

**REGIONAL LÄKEMEDELSRIKTLINJE**

Process	3.3.9	Version	2
Skapad av	LAG läkemedel psykiatri	Dokument id	L1PS1-02
Godkänd av	Läkemedelsrådet	Godkänt datum	2023-12-19
Gäller för	Utförare av hälso- och sjukvård i Region Skåne	Gäller t.o.m.	2025-12-19

## Bensodiazepiner i läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende (LARO)

### 1 Sammanfattning, rekommendationer och mål-nivå för patienter i LARO-behandling

Patienter i LARO-behandling som använder bensodiazepiner har generellt högre användning av också andra narkotiska substanser samt sämre psykosocial funktion jämfört med andra patienter i LARO-behandling. Bensodiazepiner identifieras i upp till 80 procent av metadon- och buprenorfinrelaterade dödsfall. I en nyare svensk studie var också z-preparat (zopiklon och/eller zolpidem) och pregabalin kopplat till död i överdos. Patientens användning av bensodiazepiner, samt eventuellt även andra lugnande läkemedel, skall därför särskilt uppmärksammas inför och under LARO-behandling. LARO-patienter bör inte behandlas med bensodiazepiner, pregabalin eller z-preparat i öppenvård. I de fall där nedtrappning av bensodiazepiner är aktuellt bör detta ske i en miljö där patienterna kan följas kontinuerligt.

- Patienter i LARO-behandling som även använder bensodiazepiner har generellt sämre behandlingsförlopp.
- Bensodiazepiner, pregabalin och z-preparat är kopplade till ökad dödlighet i patientgruppen.
- På grundval av ovanstående punkter bör LARO-patienter inte behandlas med bensodiazepiner, pregabalin eller z-preparat i öppenvård.
- Återfall i bensodiazepinanvändning under pågående LARO-behandling skall leda till ökade toxikologiska undersökningar och, om det inte finns uppenbara skäl att avstå från det, daglig monitorering och övervakat läkemedelsintag.

- I fall där det är aktuellt med nedtrappning bör detta ske i en miljö där patienten kan monitoreras kontinuerligt så som t ex slutenvård eller behandlingshem.
- Patienter med psykiatrisk samsjuklighet bör erbjudas annan behandling än med bensodiazepiner, pregabalin eller z-preparat.

## Innehåll

Bensodiazepiner i läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende (LARO) .....	1
1 Sammanfattning, rekommendationer och mål-nivå för patienter i LARO-behandling .....	1
2 Förändringar jämfört med tidigare version .....	4
3 Bakgrund och klinisk effekt .....	4
4 Symtom och kliniska fynd .....	4
5 Diagnostik .....	5
5.1 Bedömning inför behandling.....	5
6 Behandling .....	6
6.1 Behandlingsstart.....	6
6.2 Under behandling .....	6
7 Referenser .....	8

## 2 Förändringar jämfört med tidigare version

2023-12-19

Avsnitt	Uppdatering
	Förlängning av läkemedelsriktlinjens giltighetstid

## 3 Bakgrund och klinisk effekt

Bensodiazepiner rapporteras ofta som de mest använda substanserna vid sidan av opioider (1–4). Hos patienter i eller alldeles innan start av LARO-behandling uppger 46–77 procent felanvändning/icke-medicinsk användning av bensodiazepiner (1, 2, 5, 6). Felanvändning här i betydelsen icke-förskrivna eller förskrivna bensodiazepiner som används mer frekvent, i högre doser, längre tid, annat administrationssätt eller för annat syfte än tänkt. Studier har uppgett bensodiazepiner med snabbt upptag och verkan, t.ex. alprazolam, diazepam, flunitrazepam som mest föredragna preparat. Vidare att felanvändning med intravenöst alternativt nasalt intag är vanligt (1, 2).

Det har också rapporterats felanvändning av andra sedativa hos patienter med opioidberoende så som z-preparat och pregabalin. (5, 7–12).

## 4 Symtom och kliniska fynd

Det har rapporterats en högre grad av depression och ångest hos bensodiazepinberoende individer i LARO-behandling (13, 14). Det har samtidigt inte varit möjligt att i dessa studier avgöra om det beror på en högre grad av psykiatrisk samsjuklighet eller själva bensodiazepinberoendet i sig. Hög användning av bensodiazepiner försvårar både diagnostik och behandling av eventuell samsjuklighet. Användande av bensodiazepiner kan också vara kopplat till psykiska symtom som uppträder till följd av abstinens från alkohol eller andra droger. En annan orsak till bensodiazepinanvändning hos LARO-patienter kan vara för att få en högre grad av intoxikerande effekt vid kombination med metadon (2, 15–17).

Upprepade studier har visat att individer som använder eller felanvänder bensodiazepiner i högre utsträckning också i LARO-behandling fortsätter att använda andra opioider än det förskrivna och andra narkotiska substanser. De rapporterar även i högre grad psykiska besvär, överdoser, kriminalitet, arbetslöshet samt riskfyllt injektionsbeteende (13, 18). Vad gäller

kvarstannande i behandling, s.k. retention, har dock resultaten varit mer motstridiga. (1, 2, 6, 19)

Bensodiazepiner potentierar den sederande och andningsdeprimerande effekten av opioider och är en riskfaktor för död i överdos hos individer med opioidberoende. Bensodiazepiner har identifierats i upp till 80 procent av metadon- och buprenorfin-relaterade dödsfall (1, 2).

Bensodiazepinförskrivning har visats vara associerad med ökad risk för drogrelaterad dödlighet (20, 21).

I en nyligen publicerad studie från Sverige var föreskrivning av bensodiazepiner, Z-preparat eller pregabalin kopplat till ökad risk för död. I denna studie var såväl z-preparat som pregabalin associerat till en ökad risk för död i överdos (22).

## 5 Diagnostik

### 5.1 Bedömning inför behandling

Enligt Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om läkemedelsassisterad behandling vid opioidberoende (HSLF-FS 2016:1) ska ett opioidberoende ha funnits sedan minst ett år tillbaka. Beroende av alkohol eller andra narkotiska preparat i kombination med den läkemedelsassisterade behandlingen kan innebära en påtaglig medicinsk risk för patienten.

Vid ställningstagande till behandling genomförs psykiatrisk anamnes, psykiatriskt och somatiskt status samt toxikologisk undersökning. Dessutom bör man vid behov inhämta information från andra källor.

I andra delar av dokumentet betonas att försiktighet bör gälla avseende föreskrivning av bensodiazepiner vid LARO-behandling. En individuell bedömning i varje enskilt fall görs utifrån de rekommendationer som nämns i dokumentet. Ovanstående är i samklang med Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende.

## 6 Behandling

### 6.1 Behandlingsstart

Med tanke på den höga överdödligheten vid opioidberoende i sig, bör man inte avvakta med att inleda LARO-behandling även om patienten använder eller felanvänder bensodiazepiner.

Patienten ska erhålla en korrekt och noggrann information om riskerna vid samtidig användning av bensodiazepiner/z-preparat i kombination med LARO-behandling. Kartläggning av patientens aktuella intag av olika substanser behöver göras. Med patientens medgivande kan uppgifter inhämtas från läkemedelsförteckningen. Kontakta vid behov andra förskrivare för att begränsa/avsluta förskrivning av olämpliga läkemedel.

Svårighetsgraden av patientens problematik får däremot avgöra om behandling kan inledas i öppen- eller slutenvård. Andra ställningstaganden som måste göras vid start i öppenvård är anpassad ingångsdos och upptrappningstakt hos patient med samtidigt bensodiazepinintag. Dessa patienter behöver oftast lägre dos och längre upptrappningstakt än patienter utan bensodiazepinanvändning.

Vad gäller preparatval så är sannolikt överdödligheten något lägre med buprenorfin än metadon. Det är viktigt med tät, oftast daglig, monitorering av patientens kliniska status så länge patienten använder bensodiazepiner.

### 6.2 Under behandling

Vid återfall i bensodiazepinanvändning under pågående LARO-behandling blir det aktuellt med daglig monitorering, övervakat läkemedelsintag samt eventuellt ökad frekvens toxikologiska undersökningar. Ställningstagande skall också göras till att sänka dosen avseende patientens LARO-medicinering i de fall det bedöms föreligga en medicinsk risk. Vårdplanen ska vid behov omprövas och patienten bör erbjudas ökade psykosociala stödinsatser och vid behov samordning med socialtjänsten.

Om patienten trots maximala öppenvårdsinsatser har ett fortsatt riskfyllt användande av bensodiazepiner skall man ta ställning till andra stabiliserande insatser såsom inläggning inom slutenvården eller behandlingshemsvistelse.

Det finns särskilda utmaningar i patientgruppen som utvecklat bensodiazepinberoende. Karaktäristiskt för denna grupp är att patienterna

får abstinenssymtom vid minskning eller upphört intag och kan även drabbas av abstinenskomplikationer såsom abstinensepilepsi och/eller delirium.

Det finns inget omfattande vetenskapligt stöd för behandling vid beroende av bensodiazepiner hos patienter med samtidig LARO-behandling. Nationella riktlinjerna för vård och stöd vid missbruk och beroende rekommenderar nedtrappning till individer som inte kan sluta på sedvanligt sätt. Detta för att minska abstinenssymtom och minska risken för abstinenskomplikationer (21). De nationella riktlinjerna i detta avseende baseras dock på studier med patienter som endast var bensodiazepinerberoende och inte hade ett samtidigt opioidberoende.

Därför rekommenderar Region Skåne, med hänsyn till den särskilda medicinska risk som föreligger, att nedtrappning av bensodiazepiner sker i en miljö där patienten kan monitoreras mer kontinuerligt såsom i slutenvård eller på behandlingshem.

Att avbryta LARO-behandling mot patientens vilja är idag enligt gällande föreskrift en ovanlig åtgärd men kan vara nödvändig när den medicinska risken överstiger nyttan med behandlingen

*Dokumentet är fastställt och signerat se läkemedelsrådets protokoll daterad 2023-01-23 [Läkemedelsrådet - Vårdgivare Skåne \(skane.se\)](https://www.skane.se/om-skane/lakemedelsradet)*

## 7 Referenser

1. 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.
2. Lintzeris N, Nielsen S. Benzodiazepines, Methadone and Buprenorphine: Interactions and Clinical Management. *Am J Addict.* 2010;19(1):59-72.
3. DeMaria PA, Sterling R, Weinstein SP. The Effect of Stimulant and Sedative Use on Treatment Outcome of Patients Admitted to Methadone Maintenance Treatment. *Am J Addict.* 2000;9(2):145-53.
4. Specka M, Bonnet U, Heilmann M, Schifano F, Scherbaum N. Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Hum Psychopharmacol: Clinical & Experimental.* 2011;26(6):404-11.
5. Abrahamsson T, Widinghoff C, Lilliebladh A, Gedeon C, Nilvall K, Hakansson A. Interim buprenorphine treatment in opiate dependence: A pilot effectiveness study. *Subst Abus.* 2016;37(1):104-9.
6. Håkansson A, Widinghoff C, Abrahamsson T, Gedeon C. Correlates of Nine-Month Retention following Interim Buprenorphine-Naloxone Treatment in Opioid Dependence: A Pilot Study. *J Addict.* 2016;2016:6487217.
7. Bannan N, Rooney S, O'Connor J. Zopiclone misuse: an update from Dublin. *Drug Alcohol Rev.* 2007;26(1):83-5.
8. Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. *CNS Drugs.* 2016;30(7):647-54.
9. Schifano F. Misuse and Abuse of Pregabalin and Gabapentin: Cause for Concern? *CNS Drugs.* 2014;28(6):491-6.
10. Wilens T, Zulauf C, Ryland D, Carrellas N, Catalina-Wellington I. Prescription medication misuse among opioid dependent patients seeking inpatient detoxification. *Am J Addict.* 2015;24(2):173-7.
11. Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C, Kaemmerer N, Schreiner R, Mutschler J, et al. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(12):2021-5.
12. Baird CRW, Fox P, Colvin LA. Gabapentinoid Abuse in Order to Potentiate the Effect of Methadone: A Survey among Substance Misusers. *Eur Addict Res.* 2014;20(3):115-8.
13. Brands B, Blake J, Marsh DC, Sproule B, Jeyapalan R, Li S. The Impact of Benzodiazepine Use on Methadone Maintenance Treatment Outcomes. *J Addict Dis.* 2008;27(3):37-48.



14. Lavie E, Fatséas M, Denis C, Auriacombe M. Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment: Correlates of use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99(1–3):338-44.
15. Iguchi MY, Handelsman L, Bickel WK, Griffiths RR. Benzodiazepine and sedative use/abuse by methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend.* 1993;32.
16. Stitzer ML, Griffiths RR, McLellan AT, Grabowski J, Hawthorne JW. Diazepam use among methadone maintenance patients: Patterns and dosages. *Drug Alcohol Depend.* 1981;8(3):189- 99.
17. Spiga R, Huang DB, Meisch RA, Grabowski J. Human methadone self-administration: Effects of diazepam pretreatment. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2001;9(1):40-6.
18. Eiroa-Orosa FJ, Haasen C, Verthein U, Dilg C, Schäfer I, Reimer J. Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: Findings of the German randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2010;112(3):226-33.
19. Peles E, Adelson M, Schreiber S. Benzodiazepine usage during 19.5 years in methadone maintenance treatment patients and its relation to long-term outcome. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2014;51(4):285-8.
20. Leece, P., Cavacuiti, C., Macdonald, E.M., Gomes, T., Kahan, M., Srivastava, A., Steele, L., Luo, J., Mamdani, M.M., Juurlink, D.N., Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Predictors of opioid-related death during methadone therapy. *J. Subst. Abuse Treat.* 2015;57, 30–35.
21. McCowan, C., Kidd, B., Fahey, T. Factors associated with mortality in Scottish patients receiving methadone in primary care: retrospective cohort study. *BMJ.* 2009;338, b2225.
22. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Feb 28;174:58-64. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.01.013. [Epub ahead of print].
23. Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. Artikelnr 2015-4-2.