

När bör beroendeframkallande läkemedel trappas ut – och hur?

Förskrivningen av opioider och bensodiazepiner har på senare år debatterats flitigt internationellt. Framför allt har det att göra med de drastiskt ökande opioidrelaterade dödstaten i USA, där förskrivna läkemedel spelat en stor roll [1]. Även i Sverige har förskrivningsmönstren diskuterats ur olika aspekter, och det finns en bred konsensus om vikten av restriktiv förskrivning [2]. Att sätta ut beroendeframkallande läkemedel upplevs dock av många läkare som utmanande, inte minst för patient-läkarrelationen [3].

Syftet med den här artikeln är att beskriva när och hur man bör sätta ut läkemedel med beroendepotential, och hur man kan hantera de problem som lätt uppstår i den processen. Det finns en rad olika typer av beroendeframkallande medel, men här fokuserar vi på opioider och bensodiazepiner (inklusive besläktade medel såsom »z-preparaten« zopiklon och zolpidem), två läkemedelsgrupper som används brett inom stora delar av sjukvården.

Epidemiologi

Läkemedelsverket har nyligen genomfört en omfattande granskning av trender i opioidförskrivningen i Sverige [4, 5]. Sedan 2000-talets början har tydliga förändringar i vilka preparat som skrivs ut skett: dextropropoxifen har försvunnit och tramadolförskrivningen har minskat påtagligt över tid, medan oxikodon har ökat successivt. Den totala mängden opioider, mätt i definierade dygnsdoser per år och invånare, är dock relativt oförändrad [4].

Vad gäller förskrivningen av bensodiazepiner finns inga lika ambitiösa genomgångar publicerade, men öppna data från Socialstyrelsen visar på en successivt minskad andel invånare som årligen får bensodiazepiner förskrivna (Figur 1).

För bägge läkemedelsgrupperna gäller att de oftare förskrivs till kvinnor än till män och att andelen som får dem förskrivna ökar påtagligt med stigande ålder.

De flesta patienter som förskrivs ett beroendeframkallande läkemedel erhåller behandling under en kort tid och avslutar den sedan. Internationella studier pekar på att endast några få procent av alla som använder bensodiazepiner i en allmän population utvecklar ett tydligt läkemedelsberoende, medan riskerna är avsevärt högre exempelvis hos personer som också använder andra droger [6]. Det saknas dock tillförlitlig statistik över hur vanligt problemet är i Sverige. En studie från 2014 skattade punktprevalensen av läkemedelsberoende till 0,5 procent [7], vilket stämmer relativt väl med uppskattningarna från Missbruksutredningen några år tidigare [8].

Klinisk bild och diagnostik

Beroende är ett syndrom som utmärks av ett problematiskt substansbruk som fortsätter trots påtagliga

Joar Guterstam, med dr, överläkare, specialist i psykiatri och beroendemedicin, Karolinska institutet, Beroendecentrum Stockholm
 ● joar.guterstam@ki.se

Sandra af Winklerfelt Hammarberg, doktorand, specialist i allmänmedicin, Karolinska institutet, Liljeholmens akademiska vårdcentral, Stockholm

Nikolaos Genimakis, specialist i allmänmedicin, Liljeholmens akademiska vårdcentral, Stockholm

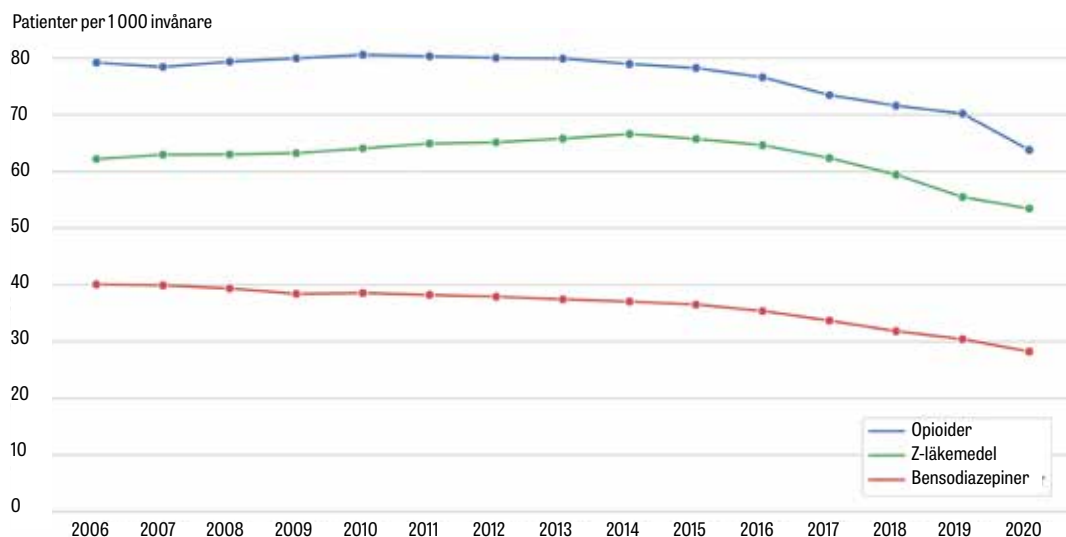
negativa konsekvenser. Den amerikanska diagnosmanualen DSM-5 benämner tillståndet substansbruksyndrom, medan ICD har kvar begreppet beroende. Centrala diagnoskriterier är nedsatt kontroll över substansintaget, misslyckade försök att dra ned eller sluta, starkt begär efter substansen och sociala komplikationer. Andra diagnoskriterier är toleransutveckling och abstinenssymtom, men det är viktigt att poängtera att enbart dessa symtom inte är tillräckliga för beroendediagnos. I själva verket är både tolerans och abstinens att förvänta efter exempelvis en tids opioidbehandling, men om patienten inte uppvisar andra tecken till beroende kan någon sådan diagnos inte sättas. För en närmare diskussion om den komplicerade relationen mellan kronisk smärta och beroende hänvisas till Läkemedelsverkets riktlinjer för behandling vid långvarig smärta och de referenser som listas där [2].

De generella diagnoskriterierna är gemensamma för beroende av olika substanser, och beroendeframkallande läkemedel skiljer sig i den bemärkelsen inte från alkohol eller illegala droger. Biverkningar och klinisk bild i övrigt varierar dock påtagligt mellan olika preparat. Vid långvarigt bruk av opioider är det vanligt med gastrointestinala och endokrina biverkningar, såsom hypogonadism och hypokortisolism [9]. En mer akut risk är överdoseringar, där intag av opioider i kombination med sedativa läkemedel utgör en särskild risk för andningsstopp och död. Detta faktum gör det angeläget att undvika samtidig förskrivning av både opioider och bensodiazepiner [10-12].

Bensodiazepiner kan hos äldre patienter ge påtaglig sedation och konfusion och öka risken för fallolyckor. Men även hos yngre patienter syns kognitiva och emotionella effekter som gör att närstående kan uppleva patienten som personlighetsförändrad och »avstängd«. Detta kan också bli problematiskt vid be-

HUVUDBUDSKAP

- Det finns flera skäl till restriktivitet i förskrivningen av opioider och bensodiazepiner, men att sätta ut dessa läkemedel uppfattas ofta som svårt.
- Den viktigaste insatsen för att minska läkemedelsberoende och andra komplikationer är att minimera antalet nyinsättningar och i stället erbjuda insatser med bättre risk-nyttoprofil.
- Samtidigt är pågående behandlingar angelägna att följa upp – vid tecken till beroendeutveckling eller andra komplikationer bör medlen i regel trappas ut.
- Ett sätt att underlätta för den enskilde förskrivaren är att införa ett konsekvent arbetssätt kring förskrivning av beroendeframkallande medel.



Figur 1. Antal patienter per 1000 invånare i Sverige, som fått opioider, bensodiazepiner och z-preparat utskrivna under aktuellt år. Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas om läkemedel.

handling av psykisk sjuklighet som ångestsyndrom, där man i dag i första hand rekommenderar kognitiv beteendeterapi, vilket innebär exponering snarare än undvikande. Sådan terapi har långsiktigt gynnsam effekt, men försvåras av de kognitiva och emotionella effekterna av samtidigt bensodiazepinintag. Enligt aktuella riktlinjer bör man inte använda bensodiazepiner vid behandling av ångestsyndrom [13].

När bör beroendeframkallande läkemedel trappas ut?

Den långsiktigt viktigaste åtgärden för att minska läkemedelsberoende är att minimera antalet nya ordinationer av beroendeframkallande medel. Både opioider och bensodiazepiner är användbara för vissa specifika indikationer (till exempel akut nociceptiv smärta eller alkoholabstinens), men för de flesta vanliga åkommor finns behandlingsalternativ med avsevärt bättre risk-nyttoprofil, i synnerhet på längre sikt.

Förutom att undvika att påbörja nya behandlingar med beroendeframkallande medel bör naturligtvis även äldre ordinationer som bedöms olämpliga sättas ut. I samband med receptförnyelse måste man som förskrivare göra en bedömning av risken kontra nytan, för att kunna identifiera och prioritera de patienter som är mest aktuella för nedtrappning. Vid en sådan bedömning kan en checklista med följande frågor vara användbar för att kartlägga olika typer av risker:

- Indikation för behandlingen? Det är inte alltid uppenbart vad som behandlas, till exempel om opioidförskrivning har inletts i samband med akut svår smärta och sedan har fortsatt. Finns indikationen kvar? Fungerar medicineringen för aktuell indikation eller krävs allt högre doser för att få effekt?
- Vilken dygnsdos tar patienten? Ju högre dos, desto större risk för biverkningar och komplikationer. För att underlätta jämförelser översätter man ofta doser av bensodiazepiner till diazepamekvivalenter och opioider till morfinekvivalenter (se exempelvis tabell i Läkemedelsverkets riktlinjer [2], där man också diskuterar skillnader i farlighet mellan olika preparat). Dygnsdoser av opioider motsvarande mer

än 100 mg morfin får anses som höga och därför särskilt angelägna att minska.

- Finns effektivare och säkrare behandlingsalternativ? I synnerhet vid långtidsbehandling bör man tänka bredare än bara läkemedel, exempelvis med fysioterapi eller kognitiv beteendeterapi.
- Föreligger samtidig behandling med opioider och bensodiazepiner? Sådan behandling medför ökad risk för bland annat intoxikationer och död och bör därför undvikas [10-12].
- Finns tecken till utveckling av tolerans eller andra möjliga symtom på beroende, till exempel att patienten på egen hand ökar dosen eller avfärdar alla alternativa behandlingar? Med patientens samtycke bör läkemedelsförteckningen kontrolleras för att utesluta parallell förskrivning av narkotikaklassade preparat från andra vårdgivare.
- Psykisk samsjuklighet, inklusive beroendetillstånd? Tidigare anamnes på intoxikationer? Är suicidrisken förhöjd?
- Somatisk samsjuklighet: Ålder, kognitiv svikt, risk för konfusion? Balanssvårigheter och/eller osteoporos?
- Ansvar gentemot samhället: Förmåga att köra bil? Om patienten är vårdnadshavare, finns det risker för minderåriga barn i hemmet? Att bedöma hur patienten fungerar i dessa sammanhang kan vara svårt, men avgörande för att säkerställa att ingen annan kommer till skada av patientens bruk av bensodiazepiner eller opioider. Det är viktigt att upplysa om vår anmälningskyldighet till Transportstyrelsen och socialtjänsten, och att anmälningskyldigheten i dessa fall går före tystnadsplikten.
- Finns välfungerande kontakt med patienten? Ömsesidigt förtroende? Förutsättningar och en plan för uppföljning?

Svaren på ovanstående frågor kan avgöra om patienten är aktuell för nedtrappning och hur snabbt man måste agera. I vissa fall, till exempel vid blandberoende eller komplex psykisk samsjuklighet, kan man remittera till beroendevården. I flertalet fall är det dock lämp-

ligast att den ursprungliga förskrivaren ansvarar även för nedtrappningen, i synnerhet om man lyckats etablera en god allians med sin patient. Det kan vara en utmaning om patienten tagit läkemedlet länge och gärna vill fortsätta med det.

I sådana situationer måste man beakta den påfrestning det kan innebära för patienten med en uttrappning och väga det mot de medicinska vinsterna med att preparatet sätts ut. I fall där det inte föreligger några överhängande risker enligt checklistan ovan kan en fortsatt förskrivning under noggrann uppföljning vara det bästa alternativet, i synnerhet om patienten använt preparatet länge utan att det uppkommit några beroendeproblem. Behandlingar som pågått länge måste sällan ändras akut, och man bör i stället diskutera en mer långsiktig plan för nedtrappning med patienten. Motiverande samtalsmetodik kan vara till hjälp i dessa situationer, där man gemensamt utforskar patientens ambivalens och kartlägger för- och nackdelar med behandlingen på kort och lång sikt. Målet vid ett första möte behöver då inte vara att ta fram en färdig plan för uttrappning, utan snarare att motivera till långsiktig förändring utifrån patientens egna mål och drivkrafter. I händelse av mer akuta problem, såsom fallolyckor, konfusion eller tydlig beroendeutveckling, bör man förstås agera snabbare och omedelbart trappa ut preparatet.

Vid tecken på toleransutveckling, som önskemål om högre doser och tätare recept, bör man ta diskussionen med patienten om att otillräcklig effekt av läkemedlet snarare tyder på att det är ett mindre lämpligt preparat där riskerna överväger nyttan. (Detta gäller naturligtvis inte vid palliativ behandling av cancerrelaterad smärta eller ångest i livets slutskede.)

För att kunna hantera förskrivning av narkotiska preparat och de risker som de medför är det viktigt att skapa en allians med patienten och tydliggöra ett gemensamt ansvar. En skriftlig patientinformation kan underlätta, med beskrivning av allmänna förhållningsregler och anledningar till att man kan behöva avbryta eller trappa ned behandlingen.

Hur gör man för att sätta ut dessa läkemedel?

Avbrott i långtidsbehandling med opioider eller bensodiazepiner kan ge upphov till obehagliga abstinensreaktioner. Om doserna inte varit påtagligt höga

rör det sig dock inte om farliga reaktioner. Vanliga symtom vid opioidabstinens är kallsvette, myalgi, snuva, diarré och dysfori. Abstinens från bensodiazepiner domineras oftast av psykiska symtom som oro, insomni och irritabilitet, men kan också medföra takykardi, hypertoni och i extrema fall konfusion och delirium tremens, som vid svår alkoholabstinens.

Det bästa sättet att minimera abstinensbesvären är att trappa ut läkemedlen, snarare än att bryta tvärt. Ofta börjar man med att regularisera läkemedelsintaget över dygnet för att undvika kraftiga svängningar i plasmakoncentrationer, varefter man inleder uttrappning i en jämn takt. Sådan uttrappning gör att fler patienter blir läkemedelsfria på sikt, jämfört med direkt utsättning. Det saknas dock vetenskapligt underlag för exakta rekommendationer kring hur snabbt en nedtrappning bör ske [14]. De rent medicinska riskerna är små, och om inte doserna varit mycket höga kan en nedtrappning under två till fyra veckor vara fullt tillräcklig. En längre nedtrappning, ibland över flera månaders tid, kan dock vara nödvändig av psykologiska skäl, i synnerhet för patienter som behandlats länge och är oroliga för hur de kommer att må när preparatet trappas ut. Det viktiga är att man kommer överens om en realistisk plan tillsammans med patienten.

Generellt är evidensläget av låg kvalitet när det gäller behandling av läkemedelsberoende. De flesta studier på området har inkluderat patienter som behandlats länge med läkemedlen, vare sig de utvecklat beroende eller ej, och resultaten kan inte självklart generaliseras till populationer med tydligt beroende.

Vid uttrappning av kortverkande bensodiazepiner rekommenderas att konvertera doserna till ett långverkande medel som diazepam. Det ger en mer stabil plasmakoncentration, vilket minskar risken för genombrott av svårare abstinensbesvär. Det finns visst stöd för att kognitiv beteendeterapi ökar andelen patienter som lyckas med nedtrappning av bensodiazepiner, och detta rekommenderas också i nationella riktlinjer [15, 16]. Olika varianter av farmakologisk tilläggsbehandling har föreslagits, men saknar övertygande vetenskapligt stöd [17].

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2022;119:20155

REFERENSER

- Brady KT, McCauley JL, Back SE. Prescription opioid misuse, abuse, and treatment in the United States: an update. *Am J Psychiatry*. 2016;173(1):18-26.
- Läkemedel vid långvarig smärta hos barn och vuxna - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2017;(3):23-53.
- McCrorie C, Closs SJ, House A, et al. Understanding long-term opioid prescribing for non-cancer pain in primary care: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2015;16:121.
- Förskrivning av opioider i Sverige. Läkemedel, doser och diagnoser. Rapport 17 feb 2020. Uppsala: Läkemedelsverket; 2020. Dnr 4.3.1-2018-102265.
- Förskrivning av opioider i Sverige. Användning över tid. Rapport 29 jun 2020. Uppsala: Läkemedelsverket; 2020. Dnr 4.3.1-2018-102265.
- Blanco C, Han B, Jones CM, et al. Prevalence and correlates of benzodiazepine use, misuse, and use disorders among adults in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(6):18m12174.
- Ramstedt M, Sundin E, Landberg J, et al. ANDT-bruket och dess negativa konsekvenser i den svenska befolkningen 2013 - en studie med fokus på missbruk och beroende samt problem för andra än brukaren relaterat till alkohol, narkotika, dopning och tobak. Stockholm: Stockholm förebygger alkohol- och drogproblem (STAD); 2014. Rapport nr 55.
- SOU 2011:35. Bättre insatser vid missbruk och beroende. Individ, kunskapen och ansvaret. Slutbetänkande av Missbruksutredningen. Stockholm: Socialdepartementet; 2011.
- de Vries F, Bruin M, Lo-batto DJ, et al. Opioids and their endocrine effects: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):1020-9.
- Sun EC, Dixit A, Humphreys K, et al. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *BMJ*. 2017;356:j760.
- Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*. 2012;125(1-2):8-18.
- Park TW, Saitz R, Ganoczy D, et al. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ*. 2015;350:h2698.
- Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019. Artikelnr 2019-1-16.
- Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(3):CD011481.
- Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019. Artikelnr 2019-1-16.

SUMMARY

When and how should addictive prescription drugs be tapered?

There are several reasons to be careful when prescribing opioids and benzodiazepines, but de-prescribing them is often perceived as difficult. The most important measure in order to reduce harms from these drugs is to minimize the number of new prescriptions. For many indications, treatments with a better balance of benefits and harms can be offered instead. Ongoing treatments are important to follow up – signs of addiction or other complications should typically lead to a decision to taper the drugs. One way of helping the individual prescriber is to adopt a consistent approach to prescription of addictive drugs.