

Farmakologisk behandling af gammahydroxybutyratabstinenssyndromet

Niels August Willer Strand¹, Tonny Studsgaard Petersen¹, Lars Martin Nielsen² & Søren Bøgevig¹

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
2) Psykiatrisk Center København, Region Hovedstadens Psykiatri

Ugeskr Læger
2017;179:V03170240

Gammahydroxybutyrat (GHB) er et lægemiddel og misbrugsstof, som bl.a. giver eufori og afslappethed. GHB er også kendt under navnene fantasy, flydende ecstasy, hætter, fælgrens m.m. Stoffet har et snævert terapeutisk interval, og ved overdosering ses tiltagende sedation og slutteligt koma [1]. Fysisk afhængighed udvikles hurtigt, når stoffet indtages flere gange dagligt fordelt over døgnet [2, 3], og GHB-abstinenser er en potentielt farlig tilstand, som kan give svære symptomer [4, 5].

I Holland sås der fra 2008 en kraftig stigning i antallet af patienter, som havde GHB-abstinenser og henvendte sig mhp. afvænnning [6]. Klinikerne oplevede, at behandling selv med store doser benzodiazepiner i nogle tilfælde var insuffICIENT, og patienterne fik abstinenssymptomer, der nødvendiggjorde massiv sedation og respiratorbehandling [1, 4, 5]. Ud fra den generelle tanke om til abstinensbehandling at benytte en substans med en receptorprofil så lig misbrugsstoffet som muligt blev et forsøg med behandling af GHB-abstinenser med magistrelt fremstillet GHB igangsat i 2011 [1], og senere udviklede man egentlige behandlingsvejledninger for en »titrerings- og aftrappingsmetode« med GHB. I Danmark er der ikke overblik over antallet af behandlingsforløb, men den primære behandlingsstrategi har efter vores kendskab ligeledes været brug af store doser benzodiazepiner. Også her har der været adskillige tilfælde, hvor GHB-abstinenser har ført til lange indlæggelser på intensivafdelinger.

Omfanget af GHB-afhængighed i Danmark kendes ikke, men det antages at være lavt baseret på Sundheds- og Sygelighedsundersøgelsen fra 2013, hvor under 0,1% af de 16-44-årige angav at have brugt GHB inden for den seneste måned [7]. Det er stadig vigtig at have kendskab til behandlingen af GHB-abstinenser pga. disses alvorlighed, og specielt da benzodiazepiner, som ellers er standardbehandlingen ved de fleste abstinensstilstande, ikke altid er tilstrækkelige. Formålet med denne artikel er at beskrive evidensen bag behandlingen af GHB-abstinenser og præsentere en mulig algoritme til GHB-abstinensbehandling.

GAMMAHYDROXYBUTYRATVIRKNING OG -AFHÆNGIGHED

GHB indtages i misbrugsøjemed oralt. GHB binder sig til gammaaminosmørsyre (GABA)_B- og GHB-receptorer og i mindre grad til GABA_A-receptoren og virker aktive-rende på disse (agonistisk). Til sammenligning aktiverer benzodiazepiner, barbiturater og propofol primært GABA_A-receptorerne. GHB bevirker både stimulation og sedation. Ved lave doser er den stimulerende effekt mest markant, mens den sederende effekt bliver mere dominerende ved højere doser [1, 8]. GHB indtages hyppigst i en vandig opløsning. Hollandske studier har vist, at misbrugere ofte bruger illegalt fremstillet GHB, og at mange fremstiller det selv fra stoffet gammabutyrolacton (GBL), der bl.a. sælges som fælgrens [3]. GBL og stoffet 1,4-butandiol (BD) omdannes hurtigt til GHB i kroppen [3, 9]. Begge stoffer er i væskeform, og indholdet pr. ml rent stof svarer til en teoretisk styrke på ca. 1,6 g GHB/ml. Således er GBL og BD i ren form 2-3 gange stærkere end den gennemsnitligt misbrugte GHB [10, 11]. GHB kan let fremstilles af GBL, som sjældent misbruges rent pga. den ubehagelige smag [11]. Den typiske koncentration af GHB lå i studierne på 0,4-0,85 g/ml med døgndoser på 10-312 g GHB og et indtag mellem hver time og hver tredje time. 10% af misbrugerne anvendte også GBL [1, 2, 11, 12].

Natriumsaltet af GHB, også kaldet natriumoxybat, findes markedsført som lægemiddel til flere indikationer forskellige steder i Europa. Under produktnavnet Xyrem er det godkendt i EU af EMA til behandling af narkolepsi med katapleksi. I Tyskland er det godkendt

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Omfanget af afhængighed til gammahydroxybutyrat (GHB) (fantasy) kendes ikke, men behandlingen af GHB-abstinenssyndromet kan rumme betydende udfordringer ved anvendelse af en behandlingsstrategi, der er domineret af benzodiazepiner.
- ▶ Systematisk aftrapping med anvendelse af Xyrem (natriumoxybat = GHB) har i et nationalt projekt i Holland vist sig at være sikker og effektiv til behandlingen af GHB-afhængighed, og de første patienter i Danmark er aftrappet på lignende vis.
- ▶ Patienter med et kronisk misbrug med mange daglige indtag af GHB, ofte døgnet rundt, kan med fordel aftrappes med Xyrem ved hjælp af en titrerings- og aftrappingsprotokol i hospitalsregi med tværfaglig ekspertise, men særlig forsigtighed bør udvises ved et massivt blandingsmisbrug.

som anæstetimiddele (Somsanit) til intravenøs anvendelse, og i Italien er det godkendt til alkoholafrusning (Alcover). Til behandling af narkolepsi gives Xyrem to gange dagligt, doseret med 2,5-4 timers mellemrum til natten og med op til 4,5 g pr. dosis. Natriumoxybat har en halveringstid på 0,5-1 time stigende med øget dosis [13]. Xyrem er ikke godkendt til behandling af GHB-abstinenssyndromet. Hvis man anvender det til dette formål, er det *off-label*, og døgndoserne er betydeligt højere end ved narkolepsi. Ved systematisk anvendelse skal man sikre, at afdelingen lever op til Sundhedsstyrelsen vejledning om indførelse af nye behandlinger [14].

GAMMAHYDROXYBUTYRATABSTINENSSYNDROM

Abstinenser som følge af GHB-misbrug kan være en farlig tilstand, som kan give svære neuropsykiatriske og fysiske symptomer. Disse ses specielt ved ophør af et massivt misbrug med mange daglige og også natlige indtag. Syndromet kan indtræde allerede efter få døgn med et stort indtag [2, 3].

De første abstinenssymptomer minder om abstinenssymptomerne ved alkohol- og benzodiazepinmisbrug og indtræder i form af agitation, irritabilitet, udtalt stoftrang, angst og almen sygdomsforfølelse få timer efter, at sidste dosis er taget (Tabel 1). Underbehandlet vil tilstanden inden for timer været præget af neuropsykiatriske symptomer med hallucinationer, konfusion, evt. delirium og udtalte fysiske symptomer med muskelspasmer og ufrivillige bevægelser, sidstnævnte er sammen med kulde-varme-fornemmelser ofte udtalte, hvilket er karakteristisk for GHB-abstinenssyndromet [2, 3]. Der er beskrevet abstinenssymptomer, som førte til rhabdomyolyse, kramper, nyresvigt, hjertestop og død [4, 5].

ABSTINENSBEHANDLING

GHB-abstinenssyndromet er siden første beskrivelse i starten af 1994 blevet behandlet med flere forskellige stofgrupper, hovedsageligt benzodiazepiner, som dog ikke altid har vist sig at være tilstrækkeligt effektive til at dæmpe eller forhindre udviklingen af abstinenssymptomerne [4-6]. Siden den første beskrivelse er der publiceret mange enkeltcases, flere mindre caseserier og enkelte review om GHB-abstinenssyndromet og behandlingen af det [6, 15-17]. Der findes ingen randomiserede, klinisk kontrollerede studier, hvor man har sammenlignet de forskellige behandlingsformer, og der er kun få prospektive kohortestudier.

I et review fra 2004 [16] fandt man i litteraturen 38 cases om GHB-abstinenser. Det estimerede gennemsnitlige forbrug af GHB var på 48 g/dag. 82% af casene omhandlede ikke planlagt aftrapning. I 91% af tilfældene blev der behandlet med benzodiazepiner (gennemsnitligt 335 mg diazepamækvivalenter i aftrap-

TABEL 1

Symptomer på henholdsvis akut gammahydroxybutyrat (GHB)-forgiftning og GHB-abstinenser.

Forgiftning
Eufori
Somnolens
Aggression
Amnesi
Respirationsdepression
Bradykardi
Hypotension
Toniske/kloniske kramper
Koma
Abstinenser
<i>Milde</i>
Stoftrang
Rastløshed
Angst
Insomni
Tremor
Svedtendens
Takykardi
Kulde-/varmefornemmelser
Lettere myoklonier
Lettere agitation
<i>Svære</i>
Muskelspasmer/koreatiske bevægelser
Svær desorientering
Vrangforestillinger
Hallucinationer
Svær agitation
Delirium
Rabdomyolyse

ningsperioden), ofte i kombination med andre lægemidler. I tre ud af de 38 cases responderede patienten ikke på benzodiazepiner, og der forekom fem tilfælde af svære komplikationer, bl.a. sepsis, myoglobinuri, Wernickes encefalopati og et dødsfald. Delirium og hallucinationer forekom hyppigt (hos hhv. 53% og 55% af patienterne) [16]. Der findes kun sparsomme data for anvendelse af barbiturater i behandlingen af GHB-abstinenser, men der er publiceret enkelte cases og mindre caseserier, hvor barbiturater har vist sig at være effektive i behandlingen af benzodiazepinresistente GHB-abstinenser [5, 6, 18]. Yderligere har baclofen været anvendt som symptomdæmpende, supplerende behandling, og midlet undersøges p.t. i tilbagefaldsforebyggelse [6].

Frem til 2016 har benzodiazepiner og barbiturater været de fortrukne lægemidler til behandling af GHB-abstinenssyndromet, men i Holland er der beskrevet afvænning med anvendelse af magistrelt fremstillet GHB eller Xyrem. Et observationelt studie fra Holland med i

alt 229 patienter (274 afvænningsforløb) er indtil videre det største studie med behandling af GHB-abstinenser efter en defineret behandlingsprotokol. Patienterne blev behandlet på seks forskellige *addiction treatment centres* (ATC) i The Dutch GHB monitor project (marts 2011-december 2012) under rammer, der er beskrevet som *low medical care* [2, 19]. Det gennemsnitlige indtag af GHB inden afvænningen var 59 g pr. døgn, 4 g pr. gang taget ca. hver anden time [12].

Grundstammen i abstinensbehandlingen var behandling med GHB efter en titrerings- og aftrapningsmetode, som er baseret på variabel dosering af GHB hver 2.-3. time i titreringsfasen, der i gennemsnit varede 1,9 døgn. Startdosis og anden dosis af GHB blev udregnet på baggrund af det rapporterede egetforbrug; senere doser blev justeret efter behandlingsrespons. Første dosis var gennemsnitligt på 2,7 g (spændvidde: 0,75-7,5 g) og stabiliseringsdosen var 3,2 g (standarddeviation: 1,2) [2]. Herefter blev patienterne gradvist nedtrappet over gennemsnitlig 10,6 dage. Hovedparten (85%) gennemførte nedtrapningen, mens 8% udskrev sig selv, og 7% blev udskrevet pga. sidemisbrug af GHB eller aggression. Der sås generelt mildere symptomer såsom angst/lettere agitation (24%) eller hypertension (7,4%). Ud af 229 patienter fik kun fem psykose/delirium, og seks blev indlagt på sygehus, to pga. intoksikation. Alle de indlagte returnerede til ATC'en i løbet af to

døgn og færdiggjorde udtrapningen [2, 12, 19]. I Danmark har forfattergruppen medvirket til gennemførelsen af enkelte GHB-afvænningsforløb (første forløb i maj 2016) med Xyrem, og data for disse forløb indsamles p.t.

Ud over nærværende studie er der beskrevet tre cases, hvor GHB er blevet brugt med succes til behandling af benzodiazepinrefraktære delirøse patienter med GHB-abstinenser [4].

BEHANDLINGSOVERVEJELSER VED GAMMAHYDROXYBUTYRATABSTINENSER

Ligesom ved behandling af andre abstinensstilstande er formålet med behandlingen at minimere symptomerne og modvirke udvikling af kramper og delirium. Følgende behandlingsalgoritme er i det væsentligste baseret på de hollandske erfaringer, der er summeret op i et nyligt publiceret review [6] og på de første danske erfaringer.

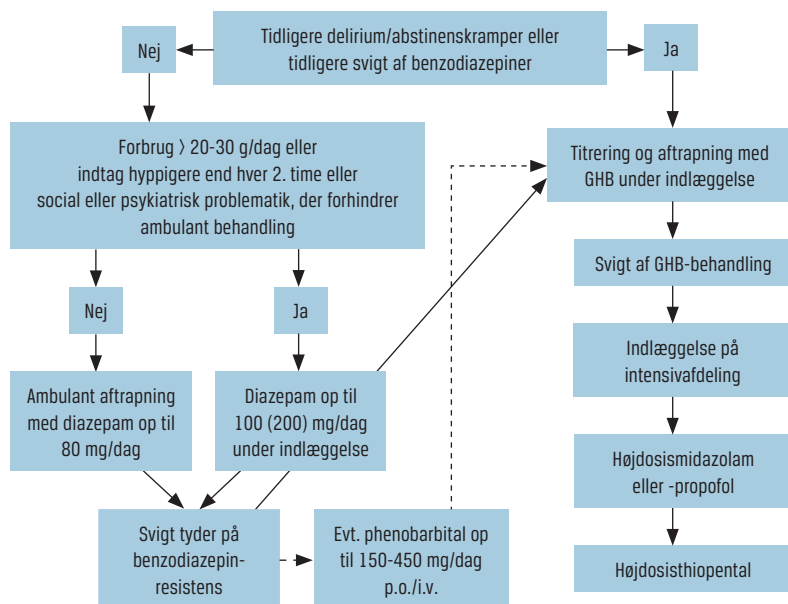
Afhængigt af patientens daglige forbrug og risikofaktorer kan aftrapningen foregå ambulant eller under indlæggelse (Figur 1). Hvis patienten ikke kan behandles sufficient med diazepam, foreslås der skift til behandling med Xyrem. Startdosis af Xyrem afhænger af patientens sædvanlige misbrugsdosis (Figur 2) og justeres hver 2.-3. time ud fra en abstinensscore, hvor man tager udgangspunkt i et modificeret alkoholabstinensskema og et sedationsskema. Man bør generelt ikke behandle med mere GHB, end patienten normalt indtager. Når patientens dosis er justeret, så der kun er milde abstinenssymptomer, påbegyndes nedtrapningen af dosis med en reduktion af enkeltdosis på 0,25-0,5 g/dag.

Ved svigt af Xyrembehandling må patienten overføres til en intensivafdeling med henblik på behandling med højdosisbenzodiazepiner eller barbiturater. Da behandling af GHB-abstinenser med Xyrem i Danmark er i sin spæde begyndelse, og GHB-abstinenser er en særdeles farlig tilstand, skal titrering og aftrapning indtil stabil fase altid foregå i et regi med mulighed for hurtig overflytning af patienter til en intensivafdeling.

En særlig udfordring er patienter med sidemisbrug. I det hollandske studie havde over halvdelen et forbrug af andre rusmidler, hyppigst alkohol (57%), cannabis (43%), stimulantia (42%), sedativa (36%) og kokain (30%), og som standard blev startdosis af GHB øget med 0,75-1,5 g ved samtidige alkoholabstinenser. Da Xyrem kun i nogen grad virker på abstinensstilstande, der er udløst af sidemisbruget, kan det være nødvendigt at supplere behandlingen med mindre doser diazepam og være opmærksom på ikke at øge dosisen af Xyrem ukritisk, hvis effekten på abstinenserne udebliver. Yderligere skal man være opmærksom på det høje natriumindhold i Xyrem og følge patientens natriumstatus under aftrapningen.

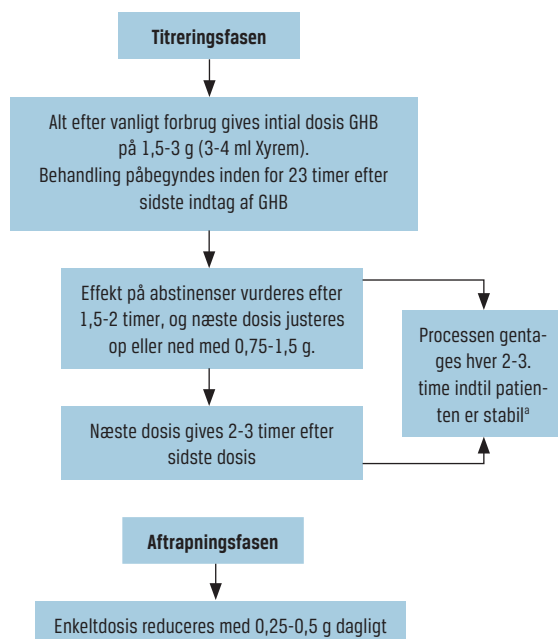
FIGUR 1

Forslag til behandlingsstrategi ved gammahydroxybutyrat (GHB)-abstinenser. Ved utilstrækkelig effekt af en given behandling fortsættes til næste punkt i algoritmen. I stedet for diazepam kan et andet benzodiazepin anvendes i ækvipotent dosis. Ved god, men insufficient effekt af diazepam kan dosis øges til 200 mg/dag. Barbiturater er i få cases påvist at være effektive i behandlingen af GHB-abstinenser, derfor kan fenobarbital overvejes inden skift til behandling med GHB.



 **FIGUR 2**

Metode til titrering og et eksempel på aftrapning af gammahydroxybutyrat (GHB) hos en patient, som havde brug for en dosis på 4 g hver tredje time for at være abstinensdækket.



Kl.	Dag 1, g	Dag 2, g	Dag 3, g	Dag 4, g	Dag 5, g
07.00	3,5	3	2,75	2,5	2,25
10.00	3,5	3	2,75	2,5	2,25
13.00	3,5	3	2,75	2,5	2,25
16.00	3,5	3	2,75	2,5	2,25
19.00	3,5	3	2,75	2,5	2,25
22.00	3,5	3	2,75	2,5	2,25
01.00	3,5	3	2,75	2,5	2,25
04.00	3,5	3	2,75	2,5	2,25

a) Generelt bør enkelt dosis ikke overstige 8 g.

KONKLUSION

Evidensen for, hvilken afvænningsmetode af GHB-misbrugere der er mest rationel, er sparsom. Traditionelt har benzodiazepiner været brugt, men de har ikke altid vist sig at være tilstrækkelige. I disse tilfælde har barbiturater og propofol været anvendt, men i den hidtil største opgørelse fra Holland er det påvist, at brug af GHB er en effektiv og sikker metode til aftrapning af GHB-misbrugere. Ved at anvende GHB til GHB-abstinenser forventer vi, at det er muligt at reducere forekomsten af svære abstinenssymptomer og deraf afledte intensivbehandling, som ofte er nødvendig for at opnå den nødvendige symptomkontrol. Massivt misbrug og anden stofafhængighed kan udfordre alle de beskrevne behandlinger. Yderligere kræver behandling af et massivt misbrug eller kraftige GHB-abstinenser en tværfaglig indsats, ofte med involvering af psykiatere, læger inden

for misbrugsbehandling og læger fra intensive og medicinske afdelinger. Det er vigtigt at sikre, at alle implicerede har det fornødne kendskab til behandlingen, specielt ved brug af Xyrem, for at den kan gennemføres tilfredsstillende. I Danmark er de første patienter blevet behandlet med afsæt i den hollandske metode i et tæt samarbejde med Giftlinjen på Bispebjerg og Frederiksberg Hospital. Ved GHB-abstinenser anbefales det derfor, at klinikerne tager kontakt til Giftlinjen med henblik på vejledning i det konkrete tilfælde.

SUMMARY

Niels August Willer Strand, Tonny Studsgaard Petersen, Lars Martin Nielsen & Soeren Boegevig:

Treatment of gamma-hydroxybutyrate withdrawal
Ugeskr Læger 2017;179:V03170240

Gamma-hydroxybutyrate (GHB) is a drug of abuse, for which physical addiction develops quickly. GHB withdrawal can develop into a life-threatening condition and has previously been treated mainly with benzodiazepines. These have not always proven effective, leading to long hospitalizations in intensive care units. Based on successful Dutch treatment results for using GHB to treat GHB withdrawal symptoms, we propose to implement a similar method in Denmark. The method requires an interdisciplinary effort for which The Danish Poison Information Centre should be consulted for expertise.

KORRESPONDANCE: Søren Boegevig.

E-mail: soeren.boegevig.03@regionh.dk

ANTAGET: 16. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 11. december 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterne ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- de Jong CA, Kamal R, Dijkstra BA et al. Gamma-hydroxybutyrate detoxification by titration and tapering. *Eur Addict Res* 2012;18:40-5.
- Kamal RM. The detoxification approach for patients with GHB dependence (ph.d. afhandl.). Radboud Universitet Nijmegen, 2016.
- van Noorden M, Kamal R, Dijkstra B et al. Gamma-hydroxybutyrate abuse and dependence A2 - preedy. I: Victor R, red. *Neuropathology of drug addictions and substance misuse*. Academic Press, 2016.
- van Noorden MS, Kamal RM, Dijkstra BA et al. A case series of pharmaceutical gamma-hydroxybutyrate in 3 patients with severe benzodiazepine-resistant gamma-hydroxybutyrate withdrawal in the hospital. *Psychosomatics* 2015;56:404-9.
- Ghio L, Cervetti A, Respino M et al. Management and treatment of gamma butyrolactone withdrawal syndrome: a case report and review. *J Psychiatr Pract* 2014;20:294-300.
- Kamal RM, van Noorden MS, Wannet W et al. Pharmacological treatment in γ -hydroxybutyrate (GHB) and γ -butyrolactone (GBL) dependence. *CNS Drugs* 2017;31:51-64.
- Sundhedsstyrelsen. Narkotikasituationen i Danmark 2016 - Nationale data. <https://www.sst.dk/da/sundhed-og-livsstil/-/media/07101779E7554638B36EEDBC00234590.ashx> (7. feb 2017).
- Kamal RM, van Noorden MS, Franzek E et al. The neurobiological mechanisms of gamma-hydroxybutyrate dependence and withdrawal and their clinical relevance: a review. *Neuropsychobiology* 2016;73:65-80.
- Brunt TM, van Amsterdam JG, van den Brink W. GHB, GBL and 1,4-BD addiction. *Curr Pharm Des* 2014;20:4076-85.
- Practice-based aanbevelingen voor GHB detoxificatie 2013. [www.nispa.nl/sites/default/files/bijlagen/RS%20\(2013\)%20Practice-based%20aanbevelingen%20voor%20GHB%20detoxificatie.pdf](http://www.nispa.nl/sites/default/files/bijlagen/RS%20(2013)%20Practice-based%20aanbevelingen%20voor%20GHB%20detoxificatie.pdf) (8. jul 2016).
- van Amsterdam J, Brunt T, Pennings E et al. Risk assessment of GBL as a substitute for the illicit drug GHB in the Netherlands. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;70:507-13.

12. Dijkstra BAG, Kamal R, van Noorden MS et al. Detoxification with titration and tapering in gamma-hydroxybutyrate (GHB) dependent patients: The Dutch GHB Monitor Project. *Drug Alcohol Depend* 2017; 170:164-73.
13. Xyrem. Summary of product characteristics. The European Medicines Agency. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (3. nov 2016).
14. Vejledning om indførelse af nye behandlinger i sundhedsvæsenet. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/1999/vejledning-om-indfoerelse-af-nye-behandlinger-i-sundhedsvaesenet> (24. jul 2017).
15. Wojtowicz JM, Yarema MC, Wax PM. Withdrawal from gamma-hydroxybutyrate, 1,4-butanediol and gamma-butyrolactone: a case report and systematic review. *CJEM* 2008;10:69-74.
16. McDonough M, Kennedy N, Glasper A et al. Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug Alcohol Depend* 2004;75:3-9.
17. Schep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ et al. The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol Phila* 2012;50:458-70.
18. Sivilotti ML, Burns MJ, Aaron CK et al. Pentobarbital for severe gamma-butyrolactone withdrawal. *Ann Emerg Med* 2001;38:660-5.
19. de Weert-van Oene GH, Schellekens AF, Dijkstra BA et al. Detoxification of patients with GHB dependence. *Tijdschr Psychiatr* 2013;55:885-90.