

# Oväntad biverkan av bensodiazepiner



## Kan diazepam orsaka dystonier?

En flicka i tonåren med Tourettes och Aspergers syndrom fick en tablett diazepam (Stesolid) 5 mg samt en tablett diklofenak 50 mg som förbehandling inför en datortomografiundersökning. Femton minuter därefter fick patienten dystonier i halsen och kroppen som höll i sig i cirka en timme och klingade av spontant. Hon hade reagerat på liknande sätt på bensodiazepinliknande narkosmedel (troligtvis midazolam) som liten, men hade däremot tagit diklofenak tidigare utan problem.

**DIANA RYDBERG**, ST-läkare/**BIRGITTA NORSTEDT WIKNER**, biträdande överläkare, Karolic (Stockholm), oktober 2007  
Drugline nr 23410

I amerikansk produktinformation för Valium anges att paradoxala reaktioner med muskelspasmer har rapporterats [1]; däremot står inget liknande i den svenska produktresumén för Stesolid [2].

**En fallrapport med två fall** av akut dystoni orsakad av diazepam har publicerats. I ena fallet fick en 25-årig kvinna muskelstelhet i nacken cirka nio timmar efter intag av tre stycken 10 mg diazepam-tabletter och fyra koffeintabletter. Hennes ankomststatus var normalt, förutom nackstelhet, som sedan utvecklades till en uttalad torticollis på höger sida med oförmåga att slappna av i nackmuskulerna. Symtomen försvann inom fem minuter efter administrering av difenhydramin (Desentol) 50 mg intravenöst, och patienten fick gå hem med en tredagarskur med difenhydramin. I det andra fallet inkom en 39-årig kvinna med generaliserade muskelspasmer. Patienten



Foto: Science Photo Library/IBL Bildbyrå

förnekade läkemedelsintag men berättade samtidigt att hon tre år tidigare hade haft liknande symtom efter intag av diazepam. Vid undersökning uppvisade patienten påtagliga och ofrivilliga, repetitiva tungrörelser som beskrivs som en »buckolingual dyston reaktion«, som försvann inom fem minuter efter det att hon fått difenhydramin 50 mg intravenöst. Toxikologiska prover visade diazepam och nikotin i serum, samt etanol och nikotin i urin [3].

En annan publicerad fallrapport beskriver akut dystoni hos en 14-årig pojke som fått midazolam 5 mg inför en endoskopi. Dystonin reverserades i detta fall med flumazenil 0,25 mg intravenöst. Författarna påpekar att dystona reaktioner, speciellt akatisi, efter intravenös sedering med bensodiazepiner kan vara vanligare än man tror och kan misstolkas som att patienten spänner sig inför ingreppet. Författarnas slutsats är att läkare i dessa situationer bör vara medvetna om detta och vid misstanke om dyston reaktion ge flumazenil [4]. Även vad gäller bromazepam (en bensodiazepin som inte är godkänd för försäljning i Sverige) finns en publicerad fallrapport om dystoni [5].

**Mekanismen bakom akuta dystonier** orsakade av bensodiazepiner är inte klarlagd, men det diskuteras att balansen mellan GABA och dopamin blir rubbad, vilket kan inducera extrapyramidala symtom. Behandling vid misstanke om bensodiazepinutlöst dystoni bör vara ett standardantikolinergikum [3] som biperiden (Akineton) eller liknande.

I det svenska biverkningsregistret finns inga rapporter om akut dystoni av

diazepam eller övriga bensodiazepiner [6]. I WHO:s biverkningsdatabas finns 476 rapporter om dystoni och »muscle contractions involuntary« för hela bensodiazepingruppen. Av rapporterna behandlar 46 dystoni och 45 »muscle contractions involuntary« på grund av diazepam [7]. Rapporterna i denna databas är inte sambandsbedömda.

**Sammanfattningsvis så finns** en publicerad fallrapport som beskriver två fall med dystoni som uppstått efter intag av diazepam. I båda fallen reverserades symtomen med difenhydramin. Mekanismen är oklar, men en rubbad balans mellan GABA och dopamin som orsak till utveckling av extrapyramidala symtom har diskuterats. Behandling vid misstanke om bensodiazepinutlösta dystonier och andra extrapyramidala symtom föreslås vara antikolinerg behandling såsom biperiden (Akineton) eller liknande.

## REFERENSER

1. Diazepam. Drugdex(R) System; Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (citerat 2007-10-24).
2. Stesolid (diazepam). Produktresumé (SPC). Actavis.
3. Hooker EA, Danzl DF. Acute dystonic reaction due to diazepam. *J Emerg Med.* 1988;6(6):491-3.
4. Stolarek IH, Ford MJ. Acute dystonia induced by midazolam and abolished by flumazenil. *BMJ.* 1990;300(6724):614.
5. Perez Trullen JM, Modrego Pardo PJ, Vazquez AM, Lopez Lozano JJ. Bromazepam-induced dystonia. *Biomed Pharmacother* 1992;46(8):375-6.
6. Swedis. Svenska biverkningsregistret (citerat 2007-10-24).
7. Vigibase. WHO:s internationella biverkningsdatabas (citerat 2007-10-24).

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på [www.lic.nu](http://www.lic.nu)

# Champix inte lämpligt för äldre med depression



**Kan vareniklin (Champix) ges till personer i hög ålder som samtidigt behandlas för depression?**

En man i 80-årsåldern som behandlas för depression, sömnbesvär och oro önskar hjälp med rökavvänjning och vill prova vareniklin. Han medicinerar med venlafaxin, oxazepam, propiomazin och zopiklon.

**BJÖRN BELFRAGE**, ST-läkare/  
**RICKARD MALMSTRÖM**, specialistläkare,  
Karolic (Stockholm), augusti 2007  
Drugline nr 23481

Nikotinersättningspreparat i kombination med motiverande stöd bör betraktas som förstahandsmedel för rökavvänjning, men om inte det fungerar kan vareniklin bli aktuellt för vissa personer [1, 2]. Det finns några saker som utgör potentiella problem hos den aktuella patienten, och de är ålder, övriga mediciner och bakomliggande psykisk sjukdom.

Inga personer över 75 år deltog i de fas 2- och 3-studier som låg till grund för godkännandet av Champix. Av de totalt 3 940 personer som fick vareniklin i studierna var 108 mellan 65 och 75 år. Man har alltså inte studerat rökare i 80-årsåldern [3]. Hög ålder ökar risken för nedsatt njurfunktion, och dosen kan behöva reduceras om njurfunktionen är kraftigt nedsatt [4].

Interaktionsdata är knapphändiga vad gäller vareniklin, men farmakokinetiska interaktioner är osannolika, eftersom preparatet utsöndras oförändrat via njurarna. Interaktioner med de övriga preparat som patienten tar har inte rapporterats, men man kan inte utesluta att effekten av sömnmedlen motverkas, eftersom sömnbesvär är en mycket vanlig biverkan av vareniklin [4]. Patienten får redan fyra CNS-aktiva läkemedel, och tillägg av ett femte ökar sannolikt risken för psykiska biverkningar.

**Bakomliggande psykisk sjukdom** utgör ett problem i detta fall. Personer som haft depression året före studierna fick inte delta i dem, och inte heller personer med tidigare psykos och paniksyndrom. När behandlingen med vareniklin avslutades, fick upp till tre procent av patienterna ökade besvär med irritabilitet, röksug, depression och/

eller insomni, vilket troligen kan minska vid nedtrappning av dosen [4].

I placebokontrollerade fas 2- och 3-studier drabbades 2,8 procent av dem som fick vareniklin i rekommenderad dos i 6–12 veckor av depressiva symtom, jämfört med 1,8 procent av dem som fick placebo. Biverkan i form av oro var dock mindre vanligt bland de vareniklinbehandlade än de placebobehandlade (4,8 procent respektive 6 procent) [5].

Rökstopp i sig kan bland annat orsaka nedstämdhet och sömnbesvär och även förvärra bakomliggande psykisk sjukdom [3, 4]. Sedan vareniklin godkänts



Foto: Johanna Hanno/Scampix

har både den europeiska och amerikanska läkemedelsmyndigheten uppmärksammat fall av självmordstankar och självmordshandlingar under eller efter behandling med medlet. I vissa fall uppkom symtomen före rökstoppet och i vissa fall hos personer utan tidigare psykisk sjuklighet. Detta har föranlett en utökad varningstext i produktresumén [6, 7].

**I Läkemedelsverkets svenska biverkningsdatabas** finns två fall av självmordstankar och ett självmordsförsök, dessutom två fall av depression, i samband med vareniklinbehandling. I ett av fallen av depression framgår att symtomen debuterade före rökstopp [8].

Rapporter om förvärrad bipolär sjukdom och schizofreni vid behandling med vareniklin har också publicerats [9–11].

All medicinsk behandling vid rökavvänjning bör kompletteras med någon form av psykologiskt stöd. Om resurser

saknas, kan den kostnadsfria Sluta-Röka-Linjen vara ett alternativ.

Det finns alltså flera faktorer som talar emot att behandla den aktuella patienten med vareniklin, men avgörandet bör grundas på en analys av vinsterna med ett rökstopp i relation till riskerna med behandlingen. I analysen bör man väga in förekomst av tidigare svår psykisk problematik och pågående psykiska symtom, vilket talar emot användning av vareniklin. Vinsten med ett rökstopp i hög ålder får också bedömas, men en förutsättning är att det är möjligt att följa patienten tätt avseende biverkningar.

**Sammanfattningsvis** bör nikotinersättning prövas i första hand, och oavsett medicinsk behandling bör någon form av psykologiskt stöd erbjudas. Man har inte studerat vareniklin på så gamla patienter, inte heller patienter med depression och antidepressiv behandling. Effekt och säkerhet för just den grupp han tillhör är alltså oklar. Preparatet misstänks ge en förhöjd risk för depressiva symtom och självmordstankar, vilket är olustigt med tanke på patientens depressiva besvär. Det finns också en risk för att sömnbesvären förvärras.

Vi avråder därför från att behandla denna patient med vareniklin, men om man ändå bedömer att vinsterna med ett eventuellt rökstopp överväger riskerna med behandlingen bör patienten följas noggrant avseende biverkningar.

## REFERENSER

1. Läkemedelsmonografi för Champix. Läkemedelsverket 2006-11-24. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
2. Belfrage, Malmström. Champix effektivare än Zyban men relativt få blir rökfria. 2007-07-09. [http://www.janusinfo.se/imcms/GetDoc?meta\\_id=9816](http://www.janusinfo.se/imcms/GetDoc?meta_id=9816)
3. EPAR. Scientific discussion; Champix. EMEA 2006. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-en6.pdf>
4. Fass 2007.
5. Medical review; Chantix. FDA 2006-05-10. [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021928s000-Chantix\\_MedR.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021928s000-Chantix_MedR.pdf)
6. Förstärkt varning för Champix. Läkemedelsverket 2007-12-14. [http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage\\_6792.aspx](http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage_6792.aspx)
7. FDA alert 2008-02-01. Varenicline (marketed as Chantix) Information. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/varenicline/default.htm>
8. Swedis (Läkemedelsverkets biverkningsdatabas; citerad 2008-02-06).
9. Morstad AE, Kutscher EC, Kennedy WK, Carnahan RM. Hypomania with agitation associated with varenicline use in bipolar II disorder (February). *Ann Pharmacother*. 15 Jan 2008.
10. Kohen I, Kremen N. Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1269-70.
11. Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1269.