

- metabolite cyclo(His-Pro) and its analogs on feeding. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 38: 359-64.
8. Glowa JR, Barrett JE, Russell J, Gold PW. Effects of corticotropin releasing hormone on appetitive behaviors. *Peptides* 1992; 13: 609-21.
  9. Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. *Peptides* 1989; 10: 89-93.
  10. Björkstrand E, Uvnäs-Moberg K. Central oxytocin increases food intake and daily weight gain in rats. *Physiol Behav* 1996; 59: 947-52.
  11. Rose C, Vargas F, Facchinetti P, Bourgeat P, Bambal RB, Bishop PB et al. Characterization and inhibition of a cholecystokinin-inactivating serine peptidase. *Nature* 1996; 380: 403-9.
  12. Okada S, Lin L, York DA, Bray GA. Chronic effects of intracerebral ventricular enterostatin in Osborne-Mendel rats fed a high-fat diet. *Physiol Behav* 1993; 54: 325-9.
  13. Sörhede M, Mei J, Erlanson-Albertsson C. Enterostatin: a gut-brain peptide regulating fat intake in rat. *J Physiol Paris* 1993; 87:273-5.
  14. Mei J, Erlanson-Albertsson C. Effect of enterostatin given intravenously and intracerebroventricularly on high-fat feeding in rats. *Regul Pept* 1992; 41: 209-18.
  15. Meister B, Arvidsson U. Hormonet leptin minskar kroppsvikten. Muterad gen gör mus fet. *Läkartidningen* 1996; 93: 247-51.
  16. He Y, Chen H, Quon MJ, Reitman M. The mouse obese gene. Genomic organization, promoter activity, and activation by CCAAT/enhancer-binding protein alpha. *J Biol Chem* 1995; 270: 2887-91.
  17. MacDougald OA, Hwang CS, Fan H, Lane MD. Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Nat Acad Sci* 1995; 92: 9034-7.
  18. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Le-turque A, Girard J, Staels B et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377: 527-9.
  19. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
  20. Bray GA. Food intake, sympathetic activity, and adrenal steroids. *Brain Res Bull* 1993; 32: 537-41.
  21. Strömbom U, Krotkiewski M, Blennow K, Månsson JE, Ekman R, Björntorp P. The concentrations of monoamine metabolites and neuropeptides in the cerebrospinal fluid of obese women with different body fat distribution. *Int J Obes* 1996; 28: 361-8.
  22. Uvnäs-Moberg K, Alster P, Petersson M. Dissociation of oxytocin effects on body weight in two variants of female Sprague-Dawley rats. *Integr Physiol Behav Sci* 1996; 31: 44-55.
  23. Björkstrand E, Eriksson M, Uvnäs-Moberg K. Evidence of a peripheral and a central effect of oxytocin on pancreatic hormone release in rats. *Neuroendocrinology* 1996; 63: 377-83.
  24. Björkstrand E, Ahlenius S, Smedh U, Uvnäs-Moberg K. The oxytocin receptor antagonist 1-deamino-2-D-Tyr-(OEt)-4-Thr-8-Orn-oxytocin inhibits effects of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist 8-OH-DPAT on plasma levels of insulin, cholecystokinin and somatostatin. *Regul Pept* 1996; 63: 47-52.
  25. Stock S, Granström L, Backman L, Matthiesen AS, Uvnäs-Moberg K. Elevated plasma levels of oxytocin in obese subjects before and after gastric banding. *Int J Obes* 1989; 13: 213-22.

## Fallbeskrivning

# DÖDSFALL GENOM AKUT FLUOXETINFÖRGIFTNING

**Ett fall av dödlig förgiftning med fluoxetin beskrivs, där den rättsmedicinska utredningen och polisens undersökningar indikerar självmord genom överdos.**

**Fallet har särskilt intresse mot bakgrund av att dödsfallet skedde innan fluoxetin fanns registrerat i Sverige och patienten inte heller fått medlet förskrivet på licens av någon läkare. Det tjänar också som exempel på att även den nya generationen antidepressiva av så kallad SSRI-typ kan användas i suicidsyfte.**

Intoxikationer med läkemedel och andra droger utgör omkring 24 procent av det totala antalet säkra suicid i Sverige [1]. Endast hängning är vanligare suicidmetod och svarar för 29 procent. Möjligen är dödsfall genom intoxikation något underskattade, eftersom inte alla dödsfall blir polisanmälda och föremål för rättskemisk undersökning.

### Intoxikation med antidepressiva

Bland de medel som används vid intoxikationer märks framför allt analgetika och sömnmedel av olika slag. Självmord där intoxikation med antidepressiva använts som metod utgör blott 5 procent av totala antalet säkra och osäkra suicid [2, 3]. De tricykliska antidepressiva läkemedlen har ju annars fått rykte om sig att vara farliga i höga doser, och deras kardiotoxiska effekter är välkända.

Den nya generationen antidepressiva omfattar dels så kallade SSRI-preparat (selektiva serotoninåterupptagshämmare), dels några läkemedel med effekter som signifikant skiljer sig från tricykliska. Vid marknadsföringen av SSRI-preparaten har framför allt betonats deras lägre toxicitet visavi tricykliska, medan jämförande undersökningar avseende terapeutisk effektivitet givit varierande resultat [4-7].

### Fluoxetin

Fluoxetin, som i USA marknadsförts under namnet Prozac, togs i bruk i Dan-

mark redan 1988 [8]. Substansen röntestor uppmärksamhet i media, där särskilt dess eventuella stämningshöjande effekt på normala personer diskuterades. Läkemedelsverket konstaterade dock vid sin genomgång av antidepressiva läkemedel att fluoxetin inte märkligt avvek i effekt eller biverkningsprofil från övriga SSRI-preparat.

Vid den allmänna registreringen i september 1995 framhöll man att fluoxetin skilde sig från övriga, liknande preparat genom sin långa halveringstid. Denna egenskap betraktades som en nackdel ur terapeutisk synvinkel, eftersom det medför en fördröjning vid byte till annat medel på grund av interaktionsrisker [9].

### FALLBESKRIVNING

Den avlidna patienten var en 54-årig kvinna med neurotiska besvär sedan 20-årsåldern. Hon anträffades i sin säng av en granne, som kom in för att hälsa på. Kvinnan var då fortfarande vid liv men var kraftigt påverkad och ville att grannen skulle gå därifrån. Hon hade kräkts och blev småningom medvetslös. När ambulans anlände hade kvinnan avlidit.

På köksbordet låg ett avskedsbrev och på diskbänken tre tomma medicinburkar samt tre hela kartor Aurorix. Etiketterna på medicinburkarna var bortrivna, men burkarna kunde på ett apotek identifieras som Dolonex och Aurorix. I slasken fanns uppkastningar, som innehöll tabletter. På köksbordet låg också en uppslagen veckotidning med en artikel om »lyckopiller».

Vid den rättsmedicinska undersökningen anträffades en riklig mängd ta-

### Författare

HENRIK DRUID

rättsläkare, avdelningen för rättsmedicin, Hälsouniversitetet, Linköping

PER HOLMGREN

kemist, rättskemiska avdelningen, Rättsmedicinalverket, Linköping.

blettrester i magsäcken. Ventrikelslemhinnan var också rodnad. Förutom ett måttligt lungödem och akut stas i de inre organen förelåg inga avvikande obduktionsfynd. Mikroskopisk undersökning av preparat från hjärtat, lungorna, levern och njurarna visade normal bild. Några stickmärken i huden fanns ej.

Vid rättskemisk analys av perifert blod anträffades fluoxetin i en koncentration av 10 µg/g blod. I glaskroppsvätska var koncentrationen 1,3 µg/g. Substansen kunde också kvalitativt påvisas i magsäcksinnehåll (i mycket hög koncentration) och i urinen. Huvudmetaboliten norfluoxetin fanns blott i spår-mängd i blod, glaskroppsvätska och i urinen. Den rättskemiska screeningundersökningen (gaskromatografi med kväve-fosfordetektor) var i övrigt negativ. Med denna metod fångar man cirka 200 av de vanligast förekommande toxiska läkemedelssubstanserna. Identiteten kunde också verifieras med masspektrometri. Alkohol fanns ej i perifert blod, urin eller glaskroppsvätska.

### Toxicitet

I litteraturen finns blott ett fåtal dödsfall beskrivna där fluoxetin varit inblandat [10-13]. Det fall som beskrivs här är det första som inträffat i Sverige. Det är också ett av de få fall där fluoxetin är den enda anträffade substansen. Blodkoncentrationen är den högsta som rapporterats i litteraturen.

Vid bedömning av om en given postmortal blodkoncentration av ett läkemedel uppstått genom akut överdos eller genom en kronisk hög dosering kan en jämförelse mellan moderssubstans och metabolit (P:M) vara av värde [14]. En hög P:M-kvot eller avsaknad av detekterbar metabolit talar starkt för en akut överdos. Interaktioner mellan läkemedel och variation i metabolisk kapacitet (poor metabolizer) [15, 16] med ackumulation av moderssubstansen vid kroniskt intag kan dock vara missledande.

Omständigheterna i fallet är emellertid entydiga. Såväl undersökningsfynd som fynden på platsen (inklusive avskedsbrev) och hennes tidigare sjukhistoria talar starkt för en avsiktlig, akut överdos. Det rättskemiska analysresultatet utgjorde däremot en överraskning, eftersom det intill kroppen fanns två tomma medicinburkar med botrivna etiketter som dock identifierades som Doloxene och Aurorix. De i dessa läkemedel ingående substanserna dextropropoxifen och moklobemid fanns ej i hennes blod.

### Varifrån?

Trots omfattande efterforskningar kunde det inte fastställas hur hon skaffat preparatet. Utredningen gav inget stöd för att hon själv fått tag i det utom-

lands. Det har också kunnat uteslutas att hon fått medlet utskrivet på licens. Det troligaste är därför att hon fått eller köpt medlet av någon annan patient, som fått det på licens, eller av någon som skaffat det utomlands.

### SLUTSATSER

Fluoxetin och andra SSRI-preparat är inte ofarliga, även om rapporter om förgiftningstillbud vittnar om att toxiciteten är låg [17]. Fallet illustrerar vidare det bland rättslärare och rättskemister välkända faktum att patienter ofta inte äter de mediciner de är ordinerade och inte sällan intar mediciner de inte fått förskrivna. På samma sätt som vissa bensodiazepiner och analgetika cirkulerar i missbrukarkretsar kan man kanske misstänka att preparat som, i likhet med fluoxetin, röner stor uppmärksamhet också kan uppträda utanför den legala distributionskedjan.

### Referenser

1. Dödsorsaker 1993. Statistiska Centralbyrån. Byrån för dödsorsaksstatistik. Stockholm 1995.
2. Kelleher MJ, Daly M, Kelleher MJA. The influence of antidepressants in overdose on the increased suicide rate in Ireland between 1971 and 1988. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 625-8.
3. Isacsson G, Holmgren P, Wasserman D, Bergman U. Use of antidepressants among people committing suicide in Sweden. *BMJ* 1994; 308: 506-9.
4. Isacsson G. Depression, antidepressants and suicide: a study of the role of antidepressants in the prevention of suicide [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institutet, 1994.
5. Gram LF. Fluoxetine. *N Engl J Med* 1994; 331: 1354-61.
6. Gram LF, Isacsson G, Bergman U. Moclobemide (letter). *Lancet* 94; 343: 679-80.
7. Gram L. Inadequate dosing and pharmacokinetic variability as confounding factors in assessment of efficacy of antidepressants. *Clinical Neuropharmacology* 1990; 13 (suppl 1): S35-S44.
8. Geisler A, Arup P. Fluoxetine. *Ugeskr Laeger* 1993; 155(8): 572-5.
9. Information från Läkemedelsverket 1995; 6(5): 397-401.
10. Cooper GL. The safety of fluoxetine – an update. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 59-67.
11. Rohrig TP, Prouty RW. Fluoxetine overdose: a case report. *J Anal Toxicol* 1989; 13: 305-7.
12. Kincaid RL, McMullin MM, Crookham SB, Rieders F. Report of a fluoxetine fatality. *J Anal Toxicol* 1990; 14: 327-9.
13. Frankenfield DL, Baker SP, Lange WR, Caplan YC, Smialek JE. Fluoxetine and violent death in Maryland. *Forensic Science International* 1994; 64: 107-17.
14. Apple FS. Postmortem tricyclic antidepressant concentrations: assessing cause of death using parent drug to metabolite ratio. *J Anal Toxicol* 1989; 13: 197-8.
15. Dahl ML, Bertilsson L. Genetically variable metabolism of antidepressants and neuroleptic drugs. *Pharmacogenetics* 1993; 3: 61-70.

16. Brosten K, Gram LF. Clinical significance of the sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 6: 537-49.
17. Borys DJ, Setzer SC, Ling LJ, Reisdorf JJ, Day LC, Krenzlok EP. Acute fluoxetine overdose: a report of 234 cases. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 115-20.