

Säker och känslig analysmetodik viktig vid misstänkta fall av ofrivillig drogning

Avsiktligt intag av psykoaktiva substanser som etanol, narkotika och vissa läkemedel i berusningssyfte är mycket vanligt. Ibland förekommer även misstanke om att personer utsatts för ofrivillig drogning, oftast via spetsade drycker, i syfte att begå brott (sexuella övergrepp eller rån) [1]. Droger som kan användas i sådant syfte är snabbverkande substanser med lugnande, sömngivande eller medvetandesänkande effekter (bensodiazepiner och liknande medel, GHB [gammahydroxybutyrat], ketamin och opioider), eller centralstimulerande medel och »partydroger« som ger avtrubning av omdömet, minskade hämningar och ökad sexlust (amfetaminer och ecstasy [metylendioximetamfetamin, MDMA]) [2]. Bensodiazepinen flunitrazepam, som tidigare såldes under varunamnet Rohypnol, är ett preparat som ofta har pekats ut. Trots att drogpåverkan har bekräftats i de flesta misstänkta fall av ofrivillig drogning är det vanligaste analytiska fyndet en hög etanolhalt, eller ibland vanliga narkotiska preparat (främst cannabis eller amfetamin) som personerna intagit på eget bevåg [3-6]. Ofrivillig drogning har därför ofta betraktats som en myt eller en efterhandskonstruktion - men det finns åtskilliga väldokumenterade fall [1, 7].

Det kan finnas flera orsaker till att droger inte hittas och att prevalensen av ofrivillig drogning därmed underskattas. En är att många patienter kommer under

Anders Helander, adjungerad professor, sjukhuskemist, institutionen för laboriemedicin, Karolinska institutet; Karolinska universitetetslaboratoriet, klinisk farmakologi och klinisk kemi, Stockholm
 ● anders.helander@ki.se

Alexia Rylski, biomedicinsk analytiker, Karolinska universitetetslaboratoriet, klinisk farmakologi, Stockholm

sjukhusvård först i ett sent skede, beroende på att de har vaga minnesbilder av händelsen. Om provtagning för toxikologisk analys inte sker i nära anslutning till förgiftningstillfället kan drogen och dess metaboliter redan ha hunnit elimineras ur kroppen [3, 8].

En annan orsak kan vara att drogtestningen utförs med osäkra och okända metoder (»snabbstickor«), eller enbart fokuserar på de vanligaste missbruksmedlen (cannabis, amfetaminer, kokain, opioider och bensodiazepiner). Om testningen inte sker med känslig och träffsäker analysmetodik som har rättsligt bevisvärde (masspektrometri) och omfattar en bred panel av relevanta droger [9], finns det risk för att förgiftningar med mindre vanliga substanser missas [10]. Under senare år har exempelvis hundratals nya psykoaktiva substanser introducerats på drogmarknaden genom internethandel (»nätdroger«), varav de flesta inte omfattas av rutinmässig drogtestning [11].

FALLBESKRIVNING

En yngre kvinna inkom mitt på dagen med ambulans till en akutmottagning under oklara omständigheter. På mottagningen konstaterades sänkt medvetandegrad (Glasgow coma scale 10; referens: 15 [maxpoäng] = fullt medveten, < 8 = medvetslös), mydriasis (reagerade på ljusstimulering), lätt takykardi, torra slemhinnor, förvirring, tecken på hallucination (såg ut att plocka föremål i luften) samt urinretention (~ 600 ml enligt blåsskanning). Enligt information som en man hade lämnat till ambulanspersonalen hade kvinnan klagat på yrsel och gått och lagt sig och en tid varit okontaktbar. Vid ambulansens ankomst hade hon dock varit vaken men betett sig förvirrat, inte svarat på tilltal och sett ut att hallucinera. Sammantaget överensstämde symtombilden med antikolinergt syndrom varför kvinnan behandlades intravenöst med antidoten fysostigmin, och vaknade då till och betedde sig adekvat. En misstanke om ofrivillig intoxication förelåg och efter kontakt med Giftinformationscentralen påbörjades insamling av urinprov (dygnsurin) för drogtestning.

Dagen efter var hon mentalt återställd men hade fortfarande vidgade pupiller och tyckte att synen var suddig samt kände sig muskelsvag. Det framkom att hon på förmiddagen varit på besök hos en manlig bekant och blivit bjuden på te. Strax efteråt började hon se suddigt och kände sig trött och matt och hade fått hjälp att lägga sig ned. Sedan var hon inte medveten om vad som hänt förrän hon vaknade upp på sjukhuset. Kvinnan var osäker på om hon hade utsatts för ett sexuellt övergrepp, men misstänkte att hon hade blivit förgiftad.

Patienten skrevs ut senare samma dag och genomgick en gynekologisk undersökning och utredning för eventuellt övergrepp, och uppmanades att göra en polisanmälan. Dygnsurinprovet (ca 2 liter) skickades till Karolinska universitetetslaboratoriet, klinisk farmakologi, för drogtestning.

Analysresultat

Urinprovet testades först med immunkemisk drogscreening för amfetaminer, bensodiazepiner, buprenorfin, cannabis, dextropropoxifen, fencyklidin, GHB, kokain, LSD (lysergsyradietylamid), MDMA, metadon, morfin/heroin, oxikodon, metaboliter av »spice« (syn-

HUVUDBUDSKAP

- Ibland föreligger misstanke om att någon har drogats ofrivilligt, oftast via spetsade drycker, i syfte att begå brott.
- En yngre kvinna inkom med ambulans till sjukhus med symtom på antikolinerg syndrom som behandlades med fysostigmin.
- Ett urinprov visade negativt resultat för vanliga narkotiska substanser och alkohol, men en utökad toxikologisk analys påvisade alkaloiden skopolamin som förekommer i Solanaceae-växter och vissa läkemedel.
- Analysresultatet, symtombilden och kvinnans berättelse indikerade att hon hade utsatts för ofrivillig drogning med skopolamin.
- Misstänkta fall av ofrivillig drogning bör testas med säker metodik som omfattar ett brett drogsortiment, annars finns risk att förgiftningar missas.

»Det framkom att hon på förmiddagen varit på besök hos en manlig bekant och blivit bjuden på te.«

tetiska kannabinoider) samt tramadol, men var negativt för samtliga. Provet var även negativt för etanolmetaboliten etylglukuronid, vilket visade att kvinnan inte hade druckit alkohol under det senaste dygnet [12]. Urinen var inte onormalt utspädd (kreatininhalt 5,5 mmol/l; referens: > 2,0 mmol/l) [13].

Eftersom kvinnan hade uppvisat symtom på antikolinergt syndrom som försvann efter behandling med fysostigmin, misstänktes att hon hade utsatts för en tropanalkaloid som atropin (racematet av hyoscyamin) eller skopolamin (hyoscin), vilka förekommer naturligt i Solanaceae-växter som belladonna (*Atropa belladonna*), bolmört (*Hyoscyamus niger*), spikklubb (*Datura sp*) och änglatrumpet (*Brugmansia sp*) [14] samt i vissa läkemedel. Därför utfördes även analys av en rutinpanel av växt- och svampdroger [15] genom vätskekromatografi med högupplösande masspektrometri (LC-HRMS/MS) [16]. Resultatet visade att urinprovet innehöll 56 µg/l skopolamin, och även förekomst av metaboliterna norskopolamin och hydroxiskopolamin indikerades, baserat på identiska MS/MS-spektrum med tidigare publicerade resultat [17]. Däremot hittades inte atropin eller dess metaboliter p-hydroxiatropin och N-metylatropin [18].

DISKUSSION

Analysresultatet tillsammans med symtomen på antikolinergt syndrom som försvann efter behandling med antidoten fysostigmin och kvinnans egen berättelse indikerade att hon hade utsatts för ofrivillig drogning med skopolamin. Skopolaminkoncentrationen i urinprovet överensstämde med de som rapporterats i akuta förgiftningsfall med antikolinergt syndrom efter *Datura*-förgiftning (32–186 ng/ml) [19]. Skopolamin utsöndras snabbt ur kroppen (halveringstid ~1 timme) vilket innebär att koncentrationen sannolikt hade varit högre om ett urinprov hade samlats närmare efter intaget, i stället för dygnsurin [17]. Det snabba förgiftningsförloppet, som misstänktes ha skett i samband med att hon bjöds på te, stämmer också med en rapporterad snabb farmakologisk effekt av skopolamin efter oralt intag (inom ~0,5 timme) [20]. De kliniska effekterna beror på kompetitiv inhibition av muskarinreceptorer för acetylcolin [17]. Eftersom skopolamin har låg biotillgänglighet vid oralt intag och huvudsakligen utsöndras som metaboliter, varav två påvisades men för vilka det saknas referensmaterial, är det inte möjligt att uppskatta vilken dos kvinnan fått i sig [17], men skopolamin är farmakologiskt aktiv redan i låg mg-mängd [1].

Det finns enstaka tidigare rapporter om att skopolamin förekommit i fall av ofrivillig drogning [15, 21]. I de flesta förgiftningsfall som involverat skopolamin har dock olika Solanaceae-växtmaterial intagits av-

siktligt i berusningssyfte för sin hallucinogena effekt [22], och då har både skopolamin och atropin hittats i proven [23], vilket inte var fallet här. I Sverige finns skopolamin för närvarande att tillgå som depotplåster mot åksjuka, som injektionsvätska i kombination med morfin för smärtlindring och som injektionsvätska och suppositorium tillsammans med kodein med samma indikation. Samtliga dessa produkter är receptbelagda. Förgiftning med något kombinationspreparat kan sannolikt uteslutas i detta fall, eftersom urinprovet inte innehöll morfin. Däremot är åksjukplåster (Scopoderm; ett plåster innehåller 1,5 mg skopolamin) en möjlig källa, men skopolamin finns även att köpa på olika internetsidor.

KONKLUSION

Resultaten visar att drogtestning i misstänkta fall av ofrivillig drogning bör utföras med säker och känslig analysmetodik och omfatta ett brett sortiment av relevanta droger, annars finns risk för att förgiftningar med mindre vanliga substanser missas och att prevalensen av problemet underskattas. Det är också viktigt att provtagning (helst både urin och blod) för toxikologisk analys sker snarast möjligt enligt rekommenderade rutiner [7] och att kliniska symtom beaktas. Vid misstanke om förgiftningstillstånd under oklara omständigheter bör Giftinformationscentralen kontaktas för rekommendationer om provtagning och provhantering. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FSSW

SUMMARY

Analytical investigation of a suspected case of drug-facilitated crime

Sometimes it is suspected that people have been involuntary exposed to drugs, usually by spiked drinks. A young woman was transported to an emergency department by ambulance. Her clinical symptoms (decreased consciousness, mydriasis, confusion, hallucinations and urine retention) indicated anticholinergic syndrome that was effectively treated with the antidote physostigmine. A urine sample tested negative for common narcotic drugs and alcohol, but an extended toxicological analysis of the urine revealed the presence of the alkaloid scopolamine. Scopolamine occurs naturally in Solanaceae plants and is used in some medications. The woman reported that the symptoms had appeared soon after she was offered tea by a male acquaintance. The analytical results along with the woman's story indicated that she had been subjected to a drug-facilitated crime. The results further demonstrate that in suspected cases of involuntary drug exposure, testing should cover a wide panel of relevant drugs, otherwise poisoning may be missed.

REFERENSER

- Anderson LJ, Flynn A, Pilgrim JL. A global epidemiological perspective on the toxicology of drug-facilitated sexual assault: a systematic review. *J Forensic Leg Med.* 2017;47:46-54.
- Grela A, Gautam L, Cole MD. A multifactorial critical appraisal of substances found in drug facilitated sexual assault cases. *Forensic Sci Int.* 2018;292:50-60.
- Bertol E, Di Milia MG, Fioravanti A, et al. Proactive drugs in DFSA cases: Toxicological findings in an eight-years study. *Forensic Sci Int.* 2018;291:207-15.
- Fiorentin TR, Logan BK. Toxicological findings in 1000 cases of suspected drug facilitated sexual assault in the United States. *J Forensic Leg Med.* 2019;61:56-64.
- Jones AW, Holmgren A, Ahlner J. Toxicological analysis of blood and urine samples from female victims of alleged sexual assault. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50(7):555-61.
- Hagemann CT, Helland A, Spigset O, et al. Ethanol and drug findings in women consulting a Sexual Assault Center - associations with clinical characteristics and suspicions of drug-facilitated sexual assault. *J Forensic Leg Med.* 2013;20(6):777-84.
- Knudsen K. Spetsade drinkar och droger vid våldtäkt mer myt än verklighet. *Läkartidningen.* 2007;104:2603-5.
- Hurley M, Parker H, Wells DL. The epidemiology of drug facilitated sexual assault. *J Clin Forensic Med.* 2006;13(4):181-5.
- Remane D, Wetzell D, Peters FT. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) procedure for screening of urine specimens for 100 analytes relevant in drug-facilitated crime (DFC). *Anal Bioanal Chem.* 2014;406(18):4411-24.
- Helander A, Al-Saffar Y, Heidenfors C, et al. »Som man frågar får man svar«. Nya droger kräver nya testningsrutiner. *Läkartidningen.* 2013;110:256-7.
- Helander A, Beck O, Bäckberg M, Tillflödet av livsfarliga nätdroger fortsätter. *Läkartidningen.* 2016;113:D93H.
- Helander A, Beck O. Ethyl sulfate: a metabolite of ethanol in humans and a potential biomarker of acute alcohol intake. *J Anal Toxicol.* 2005;29(5):270-4.
- Helander A, Ohlson M, Beck O, et al. Kreatininkoncentrationen i urin bör mätas vid drogtestning. Riktlinjer för beslutsgräns och tolkning behövs - inte minst för rättssäkerheten. *Läkartidningen.* 2011;108:1311-4.
- Jakabová S, Vincze L, Farkas A, et al. Determination of tropane alkaloids atropine and scopolamine by liquid chromatography-mass spectrometry in plant organs of *Datura* species. *J Chromatogr A.* 2012;1232:295-301.
- Björnstad K, Hultén P, Beck O, et al. Bioanalytical and clinical evaluation of 103 suspected cases of intoxications with psychoactive plant materials. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47(6):566-72.
- Stephanson NN, Signell P, Helander A, et al. Use of LC-HRMS in full scan-XIC mode for multi-analyte urine drug testing - a step towards a »black-box« solution? *J Mass Spectrom.* 2017;52(8):497-506.
- Renner UD, Oertel R, Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. *Ther Drug Monit.* 2005;27(5):655-65.
- Chen H, Chen Y, Du P, et al. Sensitive and specific liquid chromatographic-tandem mass spectrometric assay for atropine and its eleven metabolites in rat urine. *J Pharm Biomed Anal.* 2006;40(1):142-50.
- Papoutsis I, Nikolaou P, Athanaselis S, et al. Mass intoxication with *Datura innoxia* - case series and confirmation by analytical toxicology. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48(2):143-5.
- Ebert U, Oertel R, Kirch W. Influence of grapefruit juice on scopolamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy male and female subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38(11):523-31.
- Fernández-López L, Falcón Romero M, Prieto-Bonete G, et al. Improving detection window of scopolamine. *Forensic Sci Int.* 2018;287:e10.
- Forrester MB. Jimsonweed (*Datura stramonium*) exposures in Texas, 1998-2004. *J Toxicol Environ Health A.* 2006;69(19):1757-62.
- Steenkamp PA, Harding NM, van Heerden FR, et al. Fatal *Datura* poisoning: identification of atropine and scopolamine by high performance liquid chromatography/photodiode array/mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 2004;145(1):31-9.