

Läkemedelsberoende

Smärtstillande, lugnande, sömnmedel

ETT BESLUTSSTÖD VID UTREDNING OCH
BEHANDLING

Tobias Eriksson, chefsöverläkare

Beroendemedicin, Akademiska sjukhuset

” Ignorance is not so damnable as humbug; but when it
prescribes pills it may happen to do more harm.”

George Eliot

Förord

Denna kliniska handbok är tänkt som ett beslutsstöd i bemötande och inledande behandling av läkemedelsberoende patienter, inriktningen är på det medicinska omhändertagandet och de nog så viktiga psykologiska- och omvårdnadsmissiga insatserna nämns mycket kortfattat. Litteratur för fördjupning hittar du under referenser och min förhoppning är att den här enkla handboken är till hjälp men samtidigt väcker ditt intresse att lära dig mer om detta viktiga område.

<i>Innehåll</i>	<i>Sida</i>
Beroende och skadligt bruk av lugnande och sömnmedel <i>Historik, barbiturater, benzodiazepiner, Z-läkemedel, neuropsykologiska effekter, Preparatöversikt, ekvivalenta doser, indikationer, prevalens, förskrivningsmönster</i>	3-7
Diagnosen Beroende och Skadligt bruk <i>Hur många blir beroende vid legal förskrivning? riskfaktorer för beroende, begreppen lågdos- och högdosberoende, samsjuklighet, långtidsprognos, abstinenssymtom</i>	7-10
Utredning inför nedtrappning av BDZ eller Z-läkemedel <i>Beroendemedicinsk grundutredning, inför behandlingsstart, indikation för slutenvård</i>	11-12
Medicinsk behandling, nedtrappning av BDZ	13
Medicinsk behandling, nedtrappning av Z-läkemedel	14
Nedtrappning av pregabalin, Lyrica®	14
Behandling utöver nedtrappning	15
Uppföljning av nedtrappning och behandling	15
Beroende av smärtstillande läkemedel <i>Inledning, basal smärtlära, opioidanalgetika</i>	16-18
Utredning inför nedtrappning av opioider	19
Bedömning av opioidabstinens, COWS	19
Uppföljning av opioidnedtrappning	20
Om patienten använder både lugnande och smärtstillande	20
Principer och förslag på nedtrappning av opioider	20
Ekvipotenta doser, byte av preparat	20
Abstinensen, vad vill vi undvika?	21
Nedtrappning <i>Kodeininnehållande läkemedel, Tramadol, Oxikodon, Buprenorfin, Metadon</i>	21-24
Läkemedel för lindring av opioidabstinens	25
Nedtrappning av icke narkotikaklassade analgetika, koffein	26
Läkemedelsassocierad kronisk daglig huvudvärk, LKHD	26-27
När skall jag remittera patienten till Beroendemedicinsk mottagning?	27
Psykologisk behandling och omvårdnad	27
Sjukskrivning för läkemedelsberoende och skadligt bruk, F11-19	28
Bedömningsinstrument och skattningsskalor	29-30
Referenser, läsa vidare	31



Beroende och skadligt bruk av lugnande och sömnmedel

Historik

Redan 5000 år f.Kr. användes olika örter för deras lugnande och smärtstillande effekter av Sumererna, i Norden gick vi då fortfarande runt mellan grottorna och slog varandra i skallen med träklubbor.

Mald orm användes tidigt i Indien för att lindra mental agitation.

Den första pillermaskinen uppfanns 1787 och initialt får läkarna tillverka sina egna piller. Redan mot slutet av 1200-talet ser vi primitiva apotek i Europa och piller såldes över disk som påstods bota alla möjliga och omöjliga mentala tillstånd.

Under 1800-talets första hälft ser vi hur en läkemedelsindustri med stora ekonomiska intressen börjar ta form.

Brom, ett grundämne med mycket giftiga egenskaper, förskrevs i pillerform för att ge lugn. Visst blev man lugn men inte sällan av den enkla anledningen att man dog.

Idag används brom som mjukgörare inom industrin och passar förstås betydligt bättre i bilinredningar än som läkemedel.

Det första syntetiska läkemedlet som blev en succé var kloralhydrat, ett lugnande som inte var fullt så giftigt, inom kriminalvården användes detta flitigt som sederande och våra anstalter blev i ett slag betydligt lugnare, hade dock också farliga biverkningar och är sedan länge avregistrerat.

I början av 1900-talet kom barbituraterna. Dessa utvecklades av en grupp forskare och fick namn av en av deras fruar, Barbara. Hon skall enligt historien, vars sanningshalt inte är bekräftad, ha varit en osedvanligt sävlig och tråkig person som fick klockorna på väggarna att stanna.

Introduktionen skedde 1903 som lugnande och sömngivande och preparatet visade sig vara också vara ett potent narkosmedel.

Verkningsmekanismen handlar om en generell hämmande effekt på cellers funktioner genom minskad jontransport över cellmembran.

Att de gav beroende stod klart samma år men det dröjde ett halvt sekel innan man tog detta på allvar, och preparaten blev snabbt populära bland narkomaner.

Barbiturater ger vid abstinens relativt ofta epileptiska anfall, förvirring och delirium. Preparaten är svärdoserade och oavsiktliga dödsfall var tyvärr inte ovanliga utifrån andningsdepression eller cirkulationschock.

Det finns beskrivet hur "dånande damer dog som flugor". Detta handlade sannolikt om mer emotionellt instabila individer som i självskadande eller ångestreducerande syfte tog någon barbiturat i dödlig dos.

Exempel på Barbiturater ; Fenobarbital (Fenemal), Meprobamat (Restenil)

Bensodiazepinerna gör entrè

En polsk forskare tar fram en till synes värdelös substans men en biprodukt vid framställningen visade sig ha intressanta egenskaper. Bensodiazepinerna (förkortas tills vidare BDZ), som hade lugnande och sömngivande egenskaper, utvecklades i snabb takt, preparaten visade sig vara säkra och relativt ofgiftiga.

Man konstaterade att;

”enda sättet att ta livet av ett försöksdjur med Valium var att begrava det i tabletter...”

Librium registreras 1960, Valium 1965.

Läkarna välkomnade dessa ”säkra” preparat som förskrevs rikligt, mellan 1965 och 1970 ökade försäljningen i Sverige med 42 %. Under 70-talet var Valium det mest sålda läkemedlet i världen.

1971 narkotikaklassades preparaten, 1985 avregistreras majoriteten av barbituraterna då BZD tagit över marknaden helt.

Preparat: Klordiazepoxid(Librium), Diazepam(Valium, Stesolid), Oxazepam(Sobril).

Som en onödig men rolig kunskap kan nämnas att namnet Stesolid kommer från engelskans ”stay solid”. Läkemedel får ju fortfarande ibland handelsnamn som skall anspela på den önskade effekten.

Verkningsmekanism och effekter av BDZ

BDZ binder till speciella receptorer som potentierar GABA-signalering i hjärnan. GABA (gammaaminosmörtsyra) är en hämmande signalsubstans i nervsystemet, vårt egentillverkade lugnande medel.

Vi ser en minskad produktion av stimulerande signalsubstanser som noradrenalin, serotonin och acetylkolin som behövs för vakenhet, muskeltonus, koordination, minne och exekutiva funktioner.

Det finns också receptorer för BDZ perifert i kroppen som i tjocktarm, muskler mm. Funktionen här är oklar men forskning pågår och sannolikt genereras en del av de utsättningssymtom som beskrivs vid abstinens från perifer vävnad.

Effekten av preparaten blir;

- Ångestlindrande (amygdala)
- Lugnande (locus coeruleus)
- Muskelrelaxerande (ryggmärgsnivå)
- Kramplösande (generellt CNS)

Preparaten skiljer sig en del åt var de påverkar mest, Stesolid tycks ha en förkärlek för ryggmärgen och är också mer muskelrelaxerande än andra BDZ.

Det finns också individuella skillnader mellan personer avseende effekt och upplevda biverkningar. Det som ses med BDZ är att de preparat som har en förmåga till snabb koncentrationsstegring i kroppen, självklart även dosberoende, kan ge en paradoxal stimulerande effekt med eufori, eller agitation under stegringsfas.

Detta fenomen har setts inte minst med Flunitrazepam (Rohypnol) som använts flitigt bland kriminella och våldsverkare. En blandning av Rohypnol och alkohol förstärker denna paradoxala effekt och kallas i missbrukskretsar för ”turbo”.

Bensodiazepinbesläktade preparat, Z-läkemedel

- Zolpidem (Stilnoct®)
- Zopiklon (Imovane®)
- Zaleplon (Sonata®)

Dessa preparat introduceras på marknaden på 1990-talet.

Lanseras som sömnmedel utan risk för beroende och får initialt skrivas på vanliga recept. Kallas ofta för Z-läkemedel eller Z-droger.

Verkningsmekanismen är väsentligen lika som för BDZ och ganska snart står det klart att dessa också kan ge beroende varför det är narkotikarecept som gäller idag.

Läkemedlet används inte sällan dagtid som en del av ett blandberoende och som hjälp vid avtändning av centralstimulantia eller opiater.

Preparaten beskrivs som partiellt korstoleranta med BDZ vilket kan utnyttjas vid avgiftning där det många gånger är lämpligare att byta ut till en mer långverkande BDZ inför nedtrappning, se schema för ekvivalenta doser.

Neuropsykologiska effekter av Bensodiazepiner

- Exekutiva funktioner, planering påverkas negativt
- Svårt för förändringar, rigiditet
- Uppmärksamhet och motorisk uthållighet försämras

Kognitiva svårigheter påminner mycket om skador man förvärvar efter längre tids alkoholbruk, man ser dock inga strukturella skador och tillstånden uppfattas vara reversibla.

Det finns dock några studier som antyder att kognitiv dysfunktion kan bli bestående hos patienter efter mångårig behandling med bensodiazepiner. Detta visas bland annat i en metaanalys av Samantha A. Steward som publiceras 2005 i Journal of Clinical Psychiatry.

Den dysfunktion som noteras är diskret och det är svårt att bedöma om det har någon betydelse i patientens dagliga liv. Man har här jämfört med kontroller som inte använt bensodiazepiner och det är förstas svårt att bedöma vilken effekt den psykiatriska diagnosen haft på den kognitiva förmågan.

Svårigheter, om än reversibla, som vi kan se uppträder redan efter relativt kort tids behandling med terapeutiska doser och utgör ett gott skäl till att ompröva medicineringsen vid det vi beskriver som lågdosberoende.

BDZ skall inte utgöra ett förstahandsval vid medicinsk behandling av ångest utan endast utgöra komplement till mer moderna antidepressiva under de första veckornas behandling för att kupera den ökade ångest som relativt ofta kan ses vid insättning av SSRI och SNRI.

Preparatöversikt, ekvivalenta doser

Nedanstående tabell hjälper dig när du skall räkna om doser mellan olika preparat vid upprättande av ett nedtrappningsschema. Diazepam har flera aktiva metaboliter med varierande halveringstid.

Vid byte från kortverkande till ett mer långverkande preparat kan viss nedjustering av dos behöva göras utifrån ackumulation och risk för sedation.

<i>Preparat</i>	<i>Tillslagstid, tim</i>	<i>Halveringstid, tim</i>	<i>Ekvivalent dos, mg</i>
Klonazepam, Iktorivil	1-4	20-60	0,5-1,0
Triazolam, Halcion	1,7	2-4	0,5
Alprazolam, Xanor	1	12	1,0
Flunitrazepam, Fluscand	1	13-19	1,0
Lorazepam, Temesta	1-2	12	0,5-1,0
Nitrazepam, Mogadon	1,5	18-36	5,0
Diazepam, Stesolid	1	20-70	10,0
Oxazepam, Sobril	2	10	25,0
Zolpidem	kort	2-3	20,0
Zopiklon	kort	4-6	15,0

Indikationer för BDZ och BDZ-besläktade preparat

Det är tyvärr inte så enkelt att man kan avregistrera preparaten utifrån deras risk för missbruk och beroende. För en hel del patienter är de under perioder nödvändiga och livräddande och någon beroendeutveckling ses inte emedan det för andra snabbt kan kompliceras med skadligt bruk och beroende.

Om BDZ anses indicerat skall behandlingstiden vara så kort som möjligt och kontinuitet i vårdkontakten är synnerligen viktig.

❖ Ångestsyndrom

Omfattande och god dokumentation kan ses vid flertalet ångestsyndrom. Preparaten kommer att vara kvar som komplement till antidepressiva och psykologiska behandlingsmetoder. Saknar biverkningar som sömnstörning och sexuell dysfunktion.

❖ Depressionsbehandling

BDZ saknar antidepressiv effekt i sig själva men är många gånger ett nödvändigt komplement som ångestlindrande till antidepressiva under de första veckorna av behandling.

❖ Abstinensbehandling

Förstahandsval vid behandling av alkoholabstinens.

❖ Sömn

Kortvarig eller intermittent behandling.

❖ Spasticitet, epileptiska kramper

Används vid cerebral pares med spasticitet, akut och förebyggande behandling vid epilepsi.

Prevalens, förekomst, av beroende eller skadligt bruk av BDZ och besläktade preparat

Den statliga missbruksutredningen konstaterade att det saknas exakta prevalensdata avseende missbruk och beroende av lugnande och sömnmedel.

Folkhälsoinstitutet genomförde en befolkningsstudie där 1,1 % eller 65000 individer i åldrarna 16-64 år angav problem som kan relateras till beroende eller skadligt bruk.

I ett genomsnittligt län eller landsting handlar det om 450-550 unika individer som på något sätt under ett år vårdas under diagnos beroende eller skadligt bruk av läkemedel, här inkluderas även smärtstillande som opioider.

Missbruksutredningen konstaterar att de flesta landstingen saknar vårdprogram för denna grupp, mer forskning behövs och det finns ett angeläget behov av nationella riktlinjer.

I de nationella riktlinjerna för missbruks- och beroendevård från 2007 omnämns inte läkemedelsberoende men i den reviderade upplagan från 2015 har detta område inkluderats. Här ges rekommendationen att patienten bör erbjudas KBT som tillägg till nedtrappning av bensodiazepinerna till personer med långvarigt bruk av preparaten där sedvanlig utsättning inte är möjlig. Motsvarande rekommendation ges vid annat läkemedelsberoende. Dock finns inget om blandberoende beskrivet i de reviderade riktlinjerna.

Köns- ålders- och geografiska skillnader i förskrivning av BZD

Fler recept skrivs till fertila kvinnor jämfört män i samma ålder. Förskrivningen ökar med åldern för både män och kvinnor men hos kvinnorna ökar den mer.

En finsk forskare har lanserat två hypoteser för att förklara könsskillnaderna i förskrivning.

”Kvinnor pratar mer”-hypotesen, där kvinnor är bättre än män att verbalt uttrycka och beskriva sin psykiska ohälsa vilket resulterar i ett recept.

”Substitutionshypotesen”, där män beskrivs använda alkohol i högre utsträckning än kvinnor för att kupera sin oro och håglöshet.

På TUB-enheten i Stockholm, som är den verksamhet i Sverige som har störst erfarenhet av läkemedelsberoende utgör kvinnliga patienter mer än 66 %.

Upprepade genomgångar av läkemedelsstatistik visar geografiska skillnader med högst förskrivning i sydväst, Valiumkusten, och minskande ju längre åt nordost man kommer. Norrlandslänet ligger generellt lågt i förskrivning, men vi ser högre konsumtion av alkohol i dessa områden. Det är också färre kvinnor i Norrland och sannolikt svårare att erhålla läkarkontakt.

I Stockholm sker förskrivningen främst av psykiatriker emedan i Malmö och Västra Götaland sker förskrivningen framför allt av husläkare.

Diagnosen Beroende och skadligt bruk

Här vill jag påminna om kriterierna för beroende eller skadligt bruk, diagnosen missbruk har försvunnit i och med DSM-5 vilket är tillfredsställande då begreppet inte har någon medicinsk relevans utan handlar mer om att bryta lagar och normer.

Man har i DSM-5 tagit bort missbrukskriteriet *problem med rättvisan* och i stället lagt *till sug efter drog (craving)* som är mer medicinskt förankrat. Kriterierna från de gamla diagnoserna missbruk och beroende har slagits ihop till en diagnos.

Vi kallar det idag substansbruksyndrom (substance use disorder, SUD) där vi dessutom har delat in det i olika svårighetsgrader utifrån hur många av de totalt 11 kriterierna som är uppfyllda. Milt syndrom (2–3 kriterier), måttligt syndrom (4–5 kriterier) och svårt eller allvarligt syndrom (6 kriterier eller mer).

I den svenska sjukvården använder vi till vardags ICD-10 som beskrivs nedan.

För **Beroendediagnos** (F 13.2) krävs Enligt ICD-10 att minst tre av nedanstående sex kriterier uppfylls under en tolv månadersperiod;

- Personen upplever ett starkt sug eller tvång att ta drogen.
- Kontrollförlust avseende mängd, varaktighet och tidpunkt.
- Abstinensbesvär och återställarbehov.
- Toleransökning.
- Ett alltmer drogcentrerat liv där viktiga sociala aktiviteter ges upp, avsevärd tid går åt för att skaffa, inta eller hämta sig från effekten av intagen drog.
- Fortsatt användning trots medvetenhet om negativa fysiska och psykiska följder av bruket.

För diagnosen **Skadligt bruk** (F 13.1) krävs att;

- Personen fortsätter använda drogen trots negativa fysiska, psykiska eller sociala konsekvenser.

Hur många blir beroende vid legal förskrivning?

- Det är svårt att förutspå vem som skall bli beroende.
- En stor grupp har nytta av behandling och utvecklar inte beroende.
- En svensk studie följde 561 BDZ-patienter; 42 % blev långtidsanvändare och man såg att 10 % fortfarande använde BDZ efter 10 år.
- Risken för beroendeutveckling ökar med dos och varaktigheten av behandlingen.
- Beroendeutveckling har setts efter behandling som överstiger 4 veckor.
- Intermittent behandling minskar risken för beroendeutveckling.
- Det finns kända patientrelaterade riskfaktorer, se nedan.

Patientrelaterade riskfaktorer för BDZ-beroende

- Patienter med annat beroende eller missbruk.
- Patienter med ärftlig belastning för beroende.
- Patienter med personlighetssyndrom av framförallt emotionellt instabil- eller antisocial typ.
- Patienter som behandlas för depression eller ångestsyndrom utan adekvat antidepressiv behandling med läkemedel eller psykologiska insatser.

Begreppen lågdos- och högdosberoende

Lågdosberoende

- Patienter erhåller abstinenssymtom vid utsättande av låga till normala terapeutiska doser
- Kan ses hos 15–50% av behandlade patienter och kan uppträda redan efter en månads regelbundet bruk
- Abstinensen kan misstolkas som recidiv av de sjukdomssymtom man initialt ville behandla och leder till återinsättning/fortsättning av medicineringsen. Det finns både en fysisk- och en psykisk komponent i beroendeutvecklingen

Högdosberoende

- Beroende av doser över terapeutisk nivå

Det är viktigt att inte misstolka psykopatologi som fanns redan innan BDZ förskrevs som abstinenssymtom eller permanenta skador av behandlingen.

Samsjukligheten är betydande och ställer höga krav på uppföljningen och diagnostik efter nedtrappningsfas.

Även de forskare som är kritiska till lågdosbegreppet uppfattar det ändå i regel som rimligt att ompröva medicineringsen utifrån att BDZ även i terapeutiska doser kan ge kognitiva problem.

Samsjuklighet

I en grupp alkoholberoende patienter (n 153) fann man att 15 % samtidigt var beroende av BDZ.

Bland friska kontroller var motsvarande siffra 1 %.

Vid TUB-enheten i Stockholm fann man vid ett projekt att 38 % av patienterna som sökte vård för läkemedelsberoende även hade ytterligare minst en psykiatrisk diagnos.

En finsk studie ger vid handen att nästan alla deltagare i en studie för nedtrappning av BDZ hade en pågående eller tidigare axel I problematik. 64 % uppfyllde kriterierna för någon personlighetsstörning och borderlineproblematik kom att innebära särskilt dålig följsamhet.

Långtidsprognos efter nedtrappning

Det finns få långtidsuppföljningar av patienter med läkemedelsberoende.

I en studie från 1984 följdes 50 patienter upp under sex år efter avslutad nedtrappning av Allgulander med medarbetare. I gruppen hade 80 % återfallit i beroende, social nedgång var påtaglig och dödligheten hög, där 12 % hade avlidit, majoriteten i suicid.

Mer upplyftande resultat anges av Britt Vikander från TUB-enheten i modern tid där omvårdnad, terapi och långsam nedtrappning gör att drygt 80 % av patienterna klarar av nedtrappning och frekvensen återfall efter fem år är mindre än 20 %.

Det är uppenbart att ett tydligt vårdprogram med långsam nedtrappning förbättrar möjligheterna för patienterna vad gäller både livskvalitet och överlevnad

Abstinenssymtom vid BDZ-utsättning

- Ökad hjärtfrekvens, blodtryck eller kroppstemperatur
- Ökad handtremor
- Sömnsvårigheter - Vanligt förekommande och mest uttalade första 4-6 veckorna och kan kvarstå under tre månader
- Ångest
- Illamående/kräkning
- Psykomotorisk oro
- Perceptionsstörningar – Kan variera från att man upplever ljud, ljus, smak och lukt annorlunda och besvärande till illusioner eller regelrätta hallucinationer. Brinnande, rinnande känsla i huden.
- Delirium - Som ovan men med tillägget att ordentlig förvirring eller bristande verklighetsprovning dyker upp. I regel relaterat till illegala höga doser, uppträder efter några dagar upp till en vecka efter utsatt preparat
- Epileptiska krampanfall - Ses vid snabb utsättning, ofta förknippat med delirium och vid blandberoende med alkohol. Tillståndet är potentiellt livshotande där svåra status epilepticus kan uppträda.

Upplevelsen av abstinens beror av många faktorer;

- Vilken typ av preparat som brukats och hur länge.
- Samsjuklighet.
- Upplevelsen av stöd hemma.
- Support från behandlingsprogram vad gäller psykologiska, medicinska och omvårdnadsaspekter.

Långvariga symtom, den protraherade abstinensen, är svårvärderad då annan psykisk ohälsa kan ge identiska symtom. Motiverar till uppföljning under ett år efter avslutad nedtrappning.

Det som fortfarande kan ses efter 6 månader är lättirritabilitet, muskelspänningar och ambivalens.

Utredning inför nedtrappning av BDZ eller BDZ-besläktade preparat

Patientens beredskap och motivation till förändring måste utvärderas och våga ställa den fråga som alltid skall ställas inför behandlingsinsatser avseende beroende eller skadligt bruk - varför vill du lägga ner bruket just nu?

Förhör dig också om patientens förväntningar och oro inför nedtrappningen.

Vid utredningen bör du kartlägga patientens förutsättningar genom att försöka svara på de nedanstående frågeställningarna;

- Vilka tidigare behandlingsförsök finns hos patienten?
- Vilket eller vilka preparat har brukats och under hur lång tid? Doser?
- Finns flera förskrivare? "Doctor shopping"?
- Patientens personliga förhållanden? Misstanke om psykiatrisk samsjuklighet?
- Tas andra psykofarmaka, smärtstillande? Andra droger, riskbruk av alkohol?
- Har det förekommit komplikationer vid tidigare försök till nedtrappning som epilepsi eller delirium?
- Finns samtidig somatisk sjukdom eller smärta?

För att kunna besvara frågorna är det angeläget att genomföra en beroendemedicinsk grundutredning. Vad bör ingå i denna undrar du förstås?

Beroendemedicinsk grundutredning

- Somatiskt status
- Psykiskt status inklusive suicidriskbedömning
- Provtagning: Blod- och leverstatus, krea och PETH. U-droger alt. Salivanalys.
- AUDIT (självskattning. Riskbruk av alkohol)
- DUDIT (självskattning. Drogbruk och icke ordinerat bruk av läkemedel)
- PHQ-9 (självskattning. Screening av depression, skattning av svårighetsgrad)
- ASRS (självskattning. Screening av ADHD hos vuxna)
- EQ-5D (självskattning. Hälsorelaterad livskvalité)
- CGI-S (bedömerskattning. Sjukdomens svårighetsgrad)
- Läkemedelsgenomgång och inhämtande av patientens tillåtelse att ta fram den nationella patientöversikten (NPÖ).

Skattningsskalor och bedömningsinstrument förklaras under separat rubrik i slutet av handboken.

Ovanstående tio punkter kan avhandlas vid första besöket och de fem formulären för självskattning kan fyllas i före eller i samband med första kontakt.

Utöver ovanstående skall en MINI (kortfattad diagnosisk intervju för de viktigaste psykiatriska tillstånden enligt DSM-5 eller ICD-10) genomföras. Om tillståndet tillåter kan denna göras någon vecka efter påbörjad kontakt på mottagningen. Detta för att få en mer rättvisande bild i en mer stabil klinisk situation.

Behov av utvidgad provtagning kan uppstå. Exempel på detta kan vara provtagning avseende ämnesomsättning och kalcium om depression föreligger eller hepatitprover om injektionsbruk framkommer i anamnesen. Se aktuella vårdprogram för detta.

Inför behandlingsstart

Efter att ovanstående frågeställningar är avklarade är det rimligt att också besvara nedanstående tre frågor;

- Tillåter patientens tillstånd och personliga förhållanden poliklinisk kontakt?
- Behövs en diskussion med vårdgrannar eller socialtjänst, indikation för SIP?
- Vad skall ske om patienten uppvisar dålig följsamhet?

När ni kommit så här lång är det dags att upprätta en vårdplan där patienten skall förses med ett eget signerat exemplar. I denna skall man kortfattat beskriva innehåll och villkor för vården. Här kan man till exempel notera att Dosapoteket skall användas för att se eventuell sidoförskrivning, vidare skall det framgå att patienten återgår till inremitterande om behandlingen av någon anledning avbryts.

Om behandlingen bör inledas i slutenvård skall avdelningen kontaktas för planering av detta och delges förslag på vårdplan.

Indikation för slutenvård

En patient som vid utredningen visar sig ha ett allvarligt blandberoendesyndrom bör planeras för inläggning initialt. En förutsättning för denna planering är en kontakt med socialtjänsten då efterföljande behandlingshem kan vara indicerat för god och säker vård. Även om patienten använder sig av "doctor shopping", vilket innebär flera förskrivande läkare, som inte i sig innebär ett illegalt bruk kan LVM bli aktuellt om situationen är instabil med risk för överdosering.

Andra indikationer för slutenvård kan vara;

- Suicidrisk, upprepade intoxikationer
- Användning av höga doser
- Svår abstinens, tidigare misslyckade polikliniska nedtrappningar
- Psykiatrisk samsjuklighet
- Graviditet
- Anamnes med våldsamt beteende

Emellanåt blir det aktuellt att lägga in patienten sista delen av nedtrappningen som inletts i öppenvård. Detta kan vara aktuellt när tidigare försök misslyckats med omedelbart återfall. Vidare kan denna inläggning medge bättre förutsättningar för utredning av eventuell samsjuklighet när patienten inte längre är påverkad av sina läkemedel.

När det gäller patienter med tidigare våldsamt beteende kan initial slutenvård vara nödvändig för att se att följsamhet finns och att tillståndet är så stabilt att öppenvård är möjlig.

Dessa patienter skall bedömas av specialistläkare och våldsrisksbedömning kan ske med ett skattningsinstrument som V-RISK-10 (Violence Risk Screening-10) som förklaras under rubrik bedömningsinstrument och skattningsskalor i slutet av handboken.

Medicinsk behandling, nedtrappning av bensodiazepiner

Min beskrivning av nedtrappning skall ses som förslag där det givetvis kan finnas skäl att justera behandlingen vid behov. En del patienter är inställda på en tämligen rask nedtrappning men det är angeläget att man inte går för snabbt fram med risk för bakslag.

Upplevelsen av nedtrappning är synnerligen individuell och uppträder besvärliga abstinensbesvär skall man stanna upp och låta patienten stabiliseras på den nya lägre dosen.

Det är sällan fel att pausa nedtrappningen men man skall i regel undvika att höja dosen. Uppträdande av abstinensbesvär kan indikera en för snabb takt på nedtrappning och således skall schemat justeras.

Nedtrappning av höga FASS-doser kan lämpligen ske med 10 % av dygnsdosen på en tvåveckorsperiod, det innebär att en Stesoliddos på 15 mg kommer att trappas ut på ungefär 11 veckor.

Om patienten använder doser som vida överstiger terapeutiska doser är det rimligt att byta till mer långverkande preparat och genast halvera dosen alternativt lägga sig på en max-dos enligt FASS.

Dessa patienter är initialt kandidater för observation i slutenvård och självklart skall screening efter andra droger göras för att utesluta blandberoende och risk för allvarliga interaktioner. Om startdosen är för hög märks detta utifrån stor sedation och ataxi, likaså blir vi snart varse om vi lagt doseringen i underkant då kraftig abstinens uppträder.

Om patienten samtidigt använder opioider skall dessa trappas först om tillståndet tillåter, kom dock ihåg att det är bensodiazepinabstinensen som kan bli farlig och skall prioriteras kliniskt. Opioidnedtrappning i slutenvård kan ske relativt snabbt, se denna rubrik i handboken. Kom ihåg att blandberoende utgör slutenvårdsindikation initialt.

Här nedan följer några förslag för framgångsrik nedtrappning;

- Om patienten använt långverkande preparat kan dessa med fördel behållas och användas för nedtrappning
- En del patienter känner stark oro inför byta av preparat varför man då kan göra en tydlig fördelning över dygnets vakna timmar. Detta för att undvika fluktuationer i blodkoncentration och att patienten måste "medicinera ikapp" med en högre dos på morgonen. En strikt dosregim kommer att stabilisera läget.
- Efter stabilisering genom fördelning över dagen kan kortverkande preparat snart bytas till mer långverkande innan nedtrappningen påbörjas.
- En fördel med oxazepam är att det saknar aktiva metaboliter och en relativt kort halveringstid gör det lättstyrt.
- En fördel med diazepam är att den utifrån halveringstid kan doseras några få gånger per dygn och patienten kommer undvika fluktuationer och effekt kvarstår också på morgonen vid uppvaknandet.
- Om patienten använt en kombination av bensodiazepiner skall den med kortast halveringstid sättas ut först om inte övergång till långverkande blir fallet.
- Det kan finnas ett psykologiskt värde i att lämna Z-läkemedel som används för sömn orörda under första hälften av nedtrappningen. Dessa skall dock sättas ut innan övrig nedtrappning är klar för att undvika uppträdande av abstinens på förmiddagen.

Medicinsk behandling, nedtrappning av Z-läkemedel

Med Z-läkemedel menar vi zolpidem eller zopiklon. När man skall räkna om dessa i ekvivalenta doser med bensodiazepiner används tabellen på sidan 6.

Vi kan se olika mönster i användningen av dessa preparat och måste anpassa insatserna efter dessa.

En grupp patienter har en primär sömnstörning med toleransökning som gjort att behandlingen havererat. Dessa patienter har tagit preparatet till natten och här kan man inleda med en gradvis reduktion med en tablett (5 eller 7,5 mg) varannan vecka med samtidiga insatser för att tackla sömnstörningen. Dessa handlar om sömnhygien, andra livsstilsråd som kost och motion och eventuellt tillägg av melatonin eller annat icke beroendeframkallande preparat. Självklart skall man genom beroendemedicinsk grundutredning fånga eventuell alkoholöverkonsumtion eller somatiskt tillstånd som sömnapné syndrom.

En annan grupp har använt preparaten som dagsedativa och här är det rimligt att sätta över patienten på långverkande preparat och hantera som en nedtrappning av andra bensodiazepiner. Dessa patienter har ofta använt betydligt högre doser än gruppen ovanför, här är det också angeläget att leta tecken till blandberoende.

Av någon anledning har jag haft större framgång med dessa patienter vid övergång till oxazepam doserat flera gånger per dag än genom att använda diazepam.

Nedtrappning av pregabalin, Lyrica®

Pregabalin är en GABA-analog som har hittat en bred användning inom sjukvården. Indikationer för behandling inkluderar perifer och central neuropatisk smärta och som tilläggsbehandling vid fokal epilepsi. Inom psykiatri används preparatet tämligen ofta på indikationen generaliserat ångestsyndrom (GAD).

Pregabalin kan vara ett effektivt läkemedel för smärta eller ångest och det är angeläget att patienter som behöver denna hjälp och kan hantera preparatet skall få det. Dock förstår du utifrån dess likheter med bensodiazepiner att det kan felanvändas och missbrukas.

Vi ser inom beroendemedicin inte så mycket beroende av detta men väl felanvändning. Man kan uppleva en eufori vid intermittent användning av en hög dos och således tas det inte enligt ordination utan man är utan någon dag för att sedan ta 1200 mg eller mer vid ett tillfälle. Maxdos enligt FASS är 600 mg per dygn doserat på tre tillfällen.

I vissa länder har pregabalin narkotikaklassats men inte i Sverige.

Redan 2011 kunde vi läsa i läkartidningen om pregabalin och dess risk att utveckla beroende. Det finns idag mer än 100 beroenderelaterade biverkningsrapporter från mer än 10 länder och att vi kan se tydliga utsättningssymtom vid behandling som överstiger en månad.

Symtom som beskrivs vid snabb nedtrappning är kraftig sjukdomskänsla som vid influensa med huvudvärk, svettningar och yrsel. Vidare beskrivs sömnlöshet, ångest och illamående vid utsättning.

En nedtrappning kan göras medicinskt säker på 7–10 dagar men för att undvika obehagliga utsättningssymtom med risk för dålig följsamhet kan preparatet sättas ut gradvis från 600 mg under en period om 3-4 veckor.

Behandling utöver nedtrappning

Om annan beroenderelaterad samsjuklighet finns skall denna åtgärdas för att stabilisera läget och ge förutsättningar för nedtrappning. Det kan handla om att initiera Antabus till en patient med hög alkoholkonsumtion för att undvika självmedicinering eller medicinska risker vid nedtrappning.

En stor del av framgången vid behandling av läkemedelsberoende är en kontinuitet hos samma behandlare eller fasta vårdkontakt under åtminstone ett år. Detta för att också möjliggöra en rimlig uppföljning och kunna tackla komplikationer som uppstår efter den initiala nedtrappningen. En tillgänglighet för patienten till denna fasta vårdkontakt ger bättre följsamhet och den trygghet som krävs för ett tillfredsställande resultat.

Vidare måste vi uppmärksamma och kunna hantera demaskerad samsjuklighet samt hjälpa patienten att mobilisera vårdgrannar om psykosocial- eller ekonomisk situation kräver detta.

Samtal av kognitiv beteendeterapeutisk karaktär och psykoedukation om abstinens och annan ohälsa är viktiga delar av behandlingen som kan ske enskilt eller i grupp.

Utifrån ovanstående bör ett team som arbetar med läkemedelsberoende bestå av läkare, psykolog, sjuksköterska och kurator. Tillgång till apotekare är angeläget. Teamets roll blir ofta att ombesörja en parallell kontakt med annan psykiatrisk öppenvård utifrån samsjuklighet eller att samordna insatser med socialtjänsten.

Uppföljning av nedtrappning och behandling

Som jag nämner tidigare är det angeläget att patientens fasta vårdkontakt följer patienten under ett år för att motivera till fortsatt remission i läkemedelsberoendet. Vidare vill vi förstås utvärdera och se att insatser har bestående effekt på psykisk hälsa, livskvalitet och att psykosocial stress minskat.

Förutom provtagning kan det vara lämpligt att upprepa delar av självskattningarna som ingår i den beroendemedicinska grundutredningen efter sex och tolv månader.

Provtagning var tredje månad under behandlingsåret;

- PEth
- U-screen och/eller Salivanalys (kan med fördel ske med kort varsel)
- Slagning i NPÖ med patientens medgivande

Utvärdering efter sex och tolv månader;

- AUDIT, DUDIT
- PHQ-9
- EQ-5D
- CGI-S

Utvärderingarna återkopplas till patienten och kan utgöra grund för att tillsammans med patienten revidera vårdplanen vid dessa tillfällen.

Slutsvar på remiss och återremittering till ursprungsinstans skall ske vid avslut.



Beroende av smärtstillande läkemedel

Inledning

I detta kapitel avhandlar vi omhändertagande och nedtrappning hos patienter med ett beroende eller skadligt bruk av smärtstillande preparat.

Här kan det handla om en medicinering som initialt ordinerats av läkare men sedan gått överstyr vad gäller dosering utifrån tolerans och där det smärttillstånd som skulle behandlas passerat eller inte längre svarar på given behandling.

Det kan självklart också handla om ett bruk av smärtstillande preparat som man köpt illegalt och där man inte har för avsikt att behandla smärta utan helt enkelt får betraktas som ett narkotikabruk.

Vidare kan det handla om ett svårt kvarstående smärttillstånd där toleransutveckling och val av smärtstillande gjort att patienten hamnat i ett beroende. Dessa patienter skall tas om hand av specialiserade smärtenheter och skall självklart bli aktuella för justering av smärtstillande till mer ändamålsenliga och långverkande preparat snarare än nedtrappning och utsättning.

Metadon och i viss mån buprenorfin kan idag med framgång användas på denna indikation.

Denna handläggning faller dock utanför ramen för denna kliniska handbok och vi hänvisar till smärtklinikers vårdprogram avseende detta då dessa patienter självklart skall bli föremål för en adekvat smärtutredning innan eventuell nedtrappning på beroendeenhet blir aktuell.

Remiss till smärtklinik skall författas av patientens husläkare i förekommande fall eller av den läkare som idag står för förskrivning av smärtstillande läkemedel.

För att denna handbok inte skall bli alltför ofullständig avhandlas basal smärtlära i kapitlet nedan.

Basal smärtlära

Smärta är i högsta grad en subjektiv upplevelse som kan vara svår utan att man påvisa någon skada i vävnaden med objektiva undersökningsmetoder, således är det inte rimligt att ifrågasätta patientens beskrivning då man uppenbarligen riskerar att kränka och sätta personen i ett ännu sämre läge än innan konsultationen.

Smärta är ett av de vanligaste symtomen som får oss att söka sjukvård. Den akuta smärtan är ofta lätt att diagnostisera och avhjälpa emedan den kroniska smärtan utgör en större utmaning både vid utredning och behandling. Den har ofta både fysiska- och psykiska komponenter vilka ytterligare grumlans av en omfattande medicinlista.

Smärtan vi uppfattar kan genereras på olika sätt;

- Nociceptiv smärta är resultatet av en vävnadsskada där receptorer i den skadade vävnaden, nociceptorer, kommer signalera smärta till centrala nervsystemet, CNS. Exempel på skador är fraktur, inflammation eller sårskada.
- Neuropatisk smärta är resultat av skada på den sensoriska nerven där skadan i sig ger upphov till signalering som uppfattas som smärta. Nervskadan kan vara orsakad av ett trauma, infektion eller toxisk. Vidare kan skadan vara perifer eller central.
Ett exempel på perifer skada är karpaltunnelsyndrom och ett exempel på central skada kan vara stroke.
- Psykogen smärta är en smärtupplevelse utifrån psykiskt illabefinnande som ångest, nedstämdhet eller en komponent av återupplevande i posttraumatisk stress.
- Idiopatisk smärta är en smärta där man inte kunnat identifiera tydliga fysiska eller psykiska orsaker till upplevelsen.

Ett smärttillstånd är ofta en process i förändring och inte ett statiskt tillstånd utifrån nedanstående mekanismer;

- Perifer sensitisering, vilket innebär att vissa ämnen frisätts i skadeområdet med inflammation och ökad känslighet hos smärtreceptorer som följd.
- Central sensitisering, vilket innebär att upprepade smärtstimuli kommer leda till ökad känslighet i ryggmärgens bakhorn och utvidgning av signaleringen till omkringliggande smärtneuron i ryggmärgen. Detta leder till det så kallade wind-up-fenomenet, dvs att smärtupplevelsen sprids till området omkring den skadade vävnaden. I tidigt skede är detta fenomen i regel reversibelt men om detta fortgår tenderar det att bli permanent varför det är angeläget att komma tillrätta med smärtbehandling så snart efter skadan som möjligt.
- Endogen smärthämning, vilket innebär att vi i samband med akut smärta frisätter endorfiner som kraftigt hämmar smärtstimuleringen via nedåtgående bansystem. Serotonin och noradrenalin är också aktiva i regleringen i dessa bansystem vilket utgör en förklaring till varför antidepressiva läkemedel kan ha effekt vid smärta. Vi kan också via annan yttre stimulering som till exempel TENS (transkutan elektrisk nervstimulering) hämma smärtöverföringen i ryggmärgen vilket vi utnyttjar bland annat inom förlossningsvården. Ett enklare exempel är när du som barn tryckte med handen på ett skrubbsår och upplevde smärtlindring, känslan av tryck kommer således till viss del konkurrera ut smärtan.

Med ovanstående basal smärtlära som bakgrund blir det lättare att förstå behandlingsprinciperna för smärtstillande läkemedel;

- Läkemedel som hämmar bildningen av substanser som aktiverar nociceptorer. Hit räknas cyklooxygenashämmare som NSAID, COX-hämmare och paracetamol. Dessa substanser är inte fysiskt beroendeframkallande men en komponent av psykiskt beroende kan ses. I höga doser kan kroppen ta skada, väl känd är paracetamols leverskadande effekt och NSAID-utlösta magsår. Analgetikautlöst huvudvärk avhandlas under separat rubrik.
- Läkemedel som anti epileptika har effekt på neuropatisk smärta genom att reducera patologisk impulsbildning vid nervskada. Dessa substanser är som regel inte beroendeframkallande.
- Läkemedel som är återupptagshämmare av serotonin- och noradrenin förstärker endogen smärthämning. Här hittar vi gamla tricykliska antidepressiva som amitriptylin och klomipramin och modernare SNRI-preparat som duloxetin och venlafaxin. Dessa läkemedel är icke-beroendeframkallande och kan dessutom behandla en samtidig depression.
- Centralt smärthämmande läkemedel som binder till speciella opioidreceptorer. Hit räknas opioidanalgetika vars beroendeframkallande potential är mycket väl dokumenterad.

Kapitlet om basal smärtlära är inte på något vis fullständigt och jag hoppas du lockas till fortsatt läsning om smärtbehandling via Läkemedelsboken eller mer specialiserad litteratur. Boken *Smärta i klinisk praxis* med Annica Rhodin som redaktör och författare kan varmt rekommenderas.

Vi går nu vidare med huvudsyftet med denna handbok, nämligen utsättning av olika smärtpreparat på grund av beroendeutveckling.

Opioidanalgetika

Låt oss först definiera begreppen opiater respektive opioider. Morfin och kodein som utvinns ur naturen eller närmare bestämt vallmo kallas opiater emedan alla ämnen som kan binda till opiatreceptorer kallas opioider.

Således är de syntetiskt framställda substanserna endast opioider emedan morfin och kodein är både opiater och opioider, glasklart eller hur?

Opium där morfin ingår har odlats och använts som berusningsmedel och medicin under drygt 7000 år. Urläkaren Hippokrates behandlade smärta, diarré och oro med opium redan på 400-talet f.Kr så vi talar om en substans med anor.

Det är dock först i början på 1800-talet som en tysk apotekare lyckas renframställa morfin ur opium och därmed etablera denna som en modern medicinsk behandling mot smärta.

Biverkningar som tolerans, beroende och andningsdepression kom att leda fram till utvecklingen av semi-syntetiska opioider som petidin, metadon och fentanyl och senare helt syntetiska produkter som buprenorfin och tramadol.

Helt klart idag är att alla dessa preparat kan leda till beroendeutveckling men samtidigt är viktiga läkemedel inom vården då de erbjuder effektiv smärtlindring.

Utredning inför nedtrappning av opioider

Utredningen inför nedtrappning kommer att vara i princip som den för bensodiazepiner som avhandlas i detalj på sidan 11.

Således skall du svara på samma frågeställningar och gå igenom en **beroendemedicinsk grundutredning**, se sidan 11.

Här har vi tillägget att det dessutom kan finnas en komponent av smärta som måste följas upp av primärvård eller smärtenhet innan vi planerar för nedtrappning.

Vidare bör du göra en bedömning om det föreligger en opioidabstinens, se nedan.

Kommer en remiss från dessa instanser är det viktigt att deras insatser och bedömningar av smärtan är dokumenterad och att patienten är informerad om varför remiss skrivs till beroendemedicinsk enhet

Det skall således göras en kartläggning, diagnostik och tydlig vårdplan för att minimera risken för missförstånd och oklarheter.

Utöver nedtrappning av medicinen är det psykologiska omhändertagandet och omvårdnaden av lika stor vikt som vid annat läkemedelsberoende.

Varje patient skall ha en fast vårdkontakt på mottagningen som följer dem under den tid behandling är aktuell.



Bedömning av opioidabstinens, COWS

En kraftig opioidabstinens är svår att missa kliniskt men många gånger är det angeläget att kunna gradera denna för att bedöma vilken insats som är aktuell men också för att se effekt av insatt behandling. Här har du hjälp av the *Clinical Opiate Withdrawal Scale* som förkortas COWS.

Denna skala är ett bedömningsinstrument med 11 items eller delar som snabbt kan besvaras av en kliniskt tränad bedömare. Symtom som skattas är;

- Vilopuls
- Svettning
- Led- och muskelvärk
- Rinnande näsa, tårar
- Magbesvär, diarré
- Rastlöshet
- Pupillstorlek
- Tremor
- Gäspningar
- Oro eller irritabilitet
- Gåshud

Vid skattning poängsätter man förekomsten av symtom och graden av opioidabstinens delas in i fyra grupper utifrån den sammanlagda poängen;

- Mild
- Måttlig
- Måttlig till svår
- Svår

Bedömningsinstrumentet finns att hitta på hemsidan drugabuse.gov och är fritt att kopiera och använda kliniskt. En länk finns också under rubriken *skattningsskalor och bedömningsinstrument* på vår hemsida.

Uppföljning av opioidnedtrappning

Uppföljningen är också den i princip som för bensodiazepiner och avhandlas i detalj på sidan 15 i denna handbok.

Här är det angeläget att också primärvården eller aktuell smärtmottagning följer upp den kvarstående problematiken med smärta och vidare insatser avseende denna.

Om patienten använder både lugnande och smärtstillande

Om patienten samtidigt använder smärtstillande, sömnmedel och bensodiazepiner rekommenderas att man först börjar nedtrappningen av opioider då denna utsättning går snabbare. Dock kan patienten uttrycka en egen åsikt om i vilken ordning nedtrappningen skall ske och man bör ta hänsyn till detta. Ofta blir ordningen att man tar bort opioider för att sedan reducera bensodiazepiner och eventuella Z-läkemedel parallellt. För detaljer kring detta kan du gå tillbaks i denna handbok.

Utifrån kombination av lugnande och smärtstillande måste man beakta interaktionen med risk för kraftig sedering eller andningsdepression varför patienter med ett blandbruk oftast blir föremål för observation i slutenvård initialt.

Vidare gäller att patienter som uppfattas ha en hög konsumtion alkohol skall sättas in på Antabus efter sedvanliga prover och om inga kontraindikationer föreligger.

Det finns annars en uppenbar risk att en fortsatt eller eskalerande självmedicinering med alkohol försvårar behandlingen.

Principer och förslag på nedtrappning av opioider

Patienten får beskriva sitt konsumtionsmönster av preparaten utifrån tider och fördelning över dygnet.

Ett första steg blir att fördela dosen jämnt över dagen från kl 07.00 till 22.00 för att uppnå en jämn nivå i kroppen och undvika fluktuationer med abstinens och oro som följd.

Många patienter har tagit merparten av dosen på morgonen tidigare och vaknar således med abstinens och måste medicinera "i kapp" och instabilt mående är ett faktum.

Ekvipotentia doser, byte av preparat

Att tala om ekvivalenta doser mellan preparat är mycket svårare för opioider jämfört med bensodiazepiner, det finns en stor individuell skillnad och således blir jämförelsen en grov uppskattning.

Så långt det är möjligt skall man trappa ut på det preparat patienten använt men vissa kombinationspreparat som Citodon (innehåller kodein och paracetamol) gör det nödvändigt att byta för att undvika allt för hög dos av ämnet som opioiden kombinerats med.

Övergång mellan parenteral och peroral opioid skall ske i slutenvård då man behöver ge något högre per oral dos för att undvika kraftig abstinensutveckling, 10 mg morfin parenteralt (injektion) motsvarar drygt 20 mg peroralt men med stor spridning från 15 mg upp till drygt 40 mg. Konsultera FASS eller smärtläkare vid osäkerhet.

Abstinensen, vad vill vi undvika

Opioidabstinensen är i regel ofarlig till skillnad mot den för alkohol eller bensodiazepiner som kan bli fatal pga generaliserat epileptiskt anfall eller delirium. Det farliga med opioidabstinensen är att den är så obehaglig att man riskerar att återfalla igen och igen. Genom att successivt sänka dosen över tid klarar patienten att stå ut och bli mottaglig för andra psykologiska insatser som återfallsprevention och börja hantera mer vardagliga problem.

Vanliga symtom på abstinens är;

- Muskelvärk, tandvärk, svettningar och frysningar
- Rastlöshet, oro och krypningar
- Nedstämdhet, instabila affekter och sömnstörning
- Diarréer, stora pupiller (svart i ögonen)
- Koncentrationssvårigheter, sug efter opioider

Det mesta av obehaget klingar av efter en dryg vecka och med hjälp av mediciner kan symtomen lindras. Dock brukar man tala om en förlängd eller protraherad abstinens med symtom som nedstämdhet, apati och låg stresströskel under ett halvår efter avslutad abstinensbehandling.

Således är det viktigt med psykologiskt stöd lång tid efter att läkemedelsnedtrappningen är avslutad och en uppföljning vid tre och sex månader efter avslutad nedtrappning är angeläget. Här kan det vara lämpligt att använda samma bedömningsinstrument som vid uppföljning av bensodiazepinnedtrappningen, se sidan 15.

Nedtrappning av kodeininnehållande läkemedel

Citodon®, Treo Komp®

Gå igenom ett nedtrappningsschema med patienten och kom överens om en rimlig tidsplan.

Vid mycket höga doser kan man i regel halvera dosen initialt och detta skall i regel göras innerliggande.

Patienter med höga FASS-doser kan skötas i öppenvård via en poliklinisk nedtrappning.

Vi fördelar dosen över dagen och ger patienten en känsla av kontroll över sin medicinering. Låt patienten stabiliseras 7–10 dagar innan fortsatt nedtrappning sker. En lämplig nedtrappning är att reducera dosen med en till två tabletter per vecka vilket motsvarar 30–60 mg kodein.

Då en tablett Citodon innehåller 30 mg kodein och 500 mg paracetamol är det viktigt att doser över 8 tabletter per dygn ersätts med ett rent kodeinpreparat då vi annars belastar kroppen med för mycket paracetamol (Alvedon®) med risk för leverskada.

Då en tablett Treo-Komp innehåller 30 mg kodein men också koffein och acetylsalicylsyra är det lämpligt att doser över 8 tabletter per dygn också här ersätts med ett rent kodeinpreparat. Acetylsalicylsyra kan ge blödningsbenägenhet och syrabas rubbningar i höga doser.

Kodein utan kombination enligt ovan finns i form av 25 mg tabletter.

Ett nedtrappningsschema kan förslagsvis designas som nedan.

Patienten har använt 14 tabletter Citodon där vi delvis byter ut till Kodein för att undvika allt för mycket paracetamol. Detta kan ses som ett grundschema där man kan byta ut till Treo-Komp om det är vad patienten använt.

Man kan öka takten något om patienten tolererar det så att schemat är slut på fem veckor. Varför vi inte byter ut till Kodein helt och hållet handlar om att patienten ofta känner sig trygg med det preparat man tidigare använt.

Kom ihåg att Kodeintabletten har styrkan 25 mg och Citodon resp Treo-Komp innehåller 30 mg kodein per tablett.

Vecka, preparat	08.00	12.00	16.00	20.00
1. Citodon	2	2	2	2
Kodein 25mg	2	1	2	1
2. Citodon	2	2	2	2
Kodein 25mg	1	1	1	1
3. Citodon	2	2	2	2
Kodein 25mg	1	1	0	0
4. Citodon	2	2	2	2
Kodein 25mg	0	0	0	0
5. Citodon	2	1	2	1
Kodein 25mg	0	0	0	0
6. Citodon	1	1	1	1
7. Citodon	1	0	1	0
8. Citodon	0	0	0	0

Att göra en total utsättning vid dosen 2 tabletter per dygn försvaras av att utdragna låga doser ger längre duration på utsättningsymtom.

Nedtrappning av Tramadol

Tramadol®, Nobligan®, Tiparol®, Opidol®, Gemadol®

Tramadol är ett centralt verkande analgetika med en komplex effekt på kroppen i det att preparatet är både en opioid och serotoninåterupptagshämmare i samma preparat. Förskrivningen har varit frekvent genom åren då den erbjuder en säkrare behandling än tidigare dextropropoxifen utifrån mindre risk för andningsdepression i kombination med andra sederande läkemedel eller alkohol.

Tramadol narkotikaklassas redan 2007 men med undantag för vissa beredningar med lägre dos vilka då utan risk för påföljd har kunnat köpas via internet, i mars 2012 har dock preparatet oavsett beredning narkotikaklassats men trots detta finns fortfarande en näthandel för detta och vi ser i Uppsala en hel del tabletter som inte kommer från svenska apotek.

Utifrån dess komplexa egenskaper innebär utsättning både abstinens från opioiden men också utsättningsymtom som kan beskrivas som serotonerga med oro, ångest, överklighetskänslor, panikattacker, illusioner och parestesier.

Många patienter har upplevt de serotonerga utsättningsymtomen så svåra att de anger dessa som huvudsaklig orsak till att fortsätta medicinera trots att smärtan sedan en tid är förbi.

Tramadol har en kramptröskelsänkande effekt vilket kan ge patienten epileptiska anfall vid doser strax över maxdos i FASS, anfall har också kunnat ses vid alltför snabb utsättning.

Således har vi som vårdgivare en svår uppgift att lotsa patienten genom nedtrappningen som ofta måste inledas i slutenvård för att tillåta adekvat observation. I slutenvård kan snabbare nedtrappning göras än i öppenvård, vidare är det rimligt att slutföra abstinensbehandlingen i öppenvård om patientens tillstånd tillåter detta.

Normaldos för behandling av smärta är Tramadol 50 mg 1x3 upp till 4x2, det vill säga en maxdos på 400 mg per dygn. Preparatet finns dessutom som en depotberedning med längre verkningsstid.

Patienter erhåller aldrig högre dos än 800 mg initialt och doser över 600 mg är inläggningsfall för att snabbt och säkert komma ned till FASS-dos där nedtrappning i öppenvård kan ta vid.

Patienten måste bedömas under utsättningsfas med avseende på nedstämdhet och ångest och erhålla adekvat medicinering med antidepressiva då utsättningen av Tramadol kan demaskera detta, du minns väl att preparatet är en serotonin- och i viss mån noradrenalinåterupptagshämmare.

Ett förslag på nedtrappningsschema blir således;

Slutenvård, T Tramadol 50mg

Vecka, dag	08.00	12.00	16.00	20.00
1, dag 1-4	4	4	4	4 (800mg/d)
1, dag 5-7	4	3	4	4
2, dag 1-4	4	3	3	3
2, dag 5-7	3	3	3	3 (600mg/d)

Öppenvård, T Tramadol 50mg

3, dag 1-7	3	3	3	2 (550mg/d)
4, dag 1-7	3	3	2	2
5, dag 1-7	3	2	2	2
6, dag 1-7	2	2	2	2 (400mg/d)
7, dag 1-7	2	2	2	1
8, dag 1-7	2	2	1	1
9, dag 1-7	2	1	1	1 (250mg/d)
10, dag 1-7	1	1	1	1
11, dag 1-7	1	1	1	0
12, dag 1-7	1	0	1	0 (100mg/d)
13...	0	0	0	0

Det går med fördel byta ut till depot eller retardberedning i motsvarande dos, vidare viktigt att fördela kortverkande Tramadol över dygnets vakna timmar för att undvika fluktuationer och abstinens känningar.

Om patienten är motiverad och tolererar det kan nedtrappningen fortsätta i slutenvård även i vecka 3 och då med 100mg per vecka. Vid en dygnsdos på 100 mg kan preparatet sättas ut.

När du använder drogscreening i urin är det viktigt att kontrollera att testen fångar Tramadol då detta inte alltid är fallet. Vidare skall provet vid positivt utfall verifieras då det annars finns risk att korsreaktion med annat läkemedel ger falskt positivt utfall.

Nedtrappning av Oxikodon

Oxycodone®, OxyNorm®, OxyContin®, Targiniq®

Denna opioid skall nedtrappas som övriga, toleransutveckling tycks uppträda snabbt med detta preparat och då vanlig startdos i FASS anges som 5 mg var sjätte timme ser vi ibland missbruks- och beroendedoser på 600 mg per dygn eller mer.

Då det som jag beskrivit tidigare inte finns någon bra ekvipotenstabell vad gäller opioider utifrån individuell känslighet hos patienten är det rimligt att göra nedtrappning med oxikodon och en reduktion med 10 % av dygnsdosen en eller två gånger per vecka är adekvat. Vi inleder i regel denna nedtrappning i slutenvård. Vid en dygnsdos på 10 mg sätts preparatet ut.

Nedtrappning av Buprenorfin

Temgesic®, Subutex®, Buprenotex®, Norspan®, Suboxone®

Denna opioid har en egenskap som partiell agonist med hög affinitet till opioida receptorer vilket innebär att den konkurrerar ut andra opioider men inte har lika potent effekt. Detta resulterar till exempel i kraftig abstinens hos en heroinmissbrukare som tar buprenorfin för snabbt in på heroinruset. Det är lämpligt att trappa ut på detta preparat då det utifrån ovanstående egenskap är ett relativt säkert alternativ där andningsdepression inte ses såvida man inte kombinerar det med bensodiazepiner eller alkohol.

Vid heroinberoende används ett vedertaget och snabbt schema med buprenorfin som nedtrappningspreparat, se kliniska handboken om Narkotika eller LARO. Vi använder ett kombinationspreparat med naloxon, om patienten inte är gravid, för att undvika felaktig användning.

När det gäller nedtrappning av buprenorfin för någon som utvecklat beroende efter en längre tids bruk är det rimligt att använda strategin att reducera dosen med 10 % av dygnsdosen åt gången en eller två gånger per vecka utifrån patientens besvär. Många patienter kan vittna om att de upplever abstinensen från buprenorfin som svårare och mer utdragen än andra opiater de använt.

Med en urinscreening som utesluter samtidig bensodiazepinanvändning kan nedtrappningen ske i öppenvård från första dag, överväg Antabus efter sedvanlig provtagning (se klinisk handbok Alkohol) om riskbruk av alkohol föreligger.

Nedtrappning av Metadon

Metadon®

Se klinisk handbok LARO för detaljer kring detta, långsam nedtrappning är påkallad och med uppmärksamhet på samtidigt bruk av bensodiazepiner eller alkohol.

Om patienten haft metadon på indikationen smärta skall utsättning ske i samråd med smärtläkare då annan medicinerings kan bli aktuell för den underliggande smärtan.

Om patienten haft ett icke-ordinerat bruk av metadon är en nedtrappning genom ett buprenorfinschema att rekommendera om poliklinisk kontakt är aktuell.

Läkemedel för lindring av opioidabstinenssymtom

Abstinensen: Klonidin, T Catapresan® 75 mikrogram

Klonidin är en alfa₂-stimulerare som sänker noradrenerg hyperaktivitet och är således dämpande på sympatiska nervsystemet. Vidare är den kraftigt blodtryckssänkande och sederande och minskar det psykologiska obehaget vid opioidabstinens.

Catapresan är ett licenspreparat (kontrollera om ni har kliniklicens) som kan ges om patientens blodtryck tillåter detta;

Om utgångstryck är >100 mm Hg systoliskt kan en provdos med 1x1 T Catapresan 75 mikrogram ges. Om trycket efter en timme är >90 mm Hg ges ytterligare en tablett och om trycket efter tre timmar är >90 mm Hg kan ett enkelt schema upprättas;

Dag 1-7 ges T Catapresan 75 mikrogram 2+2+2, sedan nedtrappning med 1-2 tabletter per dag till utsättning.

Om det finns hjärtbesvär i anamnes kontrolleras vilo-EKG och kardiolog konsulteras innan insättning. Om diastoliskt tryck är <60 mm Hg vid något mättillfälle skall man avstå från att ge klonidin.

Oro: Hydroxizin, T Atarax® 25 mg

Vid oro dagtid och för att förbättra sömn kan T Atarax 25 mg ges 1-2vb, max 100 mg per dygn. Undvik narkotikaklassade preparat. Observera att maxdosen nyligen sänkts för hydroxizin då man uppmärksammat en risk för hjärtbiverkningar i form av rytmstörningar vid högre dygnsdoser än 100 mg. Hos äldre patienter bör man inte överskrida 50 mg per dygn.

Sömn: Propiomazin, T Propavan® 25 mg

Detta preparat kan användas för sömn och tas då 1-2 tabletter en timme före sänggående. Undvik narkotikaklassade preparat.

Illamående: Metoklopramid, T Primperan® 10 mg

Kan ges mot illamående och kräkningar om inga kontraindikationer finns (se FASS).

Ge 10 mg 1 vb, max 3 tabletter per dygn. Notera att Primperan kan förstärka den sedativa effekten av opioider och bensodiazepiner.

Diarré: Loperamid, T Dimor® 2 mg, T Imodium® 2 mg

Loperamid utgör symptomatisk behandling av diarré. Förvissa dig om att det handlar om abstinens och inte någon tarminfektion eller inflammatorisk tillstånd.

Ge 4 mg initialt och sedan 2 mg efter varje avföringstillfälle med diarré, överskrid inte maxdosen (se FASS).

Värk: T Ibuprofen 400 mg

Ges förslagsvis 1 tablett tre gånger dagligen, eventuellt med tillägg av paracetamol om leverstatus tillåter. Om patienten klagar över tandvärk är detta preparat i regel effektivt då man snabbt lindrar inflammationen som ligger bakom smärtan.

Nedtrappning av icke narkotikaklassade analgetika

Acetylsalicylsyra, Paracetamol, Alvedon®

Det är idag inte ovanligt med överkonsumtion och felanvändning av receptfria eller "over the counter" preparat. I de preparat som innehåller koffein är det den substansen man blir beroende av men abstinensen är mild och klaras enkelt med en snabb nedtrappning på en vecka.

Motiverade patienter kan sätta ut medicineringen tvärt och följas en månad av behandlare för psykologiskt stöd, det finns också möjlighet att göra en kort nedtrappning på någon vecka av rent psykologiska skäl.

Man skall dock vara medveten om att dessa receptfria läkemedel kan ha allvarliga biverkningar i höga doser och göra patienten uppmärksam på detta.

Bieffekter som kan ses är leverskada, förändringar i syra-basbalansen och allvarliga blödningskomplikationer.

Koffein

Koffein finns i rena beredningar som koffeintabletter och kombinationspreparat som Treo-komp, vidare återfinns vi koffeinet som tillskott i diverse drycker och livsmedel. Koffein är den mest använda psykoaktiva centralstimulerande drog som nyttjas globalt. Koffein motverkar tillfällig trötthet och efter några veckors användning av så låga doser som 100mg per dag kan abstinenssymtom uppträda.

Abstinensen utgörs av huvudvärk, trötthet, oro och koncentrationssvårigheter. Något egentligt sug eller "craving" ses inte som vid nikotinabstinens. Att sluta med koffein kräver ingen särskild behandling då symtomen bleknar bort inom några dagar upp till någon vecka. Självklart kan en kortare nedtrappning vara på sin plats för att späda ut symtomen på abstinens.

Vanligt svenskt kaffe innehåller 400-800mg per liter beroende på styrka, Red Bull 320 mg per liter och Coca Cola 135 mg per liter. Koffeintabletter som kan köpas receptfritt på apotek innehåller 100mg per tablett.



Läkemedelsassocierad kronisk daglig huvudvärk, LKDH

LKDH kallas i engelskspråkig litteratur för *medication overuse headache* och är den vanligaste orsaken till kronisk daglig huvudvärk och den tredje vanligaste orsaken till att man söker läkarvård för sin huvudvärk.

Kvalitén på LKDH är ofta en blandvariant av migrän eller spänningshuvudvärk där smärtintensiteten varierar men patienten uppger besvär majoriteten av månadens dagar. Definitionen för kronisk huvudvärk är besvär 15 dagar eller mer per månad.

De vanligaste preparaten vid LKDH är Paracetamol, Citodon, Treo och Treo-Komp.

Ergotamin som används frekvent vid migrän kan övergå till LKDH, patienter brukar då beskriva användning så gott som dagligen. Inte sällan har patienten använt flera receptfria preparat samtidigt.

Bakgrunden till att läkemedlet försämrar värken är inte klarlagd, kombinationen av sensibilisering i CNS av preparatet och rent psykologiska faktorer synes sannolika.

Om preparatet innehåller kodein är det rimligt att göra en nedtrappning enligt ovan, är det ett receptfritt preparat kan man med motiverade patienter uppmuntra till omedelbar utsättning. Det är angeläget att man förklarar för patienten att proceduren är nödvändig för att efter 3-4 veckor kunna utvärdera och bedöma den värk som är kvar i medicinfritt tillstånd.

Ett neurologstatus inklusive synundersökning och blodtryck skall göras inför utsättning. Inför utsättning skall patienten ha en planerad tid för uppföljning i primärvården där man sedan jobbar vidare med huvudvärksdagbok, alternativa metoder till medicinering och vidbehov remitterar vidare till neurolog.

Utredning av huvudvärk faller utanför ramen för denna beroendemedicinska handbok varför jag därför hänvisar till lättillgängliga kunskapskällor som Läkemedelsboken eller Internetmedicin.

När skall jag remittera patienten till Beroendemedicinska mottagningen?

De flesta patienter som har ett beroende av lugnande, sömnmedel eller smärtstillande kan skötas av sin ordinarie vårdgivare inom primärvården eller den övriga somatiska vården. Ett första försök till nedtrappning bör göras innan remiss övervägs och tillvägagångssättet återfinns i denna handbok.

Om man gjort utsättningsförsök utan framgång kan remiss författas till en beroendemottagning, finns det ett blandbruk av preparat eller en kombination med alkoholöverkonsumtion stärker det indikationen för snar kontakt med oss.

Beroendemedicinska mottagningen tar inte över någon förskrivning innan kontakt är etablerad, detta görs först efter bedömningsamtal på mottagningen om patienten uppfattas intresserad och motiverad till en insats.

Om patienten uppvisar dålig följsamhet eller inte vill ha fortsatt kontakt återgår han eller hon till remittent.

Om man vill remittera eller tänker sig påbörja en nedtrappning är man självklart välkommen att konsultera någon av våra medarbetare på teamet som arbetar med läkemedelsberoende. Patienter kan också själva höra av sig till oss för att upprätta en egenremiss.

Psykologisk behandling och omvårdnad

Patienterna som söker hjälp för läkemedelsberoende är en mycket heterogen grupp från enkla nedtrappningar där enkelt stöd och struktur räcker till emedan andra har en massiv psykiatrisk problematik där beroendet bara utgör toppen på isberget.

Vår strategi är därför att koncentrera oss på nedtrappning men parallellt utreda och diagnostisera samsjuklighet och skraddarsy insatserna därefter.

En del patienter behöver traditionell återfallsprevention eller tolvsteg, andra behöver med hjälp av en kognitiv beteendeterapi behandla en nedstämdhet eller underliggande svårt ångestsyndrom. En parallell kontakt med en affektiv mottagning kan vara aktuell för att påbörja arbetet med en diagnostiserad samsjuklighet.

Som du förstår kan denna korta handbok i detalj inte avhandla övriga behandlingar.

Sjukskrivning för läkemedelsberoende och skadligt bruk, F11-19

Som hjälp vid bedömning av sjukskrivning för dessa diagnoser finns ett Försäkringsmedicinskt beslutsstöd som du återfinner på Socialstyrelsens hemsida.

I beslutsstödet beskrivs beroende eller skadligt bruk av narkotika, i detta fall handlar det inte om ett illegalt bruk utan oftare en iatrogen problematik.

Att vara påverkad av läkemedel eller droger betraktas inte som en sjukdom inom försäkringsmedicin, däremot kan följderna av bruket motivera sjukskrivning om noggrann diagnostik och vårdplanering kommer till stånd.

Sjukskrivningen kan vara en del av behandlingen men förutsätter krav på deltagande i medicinsk- och beteendeförändrande behandling.

Intyget som skrivs av behandlande läkare måste på ett detaljerat sätt beskriva funktionsnedsättningen och aktivitetsbegränsningen, vidare skall en kortfattad plan för rehabilitering finnas med.

Tveka inte att kryssa i rutan på sjukintyget om avstämningsmöte när sjukskrivningen behöver förlängas utöver tre månader, det är då angeläget att göra en inventering tillsammans med försäkringskassan om vilka insatser som krävs för arbetsåtergång.

Funktionsnedsättning

Kognitiv funktionsnedsättning, nedstämdhet, orkeslöshet med muskelsvaghet och sömnstörning kan vara komponenter som motiverar sjukskrivning.

Aktivitetsbegränsning

Begränsningen vad gäller aktivitet kan handla om svårigheter med uthållighet, stresstålighet, uppmärksamhet. Här ingår också mer exekutiva funktioner som att påbörja, genomföra och avsluta en uppgift.

Hur länge skall patienten sjukskrivas?

En patient som har ett så svårt beroendetillstånd eller skadligt bruk att det kräver slutenvård kan självklart sjukskrivas under ineliggande vård. När det gäller öppenvård kan abstinens, uppkomna komplikationer, samsjuklighet och pågående behandling motivera sjukskrivning på deltid eller heltid upp till 3 månader.

Längre sjukskrivning än 3 månader bör motiveras med samsjuklighet, om det handlar om behandling på heltid skall förebyggande sjukskrivning användas.

Vid kroniska skador av läkemedelsbruket med samsjuklighet och när samtliga behandlingsinsatser prövats utan effekt kan arbetsförmågan bedömas som permanent nedsatt.

Förebyggande sjukskrivning

Denna skrivs på särskild blankett och kan vara aktuell om patientens deltagande i behandling hindrar närvaro på arbetsplatsen. Behandlingen, som skall vara evidensbaserad, kan utgöras av behandlingshem eller intensiv öppenvårdsbehandling. Förebyggande sjukskrivning kan vara på heltid eller deltid beroende på hur mycket tid behandlingen tar i anspråk.

Bedömningsinstrument och skattningsskalor

De bedömningsinstrument och skattningsskalor som kortfattat beskrivs nedan hittar du på vår hemsida eller andra domäner för stöd i vården.

AUDIT

Alcohol Use Disorders Identification Test, är ett screeninginstrument som används globalt för att identifiera personer med riskabla alkoholvanor. Formuläret omfattar 10 frågor där fråga 1-8 poängsätts med 0,1,2,3 eller 4. Fråga 9 och 10 poängsätts med 0,2 eller 4. Frågornas totalpoäng summeras.

Om totalpoäng är 8 eller mer hos man och 6 poäng eller mer hos kvinna är risken för riskabel konsumtion stor men ett beroende eller missbruk behöver inte föreligga.

En första insats inom primärvården är rimlig och angelägen.

Om poängen överstiger 16 hos män och 14 hos kvinnor föreligger sannolikt alkoholrelaterad diagnos och vid poäng över 20 för män och över 18 för kvinnor är konsumtionen mycket problematisk och specialiserad beroendevård skall efterfrågas.

DUDIT

Drug Use Disorders Identification Test, är ett screeninginstrument som identifierar personer med drogbruk eller felaktig användning av beroendeframkallande läkemedel. Testen är särskild känslig i grupper med låg förekomst eller prevalens.

Manual;

- Fråga 1-9 poängsätts 0, 1,2,3 eller 4
- Fråga 10-11 poängsätts med 0,2 eller 4

Bedömning av poäng;

- Inget problematiskt bruk: 0
- Drogrelaterade problem: 2 poäng eller mer för kvinnor, 6 poäng eller mer för män
- Sannolikt tungt beroende: 25 poäng eller mer för kvinnor och män.

Dudit återfinns på vår hemsida med benäget tillstånd av Anne H. Berman som är ansvarig för den svenska översättningen.

MINI

Mini Internationell Neuropsykiatrisk Intervju, förkortas MINI, utgör en kortfattad och standardiserad diagnostisk intervju för de vanliga psykiatriska tillstånden enligt DSM-5. Ett viktigt instrument för att uppmärksamma samsjuklighet.

PHQ-9

Ett självskattningsformulär för screening av egentlig depression och mätning av aktuell symtomnivå av depression.

CGI-S

Utgör en bedömerskattning och används för att kvantifiera klinikerns intryck av hur svårt psykisk sjuk en patient är i samband med det aktuella undersökningstillfället.

EQ-5D

EuroQoL-5 Dimension Questionnaire, förkortas EQ-5D.

En standardiserad självskattningsskala för bedömning av hälsostatus utvecklat av EuroQoL-gruppen som ett enkelt och generellt mått på upplevd hälsa.

ASRS

Adult ADHD Self-Report Scale, förkortas ASRS.

En självskattning som är avsedd att användas för screening och inte diagnostik av ADHD.

V-RISK-10

Violence Risk Screening-10, förkortas V-RISK-10.

Utgör en bedömerskattning av våldsrisk hos en patient baserat på information om tio riskfaktorer i en checklista. Svensk översättning är gjord av Tom Palmstierna.

COWS

The Clinical Opiate Withdrawal Scale, förkortas COWS.

Utgör en bedömerskattning av opioidabstinens via 11 items eller delar. Se också sidan 19.

CIWA-Ar

Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol revised, förkortas CIWA-Ar.

En äldre men väl beprövad bedömerskattning avseende alkoholabstinens. Formuläret är översatt till svenska av Claes Hollstedt. För detaljer kring detta formulär, se handboken om Alkohol.

Referenser, läsa vidare

The ASAM Principles of Addiction Medicine: *Fifth Edition 2014*.
Red. Richard K. Ries

The ASAM Handbook of Addiction Medicine, 2015.
Red. Darius Rastegar, Michael Fingerhood

Beroendemedicin, *Studentlitteratur. Reviderad 2015*. Red Johan Franck & Ingrid Nylander.

The thirteenth step: Addiction in the age of brain science, *Columbia University Press 2015*. Markus Heilig.

Missbruket, kunskapen, vården, Missbruksutredningens forskningsbilaga
Statens offentliga utredningar, SOU 2011:6

Läkemedelsberoende, fakta och erfarenhet. *Gothia Förlag 2007*. Britt Vikander

Benzodiazepines: How they work and how to withdraw. The Ashton Manual.
Newcastle University, rev 2002. Professor C Heather Ashton.

Smärta i klinisk praxis, *Studentlitteratur 2015*. Red Annica Rhodin.

Illustrationer: Fotolia By Adobe

