

Dato 08-04-2020

Håndtering af COVID-19: behandlingen af benzodiazepin- forgiftning og abstinens

Sundhedsstyrelsen har på baggrund af udviklingen af COVID-19 epidemien en formodning om, at stofscenen i Danmark vil ændres i den kommende tid som følge af lukningen af grænserne.

Antallet af personer, der henvender sig med behov for behandling i forbindelse med, at de har indtaget andet stof end de almindeligvis anvender, kan ses stige, ligesom antallet af henvendelser grundet abstinens kan stige.

Dette notat vil omhandle håndteringen af forgiftninger og abstinenser i forhold til benzodiazepiner og andre lægemidler med lignende virkning under COVID-19 epidemien.

Baggrund

Grænserne er blevet lukket, og det vil derfor være sandsynligt, at der vil ske en reduktion i mængden af de illegale stoffer, som almindeligvis finder vej til det illegale stofmarked i Danmark.

Skønnet ud fra mørketallet af højrisiko stofbrugere i Danmark, og med viden omkring antallet af personer der er indskrevet i et rusmiddelbehandlingstilbud¹, vurderes det, at der alene på baggrund af det ændrede stofmarked, de ændrede priser og den faldende kvalitet og mængde af stof, kan blive behov for, at sundhedspersonale orienteres omkring håndteringen af akutte abstinenser for sedativa, herunder benzodiazepiner, der ikke sjældent ses benytte i forbindelse med forbrug af andre illegalt erhvervede stoffer.

Med viden om, at priserne på stof og kvaliteten af stof vil ændres, som funktion af mindre udbud under samme efterspørgsel, har Sundhedsstyrelsen en formodning om, at flere mennesker vil opleve abstinens på baggrund af en tilvænnning til stoffer, herunder af stoffer med samme sedative effekt, som anxiolytika og sedativa/hypnotika, der ofte ses i kombination med forbrug af andre stoffer, som opioider eller centralstimulerende.

Grundet COVID-19 epidemien vil det være sandsynligt, at højrisiko stofbrugere med forbrug af benzodiazepiner eller andre sedativa lader sig indlægge, med abstinenser eller forgiftninger af stoffet.

Det er derfor vigtigt, at kunne imødekomme både forgiftninger til og abstinenser for benzodiazepiner, om disse patienter måtte frembyde.

1. Benzodiazepiner og andre lægemidler med lignende virkning.

Til gruppen af lægemidler med sedativ effekt hører barbiturater, benzodiazepiner og de benzodiazepinlignende lægemidler: imidazopyrine, cyclopyrrolonerne, og pyrazolopyrimidinerne^{2,3}. Fælles for gruppen af lægemidler er, at de alle har sedative egenskaber. Dog er visse af præparaterne ikke kemisk beslægtede med hinanden

De første barbiturater blev syntetiseret i 1903. Lægemidlerne blev hurtigt populære, grundet den gode indvirkning på søvn og den angstdæmpende effekt. I 1912 blev phenobarbital fremstillet. Præparatet blev hurtigt populært, foruden at være angstdæmpende viste den sig med god effekt på søvnen. Desuden fungerede det nye lægemiddel også antikonvulsivt².

Benzodiazepiner er lægemidler, der siden 1957 er blevet brugt i behandlingen af angst og imod søvnbesvær². Benzodiazepinerne fandtes at være mere sikre at anvende, hvorfor brugen af lægemidlet hurtigt blev mere udbredt end brugen af barbituraterne.

De benzodiazepinlignende præparater imidazopyrine, cyclopyrrolonerne, og pyrazolopyrimidinerne er alle nyere, og adskiller sig fra både barbituraterne og benzodiazepinerne ved at binde anderledes til samme GABA-receptorkompleks, som barbituraterne og benzodiazepinerne binder til.

Toksiciteten af de benzodiazepinlignende lægemidler er lavere og den muskelrelaxerende effekt af præparaterne synes at være mindre, end den er for både barbituraterne og benzodiazepinerne.

1.1 Farmakologiske egenskaber for benzodiazepiner andre lægemidler med lignende virkning

Både barbiturater, benzodiazepiner og de benzodiazepinlignende præparater imidazopyrine, cyclopyrrolonerne, og pyrazolopyrimidinerne binder til GABA receptorkomplekset. Barbituraterne binder til en anden enhed af receptoren end benzodiazepinerne, og de benzodiazepinlignende præparater binder til en tredje enhed. Hvor denne binding til receptorkomplekset sker, er afgørende for, hvilken virkning lægemidlerne har på receptoren.

GABA-receptoren er en receptor i centralnervesystemet, med affinitet for Gamma-aminobutyrat (GABA). GABA er en hæmmende neurotransmitter i centralnervesystemet (CNS), hvis receptorer er vidt distribueret i hjernen. GABA virker hæmmende på det eksitoriske respons.

Lægemidler med agonistisk effekt på GABA-receptorerne, som benzodiazepiner og barbiturater, vil have den samme effekt på receptorkomplekset som neurotransmitteren GABA. Binding til receptorerne vil derfor igennem et cellulært respons på kloridkanalerne, virke sederende, muskel relaxerende, nedsættende på krampetærsklen og ved at skabe nedsat uro hos personen der indtager lægemidlet.

Bindingen af de benzodiazepinlignende lægemidler imidazopyrine, cyclopyrrolonerne, og pyrazolopyrimidinerne til omega-delen af receptoren vil have mindre effekt, end den for bindingen af barbiturater og benzodiazepiner.

En eksessiv åbning af kloridkanalerne kan føre til den toksiske effekt af lægemidlerne, idet kloridkanalerne vil forblive åbne, hvilket kan føre til respirationsdepression, koma og død.

Barbituraterne adskiller sig fra benzodiazepinerne ved, at barbituraterne ved høje doser vil føre til en øget aktivitet af GABA på receptoren og kunne medføre respirationsdepression, mens benzodiazepinerne ikke vil have samme grad af effekt på receptoren eller de deraf afledte cellulære respons.

Dette gør ultimativt, at benzodiazepinerne er langt mere sikre at bruge til behandlingen, trods lægemidlets store afhængighedspotentiale.

Som tilvænningen til benzodiazepinen og de lignende lægemidler sker, nedreguleres det hæmmende GABA system. Så længe der fortsat indtages benzodiazepiner vil der være en balance i systemet men så snart indtaget stopper, vil der mangle denne hæmning af det eksitatoriske respons. Det er denne mangel på hæmning, der kommer til udtryk som at de kropslige symptomer på abstinens der knytter sig en tilvænnning af benzodiazepiner^{4,5} (jf. afsnit 4 side 6).

	Ækvipotente doser (mg)*	P-halveringstid i timer**	Indsættende virkning***	Varighed af klinisk virkning i timer****
Benzodiazepiner				
Alprazolam	0.5	6-12	Hurtig	3-5
Bromazepam	4	8-20	Hurtig	-
Chlordiazepoxid	25	10-72 (36-200)	Mellem	-
Clobazam	15	12-60	Mellem	-
Clonazepam	0.5-1	18-50	Mellem	10-12
Diazepam	10	20-100 (36-200)	Hurtig	4-6
Flunitrazepam	1	18-26 (36-200)	Hurtig	6-8
Lorazepam	1	10-20	Hurtig	4-6
Lormetazepam	1-2	10-12	Hurtig	-
Nitrazepam	10	15-38	Hurtig	-
Oxazepam	20-30	4-15	Langsom	-
Triazolam	0.5	2-6	Hurtig	0.5-1
Benzodiazepinvirkende hypnotika				
Zolpiden	20	2	Hurtig	3-5
Zopiclon	15	5	Hurtig	-
Zaleplon	20	1	Hurtig	0.5-4
Barbiturater				
Phenobarbital	50	72-120	Langsom	8-12

* De angivne ækvipotente doser skal tages med forbehold.

** Aktive metabolitters halveringstider er sat i parentes

*** Indsættende virkning: hurtig 15-30 minutter., mellem 30-60 minutter, langsom 60-120 minutter.

****varigheden af virkningen af lægemidlet afhænger ikke alene af halveringstiden, men også af hvor hurtigt et skift der i forhold til lægemidlets fordeling i væven (herunder hjene og andre væv).

Flumazenil virker modsat benzodiazepinerne og de benzodiazepinlignende lægemidler på kloridkanalerne koblet til GABA receptorerne. Hermed er lægemidlet en direkte antagonist.

Denne egenskab udnyttes ved forgiftninger med benzodiazepiner, barbiturater og med benzodiazepinlignende lægemidler (jf. afsnit 3.1 side 5).

2. Anvendelsen af barbiturater, benzodiazepiner og benzodiazepinlignende lægemidler i klinikken

Barbiturater anvendes til behandling af epilepsi, som antiepileptikum, samt til behandlingen af tonisk kloniske kramper. Derudover anvendes barbituratet thiopental til anæstesi under kortere indgreb.

Benzodiazepiner benyttes til kortvarig behandling af angst, uro og insomni. Dertil kommer, at benzodiazepinerne ofte benyttes som supplement til behandlingen for depression, med antidepressiva, når den iværksatte behandling ikke tåles, eller har utilstrækkelig effekt. Ligesom det benyttes til behandlingen eller som supplement til behandlingen for skizofreni, som symptomlindrende, ved angst, uro, ataksi, eller ekstrapyramidale symptomer m.v, til andre psykotiske tilstande eller i akutsituationer under akut stress og traume.

I somatikken benyttes benzodiazepinerne til behandlingen af akutte kramper, ved indtag af gifte eller grundet høj feber, til epilepsi og status epileptikus, ved muskalspasmer eksempelvis i forbindelse med spasticitet, og som muskelrelaxerende under mindre indgreb som bronkoskopier, gastrokopier m.v

Benzodiazepinet chlordiazepoxid anvendes desuden i forbindelse med behandlingen af alkoholastinenser i fasen hvor der er behov for hjælp til afrusning. Dette lægemiddel anvendes, da dets halveringstid er lang, og dets afhængighedspotentiale er mindre end for de øvrige benzodiazepiner.

I behandlingen for alkoholdabstinenser er benzodiazepiner førstevalgspræparat, og indledes for at undgå komplikationer til afrusningen og alkoholabstinenserne, som delirium tremens og kramper, der kan forekomme, når alkohols dæmpende effekt på hjernen ophører. Som alkohols effekt forsvinder, vil den manglende hæmning af de eksitatoriske systemer i hjernen føre til det symptombillede man ser ved alkohol abstinens, og som spænder fra uro, tremor, søvnløshed, sveden, takykardi mv. til en kompliceret tilstand bestående af delirium tremens, kramper, hypertension og hypertermi. Krampetærsklen der før blev hæmmet af alkohol er i alkohols fravær nedsat.

2.1 Forbruget af benzodiazepiner og andre lægemidler med lignende virkning i kombination med andre illegale stoffer eller lægemidler

Forbruget af benzodiazepiner og andre lægemidler med lignende virkning, ses ofte i kombination med forbrug af andre stoffer eller med andre lægemidler, herunder lægemidlerne der bruges til substitution for opioidafhængighed⁴.

Benzodiazepin og andre lægemidler med lignende virkning bruges ofte til, at øge effekten af

de stoffer der indtages, eller til at afhjælpe de uønskede sideeffekter til indtag af stoffer, eksempelvis i forbindelse med abstinenssymptomer m.v.^{2,4,5}

Hverken barbiturater, benzodiazepiner eller de benzodiazepinlignende lægemidler har en smertestillende eller refleksdæmpende effekt. Foruden en meget beskedent euforisk effekt, vil rusvirkningen alene bestå af en følelse af ro, afslappethed, mindre anspændthed, rastløshed og stress. Der sker ved indtagelse af lægemidlerne alene en undertrykkelse af ydre stimuli som funktion af den påvirkning lægemidlerne har på GABA receptoren og den deraf afledte hæmning af det eksitatoriske respons².

3. Forgiftninger og overdoseringer med benzodiazepiner og andre lægemidler med lignende virkning

Forgiftninger med benzodiazepiner og lægemidler med lignende virkning, vil klinisk være meget lig en forgiftning med alkohol.

En overdosering eller en forgiftning med benzodiazepiner vil afspejle den eksitatoriske hæmning forårsaget ved benzodiazepinets binding til GABA receptorerne og den deraf afledte effekt på hos patienten. Symptombilledet vil derfor være præget af nedsat bevidsthed, hypotension og respirationsdepression.

Ved indtag af større doser benzodiazepiner vil respirationsdepressionen kunne føre til respirationsstop, især hvis benzodiazepinet er indtaget i kombination med andet stof eller med alkohol.

Er der alene indtaget benzodiazepiner, vil mortaliteten til denne type forgiftning være lav. Dog vil der ved administration intravenøst kunne ses respirationsstop.

Ved forgiftninger med barbiturater, kan ses komplikationer i form af respirationsdepression, koma og død.

3.1 Behandling af forgiftninger og overdoser med benzodiazepiner og andre lægemidler med lignende virkning

Behandlingen af benzodiazepinforgiftning og overdosis er akut og skal altid ske i regi af intensivt behandlingsafsnit eller medicinsk behandlingsafsnit på et regionalt sygehus.

Vurderes en patient eller borger at være overdoseret eller forgiftet med benzodiazepin eller et andet benzodiazepinlignende lægemiddel, skal straks rekvireres ambulance og der skal ske behandling under indlæggelse.

Intoksikation og overdosering af benzodiazepiner eller lignende lægemidler, skal altid behandles hvor der er mulighed for tilkald af specialiseret lægefagligt personale samt mulighed for indlæggelse i intensivt regi.

Behandlingen med lægemidlet flumnazenil er en specialistopgave, der kræver indgående kendskab til lægemidlets farmakologi, halveringstid, interaktioner med andre lægemidler og eventuelt afledte komplikationer til behandlingen

Behandlingen af den akutte intoksikation bør ske i henhold til gældende instruks på den behandlende enhed, idet behandlingen med flumazenil er en specialistopgave der kræver indgående kendskab til både lægemidlets halveringstid, dets interaktioner med andre lægemidler, ligesom behandlingen bør ske under et beredskab der skal kunne varetage de eventuelt udløste komplikationer til administrationen af flumazenil - herunder alvorlige kramper.

Indtag af benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende lægemidler sker ofte i kombination med indtag af andre stoffer. En intoksikation med benzodiazepiner kan være kompliceret af en samtidig intoksikation af andet stof, herunder opioider eller alkohol. Begge rusmidler har en additiv effekt til benzodiazepins sederende virkning.

4. Abstinenser som følge af brug af benzodiazepiner og andre lægemidler med lignende virkning

Abstinenserne der knytter sig tilvænning og afhængighed af benzodiazepiner ligner meget de abstinenser der frembydes ved alkoholafhængighed. Dette skyldes, at begge rusmidler virker hæmmende på det eksitoriske respons, og øger effekten af GABA på GABA-receptorerne².

Ved pludseligt ophør med indtag af benzodiazepiner med en kort halveringstid frembydes abstinenssymptomerne efter 12- 24 timer efter seneste indtag⁵. Abstinenserne når et maksimum efter 1-3 dage.

Ved indtag af benzodiazepiner med længere halveringstid, vil abstinenserne nå et maksimum efter 4-7 dage⁵.

Tal altid med patienten om, hvilket præparat der indtages, hvor længe indtage af præparatet har stået på, hvornår den seneste dosis er indtaget, og om hvor stor en døgn dosis der er tale om.

Viden herom kan være nyttig under behandlingen af abstinenserne

Intensitet og sværhedsgrad af abstinenserne vil afhænge af, hvilket benzodiazepin der er indtaget og sket tilvænning i forhold til. Således vil abstinenserne afhænge af lægemidlets farmakokinetik både i forhold til halveringstid og metabolisering.

Dertil kommer, at halveringstiden kan ses forlænget, ved samtidig leversyg eller ved fremskreden alder.

Milde abstinenser	Moderate abstinenser	Svære abstinenser
Angst Insomni Svimmelhed Perceptionsforstyrrelser Hovedpine Manglende appetit Irritabilitet Agitation	Panik Nedsat koncentrationsevne Tremor Svede ture Palpitationer Perceptionsforstyrrelser Muskelfascikulationer Muskelsmerter Mave-tarm forstyrrelser Insomni depression	Hypertermi Muskelfascikulationer Kramper Delirium Psykoser

Abstinens tilstanden kan inddeles i 3 sværhedsgrader.

4.1 Behandling af abstinenser som følge af brug af benzodiazepiner og andre lægemidler med lignende virkning

Behandling for benzodiazepinabstinens skal sikre, at der ikke indtræder forværring af tilstanden. En forværring med komplikationer i form af krampe og delirium kan være alvorlig, og udsætte patienten for fare.

Det er vigtigt, at en patient med abstinenser indlægges, til observation og vurdering i forhold til, om tilstanden udvikler sig.

Til brug for denne vurdering kan med fordel benyttes samme abstinensscorerskema som anvendes til vurderingen af alkoholabstinens (bilag 1).

Til behandlingen bør benyttes afdelingens lokale instruks.

Når den akutte abstinens er behandlet, bør lægges en plan for det videre udtrappingsforløb. Dette forløb kan med fordel overgå til rusmiddelcenter, eller egen læge, såfremt der laves en aftale herom, der accepteres og overleveres fyldestgørende imellem de behandlende læger.

Oftentimes vil det være muligt, at omlægge patientens illegale forbrug af benzodiazepiner, til en langsom udtræning af en langsomt udskillelig agonist, som clonazepam eller chlordiazepoxid se afsnit 4.3, side 7.

4.2 Behandlingen efter indlæggelsen og den akutte behandling for benzodiazepinabstinenser

En patient der har været indlagt under et billede af benzodiazepinabstinens vil ikke kunne udskrives uden en opfølgende behandling.

På samme måde vurderes det ikke forsvarligt, at der udfærdiges en udtrappingsplan, under indlæggelsen, uden opfølgning ved læge, ligesom patienten af flere grunde ikke bør medgives medicinen til længere tids selvadministration.

For at behandlingen kan ske på forsvarlig vis, skal derfor inden udskrivelse sikres, at patientens behandling kan videreføres til enten rusmiddelcenter eller at udtrappingsplanen overtages af egen læge.

I tilfælde hvor der ordineres flere afhængighedsskabende lægemidler til patienten, vil det være mest hensigtsmæssigt, at samle behandlingen hos én læge⁷. Er patienten samtidig indskrevet i substitutionsbehandling, bør behandlingen i videst mulige omfang samlet varetages af den læge, der er ansat til at varetage behandlingen med substitutionsmedicin⁷.

Patienten skal før udskrivelse informeres om symptomer på abstinens, og overdosering og hvilke forholdsregler patienten skal tage hvis der opstår symptomer på dette. Endvidere skal patienten informeres om at behandlingen ikke er forenelig med bilkørsel og maskinbetjening.

4.3 Omlægning af benzodiazepin til clonazepam (Rivotril ®), eller chlordiazepoxid (Klopoxid, Risolid)

Første led i omlægningen af behandlingen er, at benzodiazepin seponeres. Startdosis af fast Clonazepam/Chlordiazepoxid rdineres fordelt på 3-4 doser dagligt. Begyndelsesdosis skal være den omregnede dosis Clonazepam/Chlordiazepoxid, der er ækvipotent med den observerede døgndosis i de indlæggelsesdøgn patienten har tilbragt på hospitalet.

Dog bør døgndosis ikke overstige 12 mg. Clonazepam eller 150-200 mg Chlordiazepoxid. Efter 1 uges behandling på begyndelsesdosis, nedtrappes langsomt over 3 uger til halv dosis Clonazepam/Chlordiazepoxid (halvdelen af dosis dag 1), og langsommere herefter skal ske en udtrapping over 10 uger af den resterende dosis til 0,0 milligram.

Ved behov for langsommere udtrappingsfase skønnes reduktion med 10 % af dosis realistisk.

Ved lavere doser reduceres med nærmeste doserbare dosis. Der kan være behov for at øge interval mellem reduktion af doser, for sidste del af nedtrapping.

Overdrages behandlingen til patientens almen praktiserende læge eller til rusmiddelcenter, vil det der skulle vurderes, hvor ofte en patient vil skulle fremmøde til afhentning af medicin.

Da der er tale om et lægemiddel med afhængighedspotentiale, vil det synes fornuftigt, at patientens ses ofte og vurderes i forhold til, om udtrappingen forløber som den skal.

Ved hver dosisændring, skal der ske en samtale med og undersøgelse af patienten. Ligesom ethvert led i behandlingen skal noteres i patientens behandlingsplan, og skal ske under medinddragelse af og med samtykke fra patienten.

Er patienten i substitutionsbehandling for samtidig opioidafhængighed, er det vigtigt, at udvise stor forsigtighed i forhold til denne samtidige medicinering med substituitionsmedicin. Benzodiazepinerne vil have en additiv effekt på de lægemidler der benyttes til substitution. Dette er gældende for både metadon og buprenorphin. En kombination af metadon/buprenorphin og benzodiazepin kan forårsage respirationsstop, hvilket skyldes den additive effekt af lægemidlerne. Vær da ekstra opmærksom!

-
1. ⁱ Sundhedsstyrelsens skøn over antallet af højrisiko stofbrugere: Narkotikasituationen i Danmark – delrapport 3. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2019/narkotikasituationen-i-danmark---delrapport-3>
 2. Addiction Medicine fifth edition, American Society of Addiction Medicine, 2014. Chapter 48, Pharmacologic Intervention for Sedative-Hypnotic Addiction
 3. Medicin.dk: Benzodiazepinlignende midler. [Promedicin.dk : https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/241055](https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/241055)
 4. Vejledning til læger der behandler opioidafhængige patienter med substituitionsmedicin, Sundhedsstyrelsen 2017.
 5. Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler VEJ nr. 9523 19.06.2019 <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=209474>
 6. Nedtrapning af benzodiazepiner – håndtering i praksis. Rationel farmakoterapi nr.12, 2015. Sundhedsstyrelsen.