

JON ANDREAS ANDERSSON

Medisinsk fakultet
Universitetet i Oslo

Valnesfjord legekantor
Fauske kommune

METTE BREKKE

Allmennt medisinsk forskningsenhet
Universitetet i Oslo

ODD MARTIN VALLERSNES

o.m.vallernes@medisin.uio.no
Avdeling for allmennt medisin
Universitetet i Oslo

Legevakten i Oslo
Allmennt legevakten
Oslo kommune

Akutt forgiftning ved rusrelatert bruk av benzodiazepiner

BAKGRUNN

Benzodiazepiner brukes også som rusmidler. Dette kan være farlig, særlig ved blandingsrus. Vi beskriver akutte forgiftninger ved rusrelatert bruk av benzodiazepiner hos pasienter på Legevakten i Oslo.

MATERIALE OG METODE

Vi inkluderte alle pasienter behandlet for rusrelatert forgiftning med benzodiazepiner og/eller z-hypnotika ved Legevakten i Oslo fra 1.10.2013 til 30.9.2015. Pasientene ble funnet ved retrospektiv gjennomgang av Legevaktens innskrivingslister. Data ble registrert fra journal. Diagnostikk av forgiftningsagens var basert på behandlede leges journalførte kliniske vurdering.

RESULTATER

Blant 1 037 tilfeller var 787 (76 %) menn. Median alder var 36 år (interkvartilområde 28–46, spenn 14–78). Klonazepam (Rivotril) var det hyppigst forekommende medikamentet med 575 (55 %) tilfeller, fulgt av diazepam (Stesolid, Valium, Vival) 158 (15 %), alprazolam (Xanor) 125 (12 %) og oksazepam (Sobril) 94 (9 %). Zopiklon (Imovane, Zopitin) og zolpidem (Stilnoct) forekom sjelden, henholdsvis i 25 (2 %) og 11 (1 %) tilfeller. Benzodiazepiner var kombinert med andre rusmidler i 936 (90 %) tilfeller, hyppigst heroin 484 (47 %), etanol 321 (31 %) og amfetamin 199 (19 %).

FORTOLKNING

Ved rusrelatert forgiftning var benzodiazepiner oftest kombinert med andre rusmidler, hyppigst opioider, etanol og/eller amfetamin.

HOVEDFUNN

Klonazepam (Rivotril), diazepam (Stesolid, Valium, Vival) og alprazolam (Xanor) var de hyppigst forekommende benzodiazepinene ved rusrelatert forgiftning.

I ni av ti tilfeller var benzodiazepiner tatt sammen med andre rusmidler.

Bruken av benzodiazepiner har økt kraftig siden de først ble syntetisert i 1950-årene og etter hvert erstattet barbiturater og andre sove- og angstdempende midler (1). 6 % av den norske befolkningen fikk forskrevet minst ett benzodiazepin i 2008 (2). Fra 1990-årene har z-hypnotika, som zopiklon (Imovane, Zopitin) og zolpidem (Stilnoct), overtatt ved søvnvansker (3).

Benzodiazepiner og z-hypnotika er kjemisk ulike, men virker begge ved å øke effekten av neurotransmitteren gammaaminosmørsyre (GABA) på GABA_A-reseptorer i hjernen. Dermed reduseres nevronets eksitabilitet, med hypnotisk, anxiolytisk og antikonvulsiv effekt som følge (4, 5).

Benzodiazepiner kan brukes som rusmiddel og har uheldige langtidsvirkninger i form av nedsatte kognitive evner og fare for avhengighet. Overdosering gir nedsatt bevissthet, koordinasjonssvikt, amnesi og respirasjonsdepresjon. Faren for overdose er størst i kombinasjon med andre rusmidler med dempende effekter. Flumazenil er motgift, men har kort virketid og kan gi krampeanfallet (4, 5).

Z-hypnotika gir mindre rus og medfører mindre fare for å indusere avhengighet (5), men virkningen er ellers så lik benzodiazepinene at vi har valgt å ta dem med i denne studien. I det videre vil vi bruke benzodiazepiner som samlebetegnelse.

12 % av benzodiazepinbrukerne står for 59 % av den forskrevne bruken i Norge (6). I en sveitsisk studie fant man at storforbrukere ofte veksler mellom legale og illegale strategier for å skaffe seg benzodiazepiner (7). I en britisk, anonym spørreundersøkelse (8) var kilden til benzodiazepinene fastlege (55 %), venner og familie (40 %), internett (27 %), gatesalg (20 %) og utlandet (11 %). 31 % brukte flere kilder.

Vi beskriver akutte forgiftninger behandlet på Legevakten i Oslo på grunn av rusrelatert

bruk av benzodiazepiner, med vekt på type benzodiazepiner og hvilke andre rusmidler de var tatt sammen med.

Materiale og metode

Vi inkluderte alle tilfeller av rusrelatert forgiftning med benzodiazepiner behandlet ved Legevakten i Oslo og gikk retrospektivt igjennom problemstillingene registrert av motakssykepleier i pasientinnskrivingslistene i Legevaktens elektroniske journalsystem i perioden oktober 2013 – september 2015. Forgiftninger i suicidal hensikt ble ikke inkludert.

Fra pasientjournal registrerte vi alder, kjønn, forgiftningsagens, hvorvidt pasienten ankom med ambulanse, observasjonstid, behandling, videre tiltak samt et fastsatt sett symptomer og tegn, i henhold til en dataregistreringsmal utviklet av det europeiske forskningsnettverket The European Drug Emergencies Network (Euro-DEN) (9). Diagnostikk av forgiftningsagens var basert på behandlende leges journalførte vurdering, som igjen var basert på hva pasienten og/eller komparenter oppga, samt på kliniske funn. Det ble ikke gjort toksikologiske laboratoriediagnostikk.

Prosjektet ble gjort som et kvalitetssikringsprosjekt og var vurdert av personvernombudet ved Oslo universitetssykehus.

Analysen ble gjort i SPSS versjon 25. Vi brukte khikvadrattest for sammenligning av kategoriske variabler.

Resultater

Benzodiazepiner var involvert i 1 037 rusrelaterte forgiftninger i løpet av toårsperioden. Median alder blant pasientene var 36 år (interkvartilområde 28–46, spenn 14–78), og 787 (76 %) var menn.

Klonazepam (Rivotril) forekom hyppigst, med 575 (55 %) tilfeller, fulgt av diazepam (Stesolid, Valium, Vival) 158 (15 %) og alprazolam (Xanor) 125 (12 %) (tabell 1). Benzodiazepiner var kombinert med andre rusmidler i 936 (90 %) tilfeller, hyppigst heroin 484 (47 %), etanol 321 (31 %) og amfetamin 199 (19 %).

Pasienten ble brakt til Legevakten med ambulanse i 569 (55 %) tilfeller. Ved ankomst var 47 pasienter (5 %) komatøse (Glasgow Coma Scale (GCS)-skår ≤ 8), 619 (60 %) somnolente (GCS-skår 9–14) og 111 (11 %) hadde respirasjonsrate < 12/min. I løpet var 150 (14 %)

pasienter agiterte, 42 (4 %) opplevde angst og 41 (4 %) var hypotensive. Nalokson (motgift mot opioider) ble gitt i 187 (18 %) tilfeller, sedasjon i 13 (1 %) og flumazenil i 2 (0,2 %). Median observasjonstid var 4 t 25 min (interkvartilområde 2 t 30 min – 6 t 11 min, spenn 3 min – 36 t 53 min). I 168 (16 %) tilfeller ble pasienten innlagt i somatisk sykehus, og i 20 (2 %) i psykiatrisk. Ingen pasienter døde ved Legevakten.

Respirasjonsrate < 12/min var vanligere når benzodiazepiner var kombinert med opioider, 101/601 (17 %) tilfeller vs. 10/436 (2 %) ($p < 0,001$), og nalokson ble hyppigere gitt ved denne kombinasjonen, 171/601 (28 %) tilfeller vs. 16/436 (4 %) ($p < 0,001$).

Diskusjon

Ved rusrelaterte forgiftninger var benzodiazepiner oftest tatt sammen med andre rusmidler – sannsynligvis for å potensere virkningen, motvirke uønskede bivirkninger eller lindre abstinenssymptomer. Dette er i tråd med andre europeiske studier basert på klinisk vurdering av forgiftningsagens (10, 11). Enda flere viser seg å ha tatt benzodiazepiner i tillegg når kliniske vurderinger understøttes med laboratorieanalyser (12).

Klonazepam dominerte som forgiftningsagens. Dette står i kontrast til det norske forskrivningsmønsteret. Z-hypnotika utgjorde i 2014–15 to tredjedeler av forskrivningen, og det ble forskrevet 50 % mer av både diazepam og oksazepam enn av klonazepam, samt nesten like mye nitrazepam som klonazepam (3). Imidlertid speiler politiets beslag tydelig fordelingen av de hyppigst forekommende benzodiazepinene ved rusrelatert forgiftning. Klonazepam utgjorde 52 % av antall benzodiazepinbeslag og 47 % av beslaglagt mengde i 2014, fulgt av diazepam (hhv. 20 % og 33 %) og alprazolam (hhv. 13 % og 18 %), mens mengden beslaglagte z-hypnotika var minimal (13). Z-hypnotika forekom sjelden ved rusrelatert forgiftning, noe som trolig skyldes at rusfeften er relativt liten (5). Selv om Lyphout og medarbeidere fant at nasjonale forskrivningsmønstre korrelerte med benzodiazepinpanoramaet ved rusrelaterte forgiftninger (11), kan det se ut som ruspotensial og tilgjengelighet i det illegale markedet er av større betydning enn legeforskriving.

Nedsatt bevissthet var det mest framtrepende kliniske funnet, som forventet (4, 5). Pasienter med antatt rusmiddelforgiftning

Tabell 1 Kombinasjoner av benzodiazepiner (inkludert z-hypnotika) og andre rusmidler ved akutt forgiftning behandlet ved Legevakten i Oslo 1.10.2013–30.9.2015. Data er oppgitt som antall (%). Totaltallet kan være høyere enn summen i kolonnene og radene, da flere benzodiazepiner kunne være kombinert med samme rusmiddel og flere rusmidler kunne være kombinert med samme benzodiazepin. GHB = gammahydroksybutyrat, MDMA = metylendioksyfetamin

	Heroin	Meta- don	Bupre- norfin	Andre opio- ider	Amfe- tamin	Kokain	MDMA	GHB	Can- nabis	Etanol	Annet/ ukjent	Kun benzo- dia- zepiner	Totalt
Klonazepam (Rivotril)	318 (66)	28 (62)	23 (68)	21 (29)	131 (66)	18 (56)	10 (56)	31 (63)	62 (65)	159 (50)	10 (43)	45 (45)	575 (55)
Diazepam (Stesolid, Valium, Vival)	48 (10)	8 (18)	1 (3)	10 (14)	24 (12)	5 (16)	2 (11)	8 (16)	18 (19)	82 (26)	6 (26)	13 (13)	158 (15)
Alprazolam (Xanor)	77 (16)	4 (9)	6 (18)	7 (10)	27 (14)	6 (19)	3 (17)	5 (10)	10 (11)	23 (7)	1 (4)	12 (12)	125 (12)
Oksazepam (Sobril)	28 (6)	4 (9)	3 (9)	8 (11)	14 (7)	2 (6)	2 (11)	3 (6)	8 (8)	35 (11)	3 (13)	14 (14)	94 (9)
Flunitrazepam (Rohypnol)	14 (3)	1 (2)	1 (3)	2 (3)	7 (4)	1 (3)	2 (11)	4 (8)	4 (4)	7 (2)	-	5 (5)	31 (3)
Zopiklon (Imovane, Zopitin)	3 (1)	-	-	2 (3)	-	-	-	-	2 (2)	13 (4)	-	7 (7)	25 (2)
Nitrazepam (Apo-dorm, Mogadon)	7 (1)	-	1 (3)	2 (3)	2 (1)	1 (3)	-	2 (4)	-	5 (2)	-	5 (5)	19 (2)
Zolpidem (Stilnoct)	-	-	-	2 (3)	-	-	-	-	-	4 (1)	-	5 (5)	11 (1)
Flurazepam	-	1 (2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (< 0,5)
Uspesifisert	62 (13)	2 (4)	2 (6)	26 (36)	22 (11)	3 (9)	1 (6)	7 (14)	7 (7)	35 (11)	5 (22)	15 (15)	142 (14)
Totalt	484 (100)	45 (100)	34 (100)	72 (100)	199 (100)	32 (100)	18 (100)	49 (100)	95 (100)	321 (100)	23 (100)	101 (100)	1 037 (100)

observeres systematisk ved Legevakten etter en lokalt utviklet prosedyre (14). Motgift gis kun ved respirasjonsdepresjon. De fleste pasientene med respirasjonsdepresjon hadde tatt opioider i tillegg. Nalokson er en tryggere motgift enn flumazenil og gis derfor først. At flumazenil kun ble gitt i to tilfeller, viser at nalokson så å si alltid var tilstrekkelig og at respirasjonsdepresjon er sjelden ved benzodiazepiner alene. Dersom respirasjonen ikke bedrer seg, eller dersom pasienten ikke har våknet til innen fire timer og kan gjøre rede for seg, sendes pasienten videre til sykehus. Selv om Legevakten i Oslo har gode observasjonsmuligheter og kort vei til sykehus, mener vi at våre resultater og betraktninger har overføringsverdi til andre legevakter med observasjonsmulighet samt til akuttmottak ved sykehus.

Styrker og svakheter

Det gjøres ikke toksikologisk screening ved Legevakten i Oslo. Agensdiagnostikken er dermed i hovedsak basert på selvrapporing, som kan være mangelfull eller ukorrekt grunnet redusert bevissthetsnivå hos pasientene, tabletter med uvist innhold fra gate- og internettsalg, lite samarbeidsvilje og/eller frykt for juridiske represalier. Videre kan det være ulik journalføring legene imellom samt variasjon i inklusjons- og registreringspraksis blant datainnsamlerne.

Selv om de fleste rusmiddelforgiftninger i Oslo behandles ved Legevakten, bringes de dårligste pasientene direkte til sykehus av ambulansetjenesten (10). Bildet av benzodiazepinforgiftninger er dermed ikke komplett for hovedstaden. Studien omfattet heller ikke benzodiazepinforgiftninger i suicidal hensikt,

hvorav en langt større andel blir sendt videre fra legevakt til sykehus (10). Materialet vårt er fem år gammelt, og forekomsten av de ulike rusmidlene kan ha endret seg siden da.

Konklusjon

Benzodiazepiner var oftest tatt i kombinasjon med andre rusmidler ved rusrelatert forgiftning, hyppigst heroin, etanol og/eller amfetamin. Klonazepam var det hyppigst forekommende benzodiazepinet.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 11.1.2020, første revisjon innsendt 31.3.2020, godkjent 6.5.2020.

JON ANDREAS ANDERSSON

er fastlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

METTE BREKKE

er spesialist i allmennmedisin og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ODD MARTIN VALLERSNES

o.m.vallersnes@medisin.uio.no

er spesialist i allmennmedisin, førsteamanuensis og legeskiftleder ved Legevakten.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm* 2013; 28: 538–48.
- 2 Handal M, Skurtveit S, Mørland JG. Samtidig bruk av ulike benzodiazepiner. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 526–30.
- 3 Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. Lest 3.12.2019.
- 4 Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL et al. Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Saf* 1991; 6: 247–65.
- 5 Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol* 2013; 9: 155–62.
- 6 Rossow I, Bramness JG. The total sale of prescription drugs with an abuse potential predicts the number of excessive users: a national prescription database study. *BMC Public Health* 2015; 15: 288.
- 7 Liebrez M, Schneider M, Buadze A et al. High-dose benzodiazepine dependence: a qualitative study of patients' perceptions on initiation, reasons for use, and obtainment. *PLoS One* 2015; 10: e0142057.
- 8 Kapil V, Green JL, Le Lait C et al. Misuse of benzodiazepines and Z-drugs in the UK. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 407–8.
- 9 Wood DM, Heyerdahl F, Yates CB et al. The European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52: 239–41.
- 10 Vallersnes OM, Jacobsen D, Ekeberg Ø et al. Patients presenting with acute poisoning to an outpatient emergency clinic: a one-year observational study in Oslo, Norway. *BMC Emerg Med* 2015; 15: 18.
- 11 Lyphout C, Yates C, Margolin ZR et al. Presentations to the emergency department with non-medical use of benzodiazepines and Z-drugs: profiling and relation to sales data. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75: 77–85.
- 12 Vallersnes OM, Persett PS, Øiestad EL et al. Underestimated impact of novel psychoactive substances: laboratory confirmation of recreational drug toxicity in Oslo, Norway. *Clin Toxicol (Phila)* 2017; 55: 636–44.
- 13 KRIPOS. Narkotika- og dopingstatistikk 2014. Oslo: Politiet, 2015.
- 14 Vallersnes OM, Jacobsen D, Ekeberg Ø et al. Outpatient treatment of acute poisoning by substances of abuse: a prospective observational cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24: 76.



Illustrasjonsfoto: iStock

Medisinen i bilder

I DENNE ARTIKKELTYPEN ER BILDET
DET BÆRENDE ELEMENTET

Send inn bilde ledsaget av en kort tekst.

Se forfatterveiledningen på tidsskriftet.no.