

RELIS - 2
05.11.2018

Langtidsbruk og muligheter for nedtrapping av benzodiazepiner og andre GABA-erge legemidler

Jørgen G. Bramness

psykiater, dr.med.

Seniorforsker v/Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse
Professor II v/Institutt for klinisk medisin, UiT – Norges arktiske universitet, Tromsø

j.g.bramness@medisin.uio.no

Interessekonflikter



- Aldri mottatt penger fram noen kommersiell aktør
- Sitte i flere utvalg og komiteer betalt av Helsedirektoratet
- Bl.a. Veileder i forskrivning av vanedannende legemidler
- E-læringskurs for forskrivning av vanedannende legemidler
 - helsekompetanse.no/vanedannende
- ROP-TV – et par videoer
- APOKUS: publikumsvideoer

Basal farmakologi (I): virkninger

- Effekten er
 - Raskt innsettende
 - Pålitelig
 - Sikker (bredt terapeutisk vindu)
- Består av
 - Anxiolytisk effekt
 - Hypnotisk effekt
 - Antikonvulsiv (krampestillende) effekt
 - Muskelavslappende effekt
 - Amnestisk effekt



Double vision
Tired eyes
Screwing up of the eyes
Tension between the eyes
Rapid blinking of the eyes
Dizziness
Agitated sight-loss of control of the movement of the eyes
Pupils in the eyes become minute
Iris in the eyes change colors
Waves, sparks and flashes of light
Seeing spots
Total loss of confidence
Fear of being alone
Thoughts and feelings that you are dying
Rapid mood changes
Loss of concentration
Loss of interest in people and things
Inability to read
Feeling of vulnerability
A fear of insanity
A feeling of impending doom
Loss of self respect
Depression
Phobias
Fear of losing control

Speech difficulties
Difficulty in writing slowly
Disorientation
Inability to comprehend the simplest of things
Obsessive behaviour
Hysterical and inappropriate laughter
Nightmares
Loss of memory
Inability to cope with a lot of information
Vertigo
Muscle wastage
Restlessness
Restless legs in bed at night
Severe cramping in the stomach
Unable to walk
Grinding teeth
Neuralgia
Pains in the neck to the shoulder blades
Sharp throbbing pain in the wrists
Clumsiness
Lack of co-ordination
Buildings appear to be leaning
Feeling of extreme cold
Nausea
Tight band around the head

Pains in the neck to the shoulder blades
Sharp throbbing pain in the wrists
Lack of co-ordination
Buildings appear to be leaning
Feeling of extreme cold
Nausea
Tight band around the head
Intense fuzzy feeling in the head
Earache
Sinus problems
Twitching of the head
Feelings of worms under the scalp
Seizures
Pains in the temple
Severe headaches
Extremely nervous and jumpy
Hyperactivity
Feelings of shaking inside and out
Breathlessness

Over breathing
Heartburn
Pains in the lungs
Impotency
Problems of decaying teeth and gums
Cracked and sore lips
Allergies to food
Metallic taste in mouth
Extreme thirst
Swallowing difficulties
Dry mouth
Feeling bloated
Diabiorrea
Constipation
Toe and fingernails change color from pink to grey
Saliva running from mouth while sleeping
Cuts and abrasions take weeks to heal
Speech appears to be two feet in front of you when speaking
Flashbacks

Basal farmakologi (II): bivirkninger

- Nedsatte psykomotoriske ferdigheter
- Nedsatte kognitive ferdigheter
- Toleranseutvikling (akutt og kronisk)
- Rus (alene eller i kombinasjon)
- Avhengighet (lavdose eller høyere doser)

Toleranse for benzodiazepineffekter

- Farmakokinetisk toleranse
- Farmakodynamisk toleranse
 - Akutt farmakodynamisk toleranse
 - Kronisk farmakodynamisk toleranse

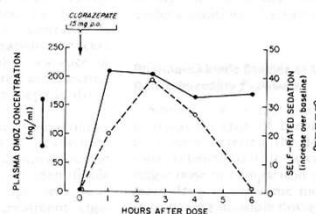


FIGURE 1. Self-rated sedative effects and plasma concentrations of desmethyldiazepam (DMDZ) were measured in healthy volunteers following a single 15-mg oral dose of clorazepate. Sedation ratings recover to baseline within 6 hours, whereas plasma DMDZ concentrations remain elevated. This is interpreted as evidence of acute adaptation or tolerance. See Greenblatt et al. (1979a).

Toleranseutvikling ved kronisk benzodiazepininntak

- Hypnotisk effekt (3-7 dager → 2-4 uker)
- Antiepileptisk effekt (5-10 dager)
- Anxiolytisk effekt (diskutert)
- Psykomotoriske effekter (aldri fullstendig)
- Kognitive effekter (aldri fullstendig)



Pasienten blir sittende med bivirkningene og ikke virkningene

Seponeringsfenomener

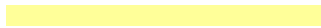
- Seponeringssymptomene er verre
 - Jo kortere halveringstid
 - Jo færre aktive metabolitter
 - Jo mer potent
 - Jo høyere relativ dose anvendt
 - Jo større dosereduksjon som foretaes
 - Jo lengre tid den er brukt (?)

Seponering av GABA-erge midler

Tilbakefall av symptomer



Reboundsymptomer



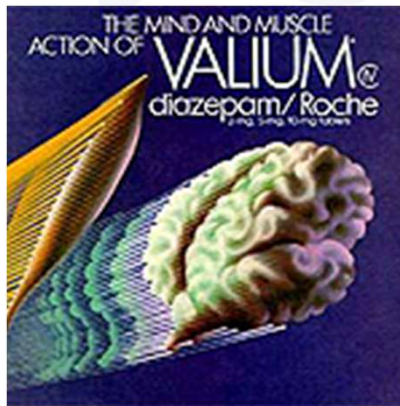
Abstinenssymptomer



Angst, hallusinasjoner, vrangforestillinger, paranoia, agorafobi, smerter, myklonier, ataksia, tinnitus, panikk, delir, autonomisk hyperaktivitet, stemningssvingninger, grov tremor, kvalme/oppkast, uvelhet/svakhet, ortostatisme, sanseforstyrrelser, nedsatt hukommelse, insomni, grand mal anfall

Avhengig av benzodiazepiner?

- "You're not addicted if you take less than your doctor"



Skadelig bruk

- Stoffet brukes på en måte som gir helseskade
 - Somatiske
 - Psykiske
- Hva definerer IKKE skadelig bruk
 - Negative sosiale konsekvenser
 - Kritikk fra andre
 - Bakrus eller abstinens
- Toleranseutvikling og abstinens KAN være en del av det (men behøver ikke være det)
 - Tenk på differensialdiagnosen avhengighetssyndrom.
- Tidligere ble begrepet misbruk brukt
 - For normativt og stigmatiserende
 - Engelsk: "harmful use" (skadelig bruk) i stedet for "abuse" (misbruk)
 - Norsk: "skadelig bruk" framfor "problematisk bruk"
 - Både var for upresist og igjen for normativt.

Avhengighetssyndrom

- En rekke fysiologiske, atferdsmessige og kognitive fenomener
- 3 eller flere kriteriene samtidig i løpet av det foregående året:
 - Sterk lyst, eller følelse av tvang, til å innta subst.
 - Problemer med å kontrollere inntaket av subst.; start, avslutning og mengde
 - Fysiologisk abstinensstilstand som opptrer dersom bruken av substansen opphører eller reduseres, eller viser seg med karakteristisk abstinensyndrom for den aktuelle substansen, eller gjennom bruk av samme eller beslektet stoff for å lindre eller unngå abstinenssymptomer,
 - Toleranseutvikling, slik at større doser må til for å gi samme effekt som tidligere
 - Økende likegyldighet i forhold til andre gleder og interesser. Mer og mer tid brukes på å skaffe seg substansen, på å bruke den, eller på å komme seg i form etter bruken,
 - Substansbruken opprettholdes til tross for åpenbare tegn på skadelige konsekvenser. Det må fastslås om brukeren var, eller kunne forventes å være, klar over disse konsekvensene.

Misbruk og avhengighet - I

- Den intravenøse blandingsmisbruker
 - Opiatavhengige
 - Bedrer rusen/øker euforien
 - Utsetter/demper landingen
 - Amfetaminmisbrukere
 - For å lande etter en lengre rus

Misbruk og avhengighet - II

- Den selvmedisinerende angstpasienten
 - Lært hjelpesløshet
 - Interfererer med andre behandlingsopplegg
 - Reboundfenomener ved effektstopp
 - Toleranseutvikling
 - økende doser
 - minkende effekt

Misbruk og avhengighet - III

- Langtids "kvasi-terapeutisk" bruk av BZD
 - Griffiths og Weerths 1997
 - Tar mindre enn foreskrevet
 - Sub-terapeutiske doser
 - Lange opphold
 - Sjelden øker dosen
 - Trapper heller ned enn opp
 - Blod- og urinprøver bekrefter deres opplysninger
 - Seponering utløser ikke "craving"

 - Strekker vår forståelse av hva avhengighet er
 - Oppfyller få kriterier for avhengighet og misbruk
 - Lært hjelpesløshet
 - Et problem?
 - Toleranseutvikling?
 - Effekt?

 - Undervurder aldri betydningen av angst!

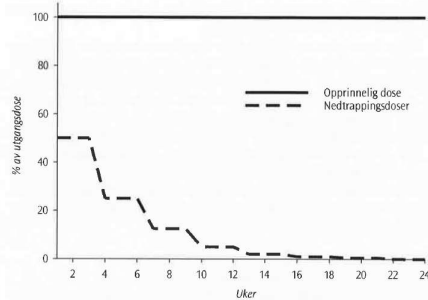
Nedtrapping fra benzodiazepiner

- Inviter pasienten med på et forsøk
- Informer om at det er krevende, kan ta tid, men kan være verdt det
- Noen vil slutte bare du informerer dem
 - Brev, samtale, undervisning (video?)
- Noen ganger må man bruke mer tid/MI
- Noen ganger når man ikke til målet

Publikumsvideo for nedtrapping

- APOKUS
- <https://www.youtube.com/watch?v=08TkoN0ywml&t=8s>

Skjematisk mal for nedtrapping



Figur 12.1. Eksempel på poliklinisk nedtrapping av benzodiazepiner. Man kan starte med å ta bort halvparten av dosen i begynnelsen og så tenke halvering etter hver andre til tredje uke (lenger for eldre pasienter). Det er viktig at nedtrappingshastigheten kan individualiseres etter behov, og at pasient og behandler snakker mye om denne tilpasningen. Det er viktig ikke å trappe opp om ikke alvorlige abstinenser inntrer.

Nedtrapping fra benzodiazepiner

- Et av de viktigste hindrene er pasientens tidligere erfaring med bråseponering
- Rydd i benzodiazepinene
- I institusjon kan/må man ofte gjøre det raskt
 - Styr etter CIWA-B
- Poliklinisk er man avhengig av samarbeid med pasienten
 - Du kan ikke ville mer enn pasienten
 - Din rolle er å støtte og motivere

CLINICAL WITHDRAWAL ASSESSMENT SCALE FOR BENZODIAZEPINES (CIWA-B)

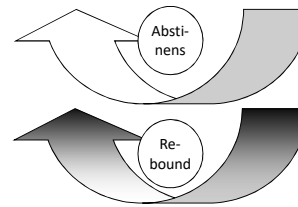
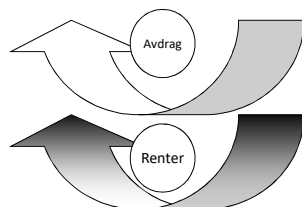
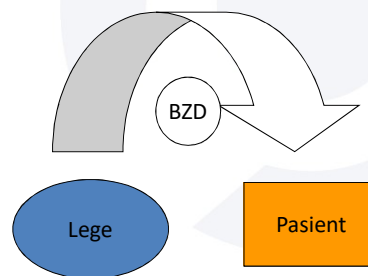
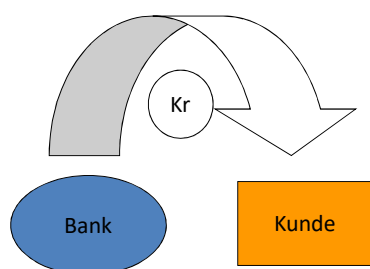
- Pasientdel
- Rapport del
- Total score
 - 1- 20 = Mild abstinens
 - 21-40 = Moderat abstinens
 - 41- 60 = Alvorlig abstinens
 - 61-80 = Meget alvorlig abstinens
- Av Busto UE, Sykora K & Sellers EM. **A clinical scale to assess benzodiazepine withdrawal.** J Clin Psychopharmacology 1989; 9 (6): 412-416
- Norsk oversettelse 20.12.2015 ved Anita **Mlodozieniec** & Øistein **Kristensen** etter avtale med EM Sellers
- Fritt tilgjengelig på Helsebiblioteket (og nettet)

CIWA-B

- 1. Føler du deg irritabel?
- 2. Føler du deg trett?
- 3. Føler du deg anspent?
- 4. Har du konsentrasjonsvansker?
- 5. Har du nedsatt matlyst?
- 6. Har du en følelse av nummenhet eller en brennende følelse i ansikt, hender eller føtter?
- 7. Har du hjertebank?
- 8. Har du hodepine?
- 9. Føles musklene "støle" eller smertefulle?
- 10. Føler du deg engstelig, nervøs eller rastløs?
- 11. Føler du deg opprørt?
- 12. Hvor avslappet/ rolig var søvnen din siste natt?
- 13. Føler du deg svak?
- 14. Tror du at du ikke fikk nok søvn siste natt?
- 15. Har du noen synsproblemer (overfølsom for lys, uklart syn)?
- 16. Er du redd/engstelig?
- 17. Har du bekymret deg for mulige ulykker/uhell i det siste?
- 18. Bedøm graden av rastløshet og uro
- 19. Bedøm graden av tremor (skjelving)
- 20. Bedøm graden av svette, kjønn på håndflatene

Generelle råd til forskriver «Benzovettreglene»

- Ikke-medikamentell- og annen legemiddelbehandling av smerter, angst og søvnløshet skal vurderes
- Fastlegeoppgave – ikke legevakt
- Journalfør alt også plan for avslutning
- Alltid konsultasjon - telefonresept bør unngås.
- Daglig bruk bør unngås
- Informer om bivirkninger
- Søk å hindre skadelig bruk
- Opplys om bilkjøring
- Ved uenighet vær tydelig
- Ikke i "multidose"
- Ikke forskriv til eget bruk og til nære relasjoner
- Ta opp kollegers forskrivning
- Hvis pasienter nekter innsyn i reseptformidler, bør ikke vanedannende legemidler forskrives



Viktige elementer i pasientinformasjon

- Kan være god og effektiv behandling på riktig indikasjon
- Påvirker konsentrasjonen, hukommelsen, balansen og både psykiske og motoriske ferdigheter
- Anbefalt brukstid er opptil 2-4 uker

- OBS bilkjøring
- OBS toleranseutvikling og avhengighet
- OBS hjelp til å nedtrappe ned