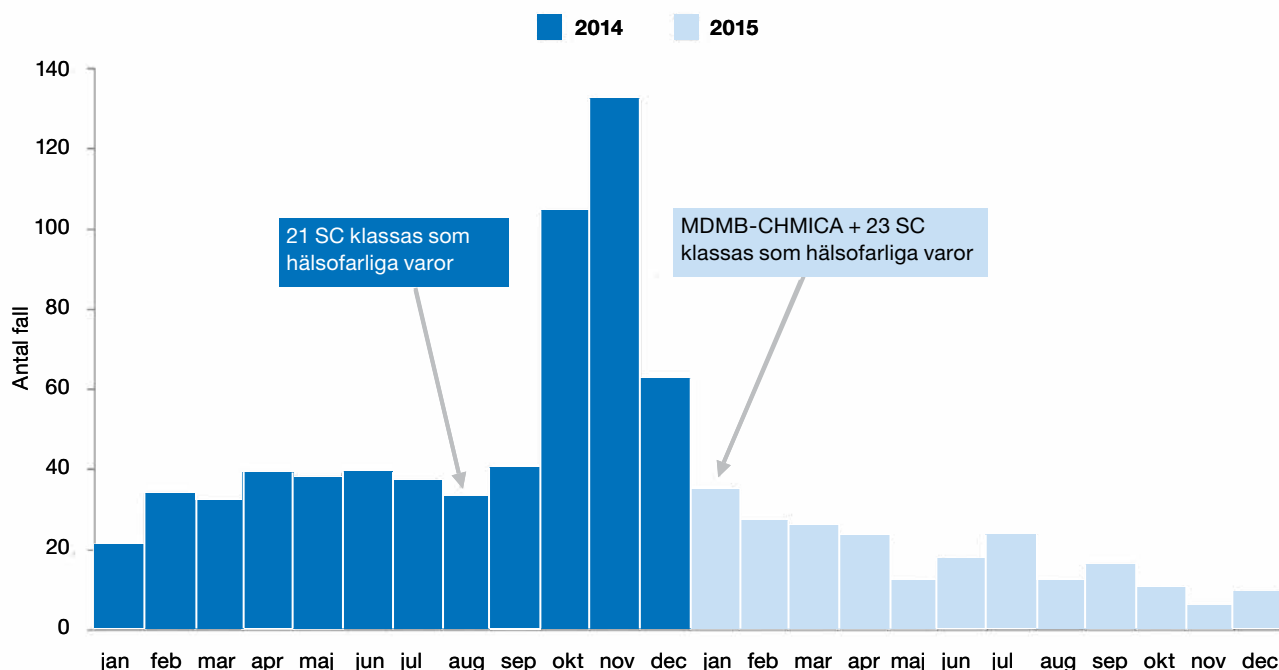
och marijuana. Många av de syntetiska cannabinoider som nu förekommer på drogmarknaden är framställda inom hjärnforskningen som farmakologiska prober för att kartlägga utbredningen av det endocannabinoida systemet. De har en helt annan förmåga att binda till och aktivera receptorn än Δ^9 -THC. Δ^9 -THC är en partiell agonist på CB1, med måttlig affinitet för receptorn. Syntetiska cannabinoider är i regel fulla agonister med hög affinitet för receptorn, vilket gör dem flerfaldigt, ibland tiotals eller till och med hundratals gånger mer potenta än Δ^9 -THC. Syntetiska cannabinoider kan därför ge upphov till livshotande akuta överdoseringssymtom som i princip aldrig ses vid användning av cannabis (2,3).

Spice-hösten 2014

Under hösten 2014 skedde en dramatisk ökning av antalet kontakter till Giftinformationscentralen rörande förgiftningar med syntetiska cannabinoider (se Figur 1). Antalet fall under oktober och november var nästan lika stort som det totala antalet fall under hela 2013. Nästan samtliga kontakter kom från sjukvården och gällde ofta patienter som drabbats av ångest och förvirringstillstånd, men i vissa fall även allvarigare tillstånd som medvetandeförlust och/eller epileptiska kramper liksom i fallbeskrivningen (se sidan 25). Med ett genomsnitt på > 4 fall per dygn under november månad 2014 stod fallen rörande förgiftningar med syntetiska cannabinoider under månadens mera intensiva dagar för 10 % av alla sjukvårdskon-takter till Giftinformationscentralen.

Många av dessa förgiftningsfall orsakades sannolikt, liksom i fallbeskrivningen, av den syntetiska cannabinoiden MDMB-CHMICA. Denna cannabinoid introducerades på nätrog-handelssajter riktade mot den svenska marknaden och påträffades i tullbeslag i Sverige under hösten 2014 (2). MDMB-CHMICA har sedermera blivit så ökad i Europa att den som första cannabinoid blivit föremål för en särskild utredning från EMCDDA (Europeiska myndigheten för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk). I rapporten från EMCDDA framgår att MDMB-CHMICA förknippats med 29 dödsfall (varav nio i Sverige) och 71 analytiskt bekräftade allvarliga förgiftningar (varav 10 i Sverige) under 2014–2015 (4). Spice-hösten tog också definitivt slut i anslutning till att MDMB-CHMICA klassades som hälsofarlig vara i januari 2015 (2).

Figur 1. Antalet misstänkta förgiftningsfall med syntetiska cannabinoider där sjukvården kontaktat Giftinformationscentralen.

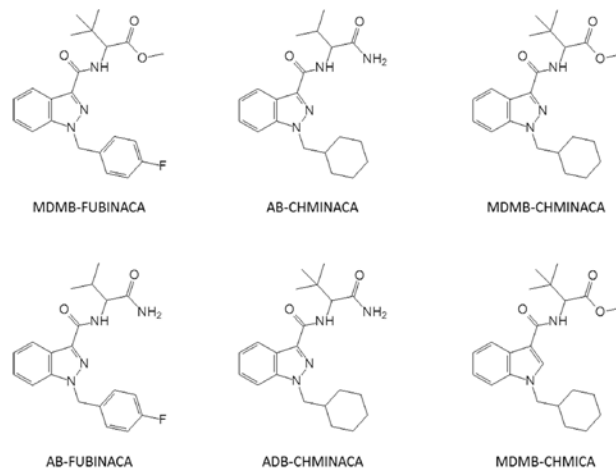


21 syntetiska cannabinoider (SC) klassades som hälsofarliga varor av regeringen i augusti 2014, efter att ha utretts av Folkhälsomyndigheten. MDMB-CHMICA klassades med 23 andra syntetiska cannabinoider som hälsofarliga varor i januari 2015.

Flera förgiftningsepidemier, olika cannabinoider

Utbrottet av förgiftningar relaterade till syntetiska cannabinoider i Sverige är bara ett av flera liknande utbrott i världen under samma period. I Ryssland insjuknade drygt 600 personer, varav ett femtontal avled, i samband med intag av syntetiska cannabinoider under hösten 2014 (2). Under våren 2015 tredubblades antalet samtal rörande syntetiska cannabinoider till amerikanska giftinformationscentraler, som på kort tid fick in rapporter om mer än 300 livshotande förgiftningar och femton dödsfall (2). Dessa utbrott av svåra förgiftningsfall verkar ha orsakats av andra syntetiska cannabinoider än i det svenska utbrottet. I Ryssland misstänks förgiftningarna ha orsakats av MDMB-FUBINACA, medan de amerikanska fallen kopplats till ADB-CHMINACA, AB-CHMINACA och AB-FUBINACA. Dessa molekyler, liksom den ”svenska” MDMB-CHMICA och dess moderssubstans MDMB-CHMINACA, finns återgivna i Figur 2. Dessa molekyler tillhör de mest potenta liganderna till CB1-receptorn som någonsin syntetiserats. De är också så lika varandra att ett otränat öga måste anstränga sig för att se skillnad på dem. Detta har sin förklaring i att de alla härstammar från samma källa, ett patent från läkemedelsföretaget Pfizer från 2009. Patentet finns att fritt tillgå på webben och innehåller förutom molekyler i Figur 2 också strukturformler för ytterligare 723 molekyler med aktivitet på CB1-receptorn (5,6).

Figur 2. Molekylstrukturerna för några av de syntetiska cannabinoider som omfattas av läkemedelsföretaget Pfizers patent från 2009.



MDMB-FUBINACA tros ha orsakat utbrottet av allvarliga förgiftningar i Ryssland 2014, medan AB-CHMINACA, AB-FUBINACA och ADB-CHMINACA var inblandade i flera amerikanska förgiftningsfall. MDMB-CHMICA, som orsakat flera svenska förgiftningsfall, är en modifikation av MDMB-CHMINACA som beskrivs i Pfizer-patentet. MDMB-CHMINACA har en affinitet för CB1-receptorn som är cirka 400 gånger högre än Δ^9 -THC. Hos MDMB-CHMICA är det centrala heterocykliska ringsystemet bytt från en indazol till en indol. Förändringen har inte gjort molekylerna inaktiva, vilket illustrerar att antalet möjliga molekyler med aktivitet på CB1-receptorn som kan fås fram ur Pfizer-patentet förmodligen är mångdubbelt fler än de 728 som omfattas av patentet (2,6).

Fallbeskrivning

Tre personer med beroendeproblematik som vistades på ett behandlingshem intog tillsammans, förmodligen genom rökning, en drogs substans som inom någon minut gav upphov till oönskade symtom vilket fick alla tre att söka hjälp hos personalen. Enligt personalen började alla tre kräkas för att omedelbart därefter förlora medvetandet och falla ihop med epileptiska kramper. Kramperna fortgick när den första ambulansen anlände till behandlingshemmet och hävdades inte av diazepam givet rektalt. Två av patienterna hade fortsatta epileptiska kramper under transporten till sjukhus trots upprepade doser bensodiazepiner. En av dem fick intuberas vid ankomst till sjukhus på grund av ihållande kramper. Den tredje patienten utvecklade under transporten till sjukhus svår agitation och förvirring vilket nödvändiggjorde sövning och respiratorbehandling även i detta fall. Samtliga patienter återhämtade sig och kunde skrivas ut inom 24 timmar efter förgiftningstillfället.

Uppgifter lämnade till ambulanspersonalen från personal och medpatienter på behandlingshemmet gjorde gällande att patienterna intagit ”spice”, ”badsalt” och/eller ”krokodil”, slangnamn för missbrukssubstanser som rönt viss uppmärksamhet i massmedia vid den tidpunkten. Uppgifterna kunde dock inte tillskrivas någon större trovärdighet. Inga fakta framkom under patienternas sjukhusvistelse som klargjorde ursprunget till deras dramatiska symtom. Först ett år efter händelsen, när referenssubstansen blivit tillgänglig för laboratoriet, kunde den syntetiska cannabinoiden MDMB-CHMICA påträffas i undansparat blod från två av patienterna genom analys med högupplösande masspektrometri. Den tredje patienten saknade helt spår av droger som kunde förklara hans symtom, vilket förmodligen beror på att cannabinoiden MDMB-CHMICA är så potent att blodkoncentrationer som kan ge livshotande symtom ligger nära eller under den nedre gränsen för detektion.

Den tredje generationens cannabinoider

Detta enda patent innehåller således fler cannabinoider än det totala antalet nya psykoaktiva substanser som upptäckts på den europeiska marknaden under den senaste tioårsperioden. Patentet tydliggör svårigheten att i lagstiftning reglera dessa droger. I Sverige utreds och narkotikaklassas varje substans individuellt. Denna process är tidskrävande och kommer, givet det enorma antalet möjliga droger, att behöva upprepas om och om igen under överskådlig framtid. Processen är förutsägbar och nätdroghandlarna kan i god tid förbereda lanseringen av nästa uppsättning nya psykoaktiva substanser. Detta problem verkar inte heller kunna överkommas med en ”generisk narkotikaklassning” eller ”familjeklassning”. En generisk narkotikaklassning innebär att en patentliknande lagtext i ett svep definierar ett stort antal substanser och narkotikaklassar dem, istället för att (som i patentet) upphovsrättsligt skydda dem. En generisk narkotikaklassning av syntetiska cannabinoider har emellertid varit i bruk i bland annat Storbritannien sedan 2009 och också genomgått en omfattande uppdatering 2012. Den huvudsakliga effekten på utbudet verkar dock ha blivit att de syntetiska cannabinoiderna numera kan indelas i strukturella ”generationer” som dykt upp som svar på den brittiska lagstiftningen (6). Cannabinoiderna från Pfizer-patentet, de farligaste som hittills nått marknaden, omfattas alltså inte av den brittiska familjeklassningen och blir därmed den ”tredje generationen” syntetiska cannabinoider. Man har därför i Storbritannien nyligen inlett ett arbete att komplettera sin substansspecifika och generiska lagstiftning med ytterligare ett angreppssätt, en så kallad ”neurokemisk approach”. Här fokuserar man inte längre på molekylstrukturen utan förbjuder istället alla substanser med en viss förmåga att aktivera CB1-receptorn. Denna approach anses också kunna användas för att reglera narkotikasubstanser som verkar på andra receptorer i CNS, exempelvis μ - och GABA-receptorn, och angreppssättet bör vara av stort intresse för lagstiftare i flera länder (7).

Syntetiska cannabinoider är INTE en sorts cannabis

Frågorna till Giftinformationscentralen rörande förgiftningar av syntetiska cannabinoider är idag återigen få, med i genom-

snitt ett par fall i veckan. Vi befarar dock att risken är stor för framtida anhopningar av allvarliga fall om en ny högpotent cannabinoid får samma spridning som MDMB-CHMICA. Förgiftningarna under spice-hösten 2014 fick stor uppmärksamhet i media och de flesta reportagen betonade de betydligt större farorna med syntetiska cannabinoider jämfört med de naturliga. Det är också vårt viktigaste budskap.

Historikern David Courtwright beskriver i sin bok *Vanans makt* hur de psykoaktiva drogerna genom historien genomgående utvecklats mot allt högre styrka och allt större förmåga att orsaka missbruk och skada i takt med teknikens ”så kallade framsteg”. Courtwright ger som exempel utvecklingen från vin till konjak, opium till morfin och kokablad till kokain (8). Det är i förstone frestande att uppfatta de syntetiska cannabinoiderna som ett modernt exempel på detta historiska fenomen och se dem som en teknisk modifikation av cannabis. Vi anser att detta tankesätt vore ett misstag, som riskerar att underskatta toxiciteten hos många syntetiska cannabinoider. Mera rättvisande vore istället att likna förhållandet mellan cannabis och syntetiska cannabinoider vid förhållandet mellan tobak och insektsbekämpningsmedel med verkan på nikotinreceptorerna.

Referenser

1. Robert Abrey, citerad ur Courtwright DT, *Vanans Makt: Drogernas historia och den moderna världens födelse*. Lund: Historiska Media; 2003
2. Bäckberg M, Tworek L, Beck O et al. Analytically confirmed intoxications involving MDMB-CHMICA from the STRIDA project. *J Med Tox*. Published online 16 September 2016
3. Tait RJ, Caldicott D, Mountain D et al. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Tox* 2016;54:1-13
4. Europeiska myndigheten för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk (EMCDDA). EMCDDA-Europol Joint report on a new psychoactive substance. Methyl 2-[[1-(cyklohexylmethyl)indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimetylbutanoate (MDMB-CHMICA). 2016 [20161006]: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-reports/mdmb-chmica>
5. Google Patents. Indazole derivatives. WO 2009106980 A2 [20101006]: <http://www.google.com/patents/WO2009106980A2?cl=en>
6. Brittiska regeringen. Advisory Council on the Misuse of Drugs. “Third generation” synthetic cannabinoids. 27 Nov 2014. [20101006]. <https://www.gov.uk/government/publications/third-generation-synthetic-cannabinoids>
7. Brittiska regeringen. Psychoactive Substances Act 2016, Forensic Strategy. May 2016. [20161006]. <https://www.gov.uk/government/publications/circular-0042016-psychoactive-substances-act-2016>
8. Courtwright DT, *Vanans Makt: Drogernas historia och den moderna världens födelse*. Lund: Historiska Media; 2003