

Akutt forgiftning ved rusrelatert bruk av benzodiazepiner

KORT RAPPORT

JON ANDREAS ANDERSSON

Medisinsk fakultet

Universitetet i Oslo

og

Valnesfjord legekontor

Fauske kommune

Jon Andreas Andersson er fastlege.

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

METTE BREKKE

Allmennedisinsk forskningsenhet

Universitetet i Oslo

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

Avdeling for allmennmedisin

Universitetet i Oslo

og

Legevakten i Oslo

Allmennlegevakten

Oslo kommune

Odd Martin Vallersnes er spesialist i allmennmedisin, førsteamanuensis og legeskiftleder ved Legevakten.

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

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 fra 1.10.2013 til 30.9.2015. Pasientene ble funnet ved retrospektiv gjennomgang av Legevaktens innskrivingslister. Data registrert fra journal. Diagnostikk av forgiftningsagens var basert på behandlende 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 var det hyppigst forekommende medikamentet med 575 (55 %) tilfeller, fulgt av diazepam (Stesolid, Valium, Vival) 158, 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 benzodiazepiner 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 sove- og angstdempende midler (1). 6 % av den norske befolkningen fikk forskrevet minst ett benzodiazepin i 2008 (2). Årene har z-hypnotika, som zopiklon (Imovane, Zopitin) og zolpidem (Stilnoct), overtatt ved søvnavbrudd (3).

Benzodiazepiner og z-hypnotika er kjemisk ulike, men virker begge ved å øke effekten av nevrotransmitteren 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 far avhengighet. Overdosering gir nedsatt bevissthet, koordinasjonssvikt, amnesi og respirasjonsdepresjon. Faren for overdosis i kombinasjon med andre rusmidler med dempende effekter. Flumazenil er motgift, men har kort virketid og kan gi kra (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 stor ofte veksler mellom legale og illegale strategier for å skaffe seg benzodiazepiner (7). I en britisk, anonym spørreundersøkelse kilden til benzodiazepinene fastlege (55 %), venner og familie (40 %), internett (27 %), gatesalg (20 %) og utlandet (11 %) brukte flere kilder.

Vi beskriver akutte forgiftninger behandlet på Legevakten i Oslo på grunn av rusrelatert bruk av benzodiazepiner, med 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 gjennom problemstillingene registrert av mottakssykepleier i pasientinnskrivningslistene i Legevaktens elektroniske journalperioden oktober 2013 – september 2015. Forgiftninger i suicidal hensikt ble ikke inkludert.

Fra pasientjournal registrerte vi alder, kjønn, forgiftningsagens, hvorvidt pasienten ankom med ambulans, observasjon, 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 klinisk funn. Det ble ikke gjort toksikologisk laboratoriediagnostikk.

Prosjektet ble gjort som et kvalitetssikringsprosjekt og var vurdert av personvernombudet ved Oslo universitetssykehus. Analyser 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 37 (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 %) alprazolam (Xanor) 125 (12 %) (tabell 1). Benzodiazepiner var kombinert med andre rusmidler i 936 (90 %) tilfeller, hyppigst med heroin 484 (47 %), etanol 321 (31 %) og amfetamin 199 (19 %).

Tabell 1

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

	Heroin	Metadon	Buprenorfin	Andre opioider	Amfetamin	Kokain	MDMA	GHB	Cannabis	Etanol	Annet/ Ukjent	Kun benzodiazepiner
Klonazepam (Rivotril)	318 (66)	28 (62)	23 (68)	21 (29)	131 (66)	18 (56)	10 (56)	31 (63)	62 (65)	159 (50)	10 (43)	4
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)	
Alprazolam (Xanor)	77 (16)	4 (9)	6 (18)	7 (10)	27 (14)	6 (19)	3 (17)	5 (10)	10 (11)	23 (7)	1 (4)	
Oksazepam (Sobril)	28 (6)	4 (9)	3 (9)	8 (11)	14 (7)	2 (6)	2 (11)	3 (6)	8 (8)	35 (11)	3 (13)	
Flunitrazepam (Rohypnol)	14 (3)	1 (2)	1 (3)	2 (3)	7 (4)	1 (3)	2 (11)	4 (8)	4 (4)	7 (2)	-	
Zopiklon (Imovane, Zopitin)	3 (1)	-	-	2 (3)	-	-	-	-	2 (2)	13 (4)	-	
Nitrazepam (Apodorm, Mogadon)	7 (1)	-	1 (3)	2 (3)	2 (1)	1 (3)	-	2 (4)	-	5 (2)	-	
Zolpidem (Stilnoct)	-	-	-	2 (3)	-	-	-	-	-	4 (1)	-	

	Heroin	Metadon	Buprenorfin	Andre opioider	Amfetamin	Kokain	MDMA	GHB	Cannabis	Etanol	Annet/ Ukjent	Kun benzodiazepiner
Flurazepam	-	1 (2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uspesifisert	62 (13)	2 (4)	2 (6)	26 (36)	22 (11)	3 (9)	1 (6)	7 (14)	7 (7)	35 (11)	5 (22)	
Totalt	484 (100)	45 (100)	34 (100)	72 (100)	199 (100)	32 (100)	18 (100)	49 (100)	95 (100)	321 (100)	23 (100)	10 (100)

Pasienten ble brakt til Legevakten med ambulanse i 569 (55 %) tilfeller. Ved ankomst var 47 pasienter (5 %) komatøse (Coma Scale (GCS)-skår \leq 8), 619 (60 %) somnolente (GCS-skår 9–14) og 111 (11 %) hadde respirasjonsrate $<$ 12/min. I 150 (14 %) pasienter agiterte, 42 (4 %) opplevde angst og 41 (4 %) var hypotensive. Nalokson (motgift mot opioider) ble (18 %) tilfeller, sedasjon i 13 (1 %) og flumazenil i 2 (0,2 %). Median observasjonstid var 4 t 25 min (interkvartilområde 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 psykiatri. Ingen pasienter døde ved Legevakten.

Respirasjonsrate $<$ 12/min var vanligere når benzodiazepiner var kombinert med opioider, 101/601 (17 %) tilfeller vs. 10/601 (1,7 %) tilfeller ($p <$ 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 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 2014–15 to tredjedeler av forskrivningen, og det ble forskrevet 50 % mer av både diazepam og oksazepam enn av klonazepam (3). Imidlertid speiler politiets beslag tydelig fordelingen av de hyppigst forekommende benzodiazepinene ved rusrelatert forgiftning. Klonazepam utgjorde 52 % av antall benzodiazepinbeslag 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 rusmiddelrelativt 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 framtrædende kliniske funnet, som forventet (4, 5). Pasienter med antatt rusmiddelforgiftning observeres systematisk ved Legevakten etter en lokalt utviklet prosedyre (14). Motgift gis kun ved respirasjonsdepresjon. Pasientene med respirasjonsdepresjon hadde tatt opioider i tillegg. Nalokson er en tryggere motgift enn flumazenil og gis 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, bør man gjøre rede for seg, sendes pasienten videre til sykehus. Selv om Legevakten i Oslo har gode observasjonsmuligheter og kan observere pasienter i sykehus, mener vi at våre resultater og betraktninger har overføringsverdi til andre legevakter med observasjonsmuligheter og 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 innhold fra gate- og internettsalg, lite samarbeidsvilje og/eller frykt for juridiske represalier. Videre kan det være ulik jevnhet mellom 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 ambulansetjenesten (10). Bildet av benzodiazepinforgiftninger er dermed ikke komplett for hovedstaden. Studien omfatter ikke benzodiazepinforgiftninger i suicidal hensikt, hvorav en langt større andel blir sendt videre fra legevakt til sykehus. 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 amfetamin. Klonazepam var det hyppigst forekommende benzodiazepinet.

Artikkelen er fagfelleurdert.

LITTERATUR

- Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm* 2013; 28: 538–48. [PubMed][CrossRef]
- Handal M, Skurtveit S, Mørland JG. Samtidig bruk av ulike benzodiazepiner. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 520–3. [PubMed][CrossRef]
- Folkhelseinstituttet. Reseptregisteret. <http://www.reseptregisteret.no> 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. [PubMed][CrossRef]
5. Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol* 2013; 9: 155–62. [PubMed][CrossRef]
6. Rossow I, Bramness JG. The total sale of prescription drugs with an abuse potential predicts the number of excess national prescription database study. *BMC Public Health* 2015; 15: 288. [PubMed][CrossRef]
7. Liebrezn 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. [PubMed][CrossRef]
8. Kapil V, Green JL, Le Lait C et al. Misuse of benzodiazepines and Z-drugs in the UK. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 40 [PubMed][CrossRef]
9. Wood DM, Heyerdahl F, Yates CB et al. The European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol (Phila)* 239–41. [PubMed][CrossRef]
10. Vallersnes OM, Jacobsen D, Ekeberg Ø et al. Patients presenting with acute poisoning to an outpatient emergency one-year observational study in Oslo, Norway. *BMC Emerg Med* 2015; 15: 18. [PubMed][CrossRef]
11. Lyphout C, Yates C, Margolin ZR et al. Presentations to the emergency department with non-medical use of benzo and Z-drugs: profiling and relation to sales data. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75: 77–85. [PubMed][CrossRef]
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. [PubMed][CrossRef]
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 pilot observational cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24: 76. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 29. juni 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0035
Mottatt 11.1.2020, første revisjon innsendt 31.3.2020, godkjent 6.5.2020.
Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 4. juli 2026.