

MT-45 – en livsfarlig och potentiellt ototoxisk internetdrog

ERIK LINDEMAN, överläkare
MATILDA BÄCKBERG, med dr,
leg apotekare
MARK PERSONNE, överläkare;
samtliga Giftinformationscen-
tralen, Stockholm

ANDERS HELANDER, adjungerad
professor, institutionen för la-
boratoriemedicin, Karolinska
institutet; sjukhuskemist, Karo-
linska universitetslaboratoriet,
Stockholm
anders.helander@ki.se

Utbudet och användningen av »internetdroger«, även be-
nämnda »nya psykoaktiva substanser«, uppvisar en stadigt
ökande trend. Under den senaste femårsperioden har fler än
260 helt nya drogsustanser introducerats på den europeiska
marknaden, och sedan 2010 har man påträffat minst en ny
substans i veckan i genomsnitt (Figur 1) [1]. Erfarenheter vi-
sar att situationen är likartad i Sverige. Sedan 2007 har anta-
let telefonförfrågningar till Giftinformationscentralen (GIC)
rörande förgiftningstillbud med narkotika i ökande grad do-
minerats av frågor om nya psykoaktiva substanser (Figur 2).

Typiska användaren en ung man

STRIDA är ett nationellt samarbetsprojekt mellan GIC, Karo-
linska universitetslaboratoriet och Karolinska institutet med
fokus på nya psykoaktiva substanser (projektet är godkänt av
etikprövningsnämnd). Misstänkta förgiftningsfall från sjuk-
vården bekräftas analytiskt i blod- och urinprov, och associe-
rade kliniska symtom utvärderas ur farlighetssynpunkt [2].
Sedan starten 2010 visar resultaten att den typiske använd-
aren är ung (ungefär 75 procent är 25 år eller yngre), man (nä-
mare 80 procent är män) och ofta har intagit flera droger sam-
tidigt (i hälften av fallen) [3, 4]. Denna riskbenägna popula-
tion exponeras via den nätbaserade droghandeln för ett smör-
gåsbord av nya, potenta och otestade psykoaktiva substanser
ur olika narkotikaklasser, vilket i många fall har resulterat i
allvarlig morbiditet och dödsfall [5-8].

Syntetiska opioider nu på marknaden

Fram till 2013 har det inte förekommit några opioider bland
de nya psykoaktiva substanserna, med ett undantag; produk-
ten »Krypton«. Krypton innehöll, förutom växtalkaloiden
kratom, den aktiva tramadolmetaboliten O-desmetyltrama-

»Ett anmärkningsvärt inslag i de tre
förgiftningstillbud med MT-45 var att
bilateral påverkan på hörseln ingick som
ett påtagligt symtom.«

dol som var inblandad i ett flertal dödsfall innan den narkoti-
kaklassades 2011 [8]. Klassiska opioider som heroin, metadon
och smärtstillande läkemedel intar sedan länge en särställ-
ning i statistiken över narkotikarelaterad dödlighet [9,10].
Det är därför mycket oroande att flera syntetiska opioider har
börjat dyka upp till försäljning på webbplatser under 2013 och
2014. En sådan substans kallad AH-7921 orsakade minst nio
dödsfall innan den narkotikaklassades i augusti 2013 [Robert
Kronstrand, Rättsmedicinalverket, Linköping, pers medd; 19
maj 2014]. En annan opioid substans, MT-45, som varit före-
mål för utredning hos Folkhälsomyndigheten och sedan 19
augusti 2014 är klassificerad som narkotika, har hittills på-
träffats hos 21 avlidna personer (rättsmedicinska slut-
utlåtanden föreligger dock ännu inte) [Robert Kronstrand,
Rättsmedicinalverket, Linköping, pers medd; 19 maj 2014].
Flera andra opioider, inklusive ett par potenta fentanylanal-
oger, har lanserats under de första månaderna 2014 och redan
bekräftats analytiskt i förgiftningsfall inom STRIDA-projek-
tet.

MT-45

MT-45 är en syntetisk opioid som tillhör en grupp substanser
som benämns piperaziner (de uppvisar strukturell likhet med
piperin, som ger svartpeppar dess starka smak). MT-45 synte-
tiserades redan på 1970-talet och befanns ha analgetiska ef-
fekter i djurförsök. Man undersökte därför dess potential som
läkemedel, vilket resulterade i en handfull vetenskapliga
publikationer [11,12] men ingen färdig produkt. Utöver detta
var ingenting känt om substansen när den i maj 2013 dök upp
inom internetdroghandeln. Denna artikel syftar till att belysa
allmänna risker med nya psykoaktiva substanser; opioider i
synnerhet, med utgångspunkt från den senaste tidens er-
farenheter av förgiftningsfall med MT-45 inom STRIDA-pro-
jektet (Tabell I).

Tre fall

Fall 1: En man i 30-årsåldern med ett amfetamin- och canna-
bismisbruk under tonåren svalde på kvällen en »tumngels-
stor« mängd MT-45 i pulverform som han enligt egen uppgift
inhandlat via internet. Han hade tidigare tagit liknande doser
av substansen utan några negativa effekter. Morgonen därpå
påträffades han dock okontaktbar och med rosslande and-
ning. När ambulans anlände hade patienten en syrgasmätt-
nad på endast 50 procent, och intravenös administrering av
opioidreceptorantagonisten naloxon (0,4 mg) reverserade
inte symtomen. Han transporterades till sjukhus under
maskventilation och intubades vid ankomsten. Patienten
vårdades i respirator med aspirationspneumoni och uttalad
akut vänsterkammarsvikt. Tillståndet förbättrades, inotropa
läkemedel kunde sättas ut efter något dygn och patienten ex-
tubades.

Han var vid uppvaknandet mentalt intakt men hade helt
förlorat hörseln och kunde enbart kommunicera via hand-
skrivna lappar. En uppföljning hos audiolog efter två veckor

■ SAMMANFATTAT

Internetdroger är syntetiska
eller växtbaserade substanser
som i många fall inte omfattas av
juridisk klassificering.

MT-45 är en syntetisk opioid som
nyligen introducerats på den
svenska internetdrogmarknaden.
MT-45 har varit inblandad i flera
dödsfall och svåra förgiftningar.

Typiska opioidsymtom som and-
ningsdepression och medvetan-
depåverkan har dominerat vid

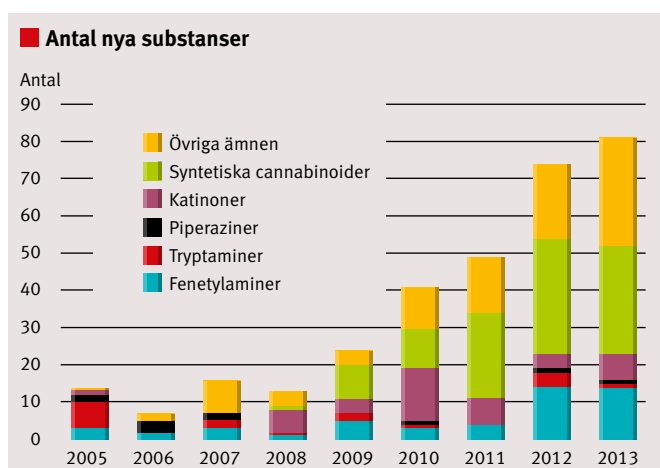
förgiftningstillbud.

Opioidreceptorantagonisten
naloxon har i flera fall reverserat
symtomen.

Hörselpåverkan förekom i 3 av
12 analytiskt bekräftade förgif-
tningar, vilket antyder att MT-45
är ototoxiskt.

MT-45-förgiftningarna illustrerar
att otestade internetdroger kan
orsaka allvarliga skador genom
oförutsedda effekter.

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE



Figur 1. Årsstatistik över antal och huvudgrupper av nya psykoaktiva substanser som har rapporterats genom Europeiska unionens »Early warning system« under perioden 2005–2013. Statistik från Europeiska centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA) [1].

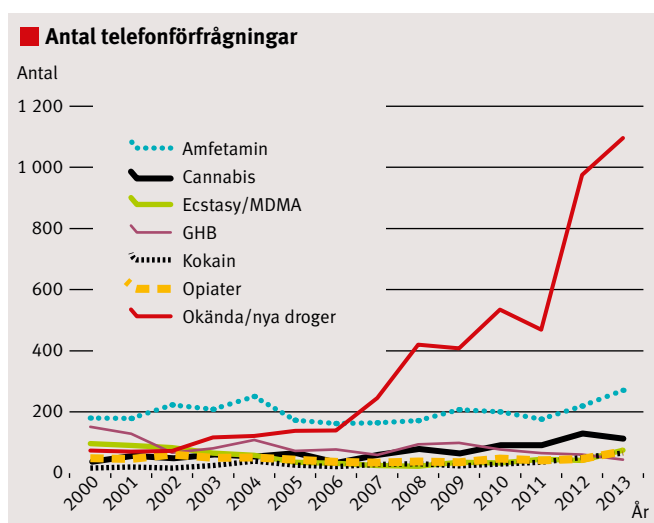
visade en kvarvarande, uttalad, bilateral sensorineural hörselnedsättning. Patienten tillfördes inga ototoxiska läkemedel som aminoglykosider, vankomycin eller höga doser loop-diuretika under intensivvårdsvistelsen. S-salicylat, taget dag 2, var negativt. Toxikologisk analys inom STRIDA-projektet påvisade enbart MT-45.

Fall 2: En man i 20-årsåldern fördes under morgontimmarna till sjukhus på grund av djup medvetlöshet och låg andningsfrekvens. Han hade påträffats av polisen i en lägenhet som genomskötes eftersom en annan ung man hade hittats avliden utanför fastigheten. Patienten erhöll 0,6 mg naloxon och steg då i medvetandegrad och andningsfrekvensen normaliserades. Vid ankomst till akuten hade han en måttlig respiratorisk acidosis men för övrigt stabila vitalparametrar. Han uppgav sig initialt vara helt döv, men hörseln återkom gradvis under den första timmen. Han kunde då berätta att han och några kamrater kvällen före hade intagit MT-45 som inhandlats via internet. Mannen skrevs ut efter ett dygns observation. S-salicylat var i akutskedet negativt. Toxikologisk analys påvisade enbart MT-45.

Fall 3: En man i 25-årsåldern med ett omfattande blandmissbruk uppsökte sjukhus efter ett par dagars intag av olika psykoaktiva substanser som inhandlats via internet. Han hade vaknat uttalat svag, med värk i hela kroppen och med svår bilateral tinnitus, 18 timmar efter nasalt intag av MT-45. På akuten blev han plötsligt medvetandesänkt och apnoisk. Han erhöll 0,4 mg naloxon med god effekt. Han uppgav senare att han möjligen hade tagit ytterligare narkotiska preparat före avfärden till sjukhus. Patienten var initialt perifert cyanotisk och uppvisade uttalad rabdomyolys samt lever- och njurpåverkan. Han överfördes till intensivvårdsavdelning där cirkulation och njurfunktion återhämtade sig efter uppvätskning. Han lämnade sjukhuset efter fyra dygns vård utan att ha påtalat ytterligare hörselsymtom. S-salicylat var i akutskedet negativt. Toxikologisk analys påvisade MT-45 samt 3-metoxifenylclonidin (3-MeO-PCP), en dissociativ anestetisk substans med ketaminliknande effekt.

Laboratorieanalyser

I STRIDA-projektet sker analys av dessa nya psykoaktiva substanser med en känslig och specifik vätskekromatografisk-



Figur 2. Årsstatistik från Giftinformationscentralen över antalet telefonförfrågningar under perioden 2000–2013 rörande förgiftningstillbud med olika typer av narkotika. Mer än 80 procent av samtalen kommer från sjukvården. Resultaten visar en stor ökning av antalet frågor rörande nya psykoaktiva substanser. Sedan 2012 har antalet sådana frågor, i genomsnitt tre per dygn, varit fler än summan av alla övriga »klassiska« drogs substanser. Förutom en ökande förekomst av fall kan det stora antalet förfrågningar förmodas bero på det bristfälliga kunskapsläget om de nya drogerna och deras effekter.

masspektrometrisk multikomponentmetod (LC-MS/MS) [4]. Metoden är flexibel, och nya drogs substanser inkluderas allteftersom de introduceras på marknaden och referensmaterial blir tillgängligt. MT-45 har bekräftats analytiskt i blod- och urinprov från tolv förgiftningstillbud mellan november 2013 och april 2014 (Tabell D). Flertalet av dessa fall identifierades dock först efter retrospektiv analys av sparat provmaterial eftersom det förelåg misstanke om förgiftning med MT-45. MT-45 omfattades inte av den rutinmässiga droganalysen under hela den tid då substansen funnits på marknaden, varför det är möjligt att fler fall kan ha undgått detektion.

I ett förgiftningsfall medförde patienten den intagna drogprodukt till sjukhuset. Enligt Läkemedelsverkets analys var MT-45 den enda psykoaktiva substans som kunde påvisas i materialet.

DISKUSSION

Av de tolv sjukhusvårdade och analytiskt bekräftade förgiftningarna med MT-45 som påträffats i STRIDA-projektet mellan november 2013 och april 2014 uppvisade patienterna en potentiellt livshotande andningsdepression och medvetandesänkning i tio fall, varav ett med dödlig utgång. Dessa allvarliga komplikationer är typiska för opioider, och opioidreceptorantagonisten naloxon reverserade också symtomen i fem av de sju fall där den tillfördes (Tabell I). Fallen illustrerar farorna med att nya psykoaktiva substanser ur denna substansklass blivit enkelt tillgängliga genom den gränslösa internetdroghandeln. En internetbutik tillhandahåller MT-45 i pulverform i paketstorlekarna 1 gram, 5 gram och 10 gram. Eftersom MT-45 anses vara ekvipotent med morfin, innebär det att en opioidnaiv person som beställer även den minsta kvantiteten får hem en upp till tiofaldigt dödlig dos vid peroralt bruk [12, 13].

Den drivande kraften bakom internethandeln med dessa nya substanser är att göra ekonomisk vinning på försäljning av helt nya eller modifierade droger som ännu inte omfattas av narkotikalagstiftningen. Detta innebär en ytterligare ökad risk, eftersom substansernas farmakologiska egenskaper så

TABELL 1. Klinisk information och laboratoriedata från tolv förgiftningsfall, samtliga män, av den syntetiska opioiden MT-45 från november 2013 till april 2014.

Ålder	Droganalys ¹	Symtom före sjukhus	Dokumenterade huvudsymtom	Naloxon	Avvikande laboratoriefynd ²
29	MT-45	Medvetlöshet	RLS 8, andningsdepression, aspirationspneumoni, vänsterkammarsvikt, hörselnedsättning	Otillräcklig effekt (respiratorvård)	ASAT 24, ALAT 28, kreatinin 190, troponin I 0,94
21	MT-45,	Medvetlöshet	RLS 8, andningsdepression, övergående hörselnedsättning	God effekt	ASAT 1,0, ALAT 1,6, kreatinin 114, troponin T 63
26	MT-45, 3-MeO-PCP	Trötthet, muskelvärk, tinnitus	Plötslig medvetlöshet (RLS 5) och apné på akutrummet, perifer cyanos	God effekt	ASAT 128, ALAT 142, kreatinin 313, myoglobin 7143, CK 376, troponin T 269
24	MT-45	Parestesier i extremiteter, oro	Opåverkad	Ej givet	Nej
17	MT-45, metiopropamin, dextrometorfan, cannabis	Medvetlöshet	RLS 8, andningsdepression	God effekt	kreatinin 114
32	MT-45, pyrazolam, cannabis	Medvetandesänkning	RLS 2, andningsdepression	God effekt	Nej
32	MT-45, diazepam, oxazepam	Hittad livlös	Hjärtstillestånd, dödförklaras	–	–
23	MT-45, cannabis, flubromazepam	Medvetandesänkning	RLS 2	Ej givet	ASAT 2,6, ALAT 3,2
28	MT-45	Obehagskänsla	RLS 2	Otillräcklig effekt (syrgaskrävande)	Nej
24	MT-45, 3-MMC, pyrazolam	Medvetlöshet	RLS 8, andningsdepression	God effekt	Nej
35	MT-45, pregabalin	Mjukdelsinfektion, hudförändringar	Opåverkad	Ej givet	–
30	MT-45, α-PPP, N-etylbufedron, α-PBP, 3-MeO-PCP, metiopropamin	Medvetandesänkning	RLS 2	Ej givet	–

¹ 3-MeO-PCP: 3-metoxifencyklidin. 3-MMC: 3-metylmetkatinon. α-PPP: α-pyrrolidinpropiofenon. α-PBP: α-pyrrolidinbutiofenon.

² Enheter: Kreatinin μmol/l. ASAT μkat/l. ALAT μkat/l. Myoglobin μg/l. CK μkat/l. Troponin T ng/l. Troponin I μg/l.

gott som alltid är okända. Även om vissa droganvändare beskriver på diskussionsforum på internet hur de utforskar nya substansers effekt genom att initialt testa gradvis ökande doser, visar de tre beskrivna fallen, liksom den frekventa förekomsten av blandintoxikationer inom STRIDA-projektet, att sådan försiktighet absolut inte är regel [14].

Ett anmärkningsvärt inslag i de tre förgiftningstillbud med MT-45 var att bilateral påverkan på hörseln ingick som ett påtagligt symptom. Plötslig dövhet är annars ett ovanligt tillstånd som uppskattas drabba 5–20 av 100 000 individer per år. Endast 5 procent av dessa drabbas bilateralt, och i denna grupp är toxisk påverkan den vanligaste orsaken [15]. Såväl kroniskt bruk som akuta överdoseringar av opioider, bland annat heroin, kodein, metadon och oxikodon, har i sällsynta fall rapporterats kunna ge upphov till bilateral hörselnedsättning [16]. Att vi under kort tid har dokumenterat tre fall av hörselpåverkan bland tolv bekräftade förgiftningar med MT-45 får anses anmärkningsvärt och indikerar att substansen kan ha en mera uttalad ototoxicitet än de klassiska opioiderna.

Riskerna med dessa opioider har varit kända sedan tidigt 1980-tal, när analoger till fentanyl gav upphov till en våg av överdosdödsfall i Kalifornien. Detta ledde till myntandet av begreppet »designerdroger«, en tidigt använd synonym till internetdroger [17]. Även riskerna för oförutsedda biverkningar

av dessa droger blev uppenbara vid samma tid. 1982 insjuknade ett antal heroinmissbrukare efter att ha exponerats för nervgiftet MPTP, som bildats som en förorening när en amatörkemist försökte framställa en petidinliknande opioid kallad MPPP. MPTP orsakar irreversibel nekros av substantia nigra, och de svårast drabbade förgiftningsfallen utvecklade slutstadiet av Parkinsons sjukdom inom några dagar [17,18].

MPPP syntetiserades ursprungligen på 1940-talet och var tänkt som ett smärtstillande preparat, men nådde aldrig marknaden. Läkemedelsföretagets syntesbeskrivningar användes dock vid den misslyckade framställningsprocess som 40 år senare resulterade i MPTP. Många av dagens nya psykoaktiva substanser, inklusive MT-45, har en liknande bakgrund som ofullbordade läkemedelskandidater, men de har gått direkt från det tidigaste stadiet av läkemedelsutveckling (»proof of mechanism«) till att säljas som rusmedel. De ofta dyrköpta erfarenheter som lett fram till det omfattande regelverk som styr dagens läkemedelsframställning har därmed kringgått, och oförutsedda biverkningar blir en logisk konsekvens snarare än olycksfall i arbetet.

KONKLUSION

Det ökande utbudet och användningen av nya psykoaktiva substanser eller »internetdroger« är ett högaktuellt sam-

hållsproblem. Det senaste årets utveckling har varit särskilt oroande i detta avseende, i och med introduktionen av flera syntetiska opioider på drogmarknaden. De erfarenheter av MT-45 som presenterats i denna fallserie bekräftar att opioider utgör en substansgrupp med särskilt hög risk för allvarliga förgiftningar och död. Alla som arbetar med att upptäcka och reglera nya droger bör vara medvetna om detta problem och prioritera opioider för skyndsamt narkotikaklassning. Vi vill också varna för att MT-45 kan ha ototoxicitet som en allvarlig biverkan. MT-45 illustrerar därmed huvudfarorna med fenomenet internetdroger, där ett ständigt ökande antal otestade drogs substanser saluförs mer eller mindre öppet, trots uppenbara risker för allvarliga medicinska komplikationer som äventyrar människors liv och hälsa.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- EMCDDA. Europeisk narkotikarapport 2014. Trender och utveckling. Lissabon: Europeiska centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk; 2014. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_SV_TD4T14001SVN.pdf
- Helander A, Beck O, Hägerkvist R, et al. STRIDA i kampen mot (o)-lagliga Internetdroger. *Läkartidningen*. 2011;108:2312-5.
- Helander A, Beck O, Hägerkvist R, et al. Identification of novel psychoactive drug use in Sweden based on laboratory analysis – initial experiences from the STRIDA project. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73:400-6.
- Helander A, Bäckberg M, Hultén P, et al. Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: Results from the Swedish STRIDA project. *Forensic Sci Int*. 2014;243C:23-9.
- Lindeman E, Hultén P, Ström S, et al. Ökat missbruk av Internetdrogen MDPV i Västmanland. Svåra förgiftningsfall har gett sjukvården stora problem. *Läkartidningen*. 2012;109:1954-7.
- Thorlacius K, Bornha C, Personne M. Bromo-dragonfly – livsfarlig missbruksdrog. Kan ge vävnadsnekros, visar det första beskrivna fallet. *Läkartidningen*. 2008;105:1199-200.
- Kronstrand R, Roman M, Dahlgren M, et al. A cluster of deaths involving 5-(2-aminopropyl)indole (5-IT). *J Anal Toxicol*. 2013;37:542-6.
- 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.
- 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.
- Fugelstad A, Ramstedt M. Narkotikarelaterad dödlighet i Stockholms län 1994–2012. Om den aktuella utvecklingen med fokus på 2012. Stockholm: STAD (Stockholm förebygger alkohol- och drogproblem); 2013. Rapport nr 54.
- Natsuka K, Nakamura H, Uno H, et al. Studies on 1-substituted 4-(1,2-diphenylethyl)piperazine derivatives and their analgesic activities. I. *J Med Chem*. 1975;18:1240-4.
- Nakamura H, Shimizu M. Comparative study of 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)-piperazine and its enantiomorphs on analgesic and other pharmacological activities in experimental animals. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1976;221:105-21.
- Fass. Morfin Special. Överdoser. 30 okt 2013 [citerat 19 maj 2014]. <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19880916000169#overdosa>
- Flashback Forum. MT-45 lika potent som morfin ny RC. <https://www.flashback.org/t1908547>
- Sara SA, Teh BM, Friedland P. Bilateral sudden sensorineural hearing loss: review. *J Laryngol Otol*. 2014;128 Suppl 1:S8-15.
- Boyle KL, Rosenbaum CD. Oxymorphone insufflation associated with acute sensorineural hearing loss: case files of the University of Massachusetts medical toxicology fellowship. *J Med Toxicol*. 2013;9:179-83.
- Kirsch MM. Designer drugs. CompCare Publications; 1986.
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, et al. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983;219:979-80.

SUMMARY

During the last years several synthetic opioids have been introduced on Internet sites selling new psychoactive substances (NPS). One of these, called MT-45, a piperazine derivative originally synthesized as a therapeutic drug candidate in the 1970s, has recently been detected in 21 deaths, according to unpublished data from the Swedish National Board of Forensic Medicine. We present clinical data from 12 analytically confirmed hospital cases of MT-45 poisoning. The cases demonstrate that MT-45, like other opioids, can induce potentially life threatening respiratory depression and loss of consciousness in users and that symptoms are usually reversed by standard doses of the opioid receptor antagonist naloxone. Significant auditory symptoms with transient tinnitus and hearing loss occurred in two cases and a pronounced sensorineural hearing loss still present at two weeks follow-up in one case. This indicates that MT-45 may be an ototoxic substance, illustrating the ubiquitous risk of unintended adverse effects NPSs pose to users.