



Alvorlig delir etter GHB-misbruk

KORT KASUISTIKK

EINAR VIE SUNDAL

Kirurgisk klinikk
Haraldsplass Diakonale Sykehus
Einar Vie Sundal er spesialist i anesthesiologi og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LASSE MELVÆR GIIL

E-post: lassegil@gmail.com
Medisinsk klinikk
Haraldsplass Diakonale Sykehus
Lasse Melvær Giil er ph.d. og lege i spesialisering i indremedisin.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Abstinens som følge av GHB-bruk kan by på behandlingsutfordringer.

En kvinne i 20-årene med kjent blandingsmisbruk av sentralstimulerende midler, opiat og gammahydroksybutyrat (GHB) utviklet forvirring og uro etter å ha brukt GHB to dager tidligere. Hun ble innlagt ved rusmedisinsk avdeling, men overført til sykehus grunnet manglende respons på totalt 225 mg diazepam intravenøst, gitt som inkrementelle støtdoser (5–20 mg) over fem timer. Hun vandret agitert rundt i akuttmottaket ved ankomst, kunne ikke huske forutgående samtaler og var mistenksom. Pasienten var afebril, med puls på 130 slag/min, respirasjonsfrekvens 12/min, blodtrykk 123/95 mm Hg og vekt 40 kg. Det ble ikke observert nevrologiske utfall. Pasienten ble flyttet til medisinsk intensivavdeling for sedasjon. Der fikk hun 40 mg propofol intravenøst, som hun sovnet av. Etter preoksygenering fikk hun ytterligere 60 mg propofol, 1 mg alfentanil og 40 mg sukkinylkolin. Deretter ble hun intubert. Blodprøver tatt i narkose viste ikke tegn til elektrolyttforstyrrelser, hypoglykemi eller infeksjon. Det ble ikke gjennomført rusmiddeltesting.

Pasienten mottok svært høye doser propofol og alfentanil for å holdes i narkose. Hun var likevel lett vekkbart og arbeidet periodevis i motfase mot respiratoren. Pasienten ble vekket og ekstubert etter 12 timer og var initialt rolig. Utover dagen tilkom uro og agitasjon til tross for inkrementelle støtdoser (10–30 mg) av 200 mg diazepam intravenøst over fire timer. Hun ble igjen sedert og intubert. Deksmetomidin ble lagt til på grunn av risiko for propofolinfusjonssyndrom, en sjelden tilstand som kan ses ved høye doser propofol over tid (> 4 mg/kg/time). Dette kan gi metabolsk acidose, rbdomyolyse, hyperkalemi, nyresvikt, leveraffeksjon, arytmier og hjertesvikt (1).

Komparentopplysninger mottatt tredje innleggelsesdøgn beskrev daglig GHB-bruk i minst seks måneder med doser som ga bevissthetstap, samt sporadisk bruk av amfetamin. Til tross for et døgn behandling med propofol, remifentanil- og deksmetomidininfusjon etter

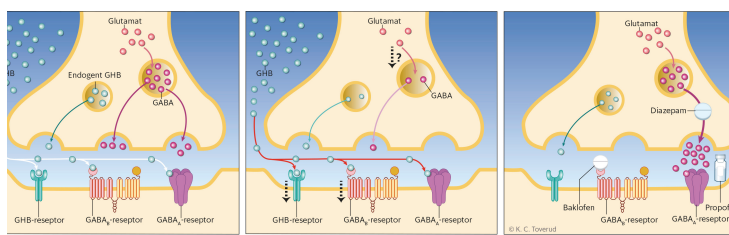
reintubasjon var pasienten svært urolig ved forsøk på dosereduksjon. Det ble besluttet å forsøke kombinasjonsbehandling med 10 mg baklofen på ventrikkelsonde 3 ganger daglig (20 mg × 3 neste dag) og diazepam 20 mg × 3 intravenøst (30 mg × 4 neste dag). Ketamininfusjon (50 mg/ml, 5–6 ml/t) ble startet fjerde innleggelsesdøgn for å fase ut propofol.

Behovet for anestesimidler ble betydelig redusert etter oppstart med diazepam og baklofen parallelt med deksmedetomidininfusjon. Fjerde innleggelsesdøgn var pasienten roligere, og hun ble ekstubert femte døgn. Deksmetomidin ble faset ut til og med syvende døgn. Pasienten var da orientert og kunne føre sammenhengende samtaler. To dager senere ble pasienten utskrevet til avdeling for rusmedisin, med diazepam og baklofen i nedtrapping.

Diskusjon

Milde abstinenssymptomer som angst, skjelvinger, svette, takykardi, kvalme, oppkast og søvnløshet kan opptre etter få timer hos GHB-avhengige pasienter. Alvorlig abstinens karakteriseres av agitasjon, hallusinasjoner og delir (2), som passet med det kliniske bildet her. GHB har kort halveringstid, og daglig inntak er en forutsetning for abstinensreaksjon (2).

Benzodiazepiner er førstelinjebehandling (3). Alvorlige abstinenssymptomer krever ofte store doser sedativer og bør behandles i intensivavdeling (2). Ved kronisk GHB-misbruk reduseres antallet GABA_B- og GHB-reseptorer (figur 1) (4). Diazepam og propofol er rettet mot GABA_A-reseptorer (5, 6). Vår pasient hadde klinisk resistens mot diazepam. GHB-brukere kan muligens ha redusert GABA-produksjon. Dette kan svekke effekten av diazepam, fordi virkningsmekanismen er å forsterke GABA-effekten (2, 5). Når GABA-produksjonen etter hvert øker, kan diazepam igjen få effekt. Propofol er en GABA_A-reseptoragonist (6). Deksmetomidin er en selektiv α₂-adrenoreseptoragonist med indirekte GABAerg effekt (7). Både propofol og deksmedetomidin hadde effekt i høye doser. I andre kasuistikker er det også angitt effekt (2, 8). Pasientens GABA_B-reseptorer forble uberørt de første tre dagene (4). Baklofen er en selektiv GABA_B-reseptoragonist, og kasuistikkserier indikerer effekt mot GHB-abstinens (3). En åpen, ikke-randomisert studie på 37 pasienter i elektiv GHB-avrusning viste redusert selvrapportert tilbakefall med baklofen. Baklofen (45–60 mg) var ikke assosiert med alvorlige bivirkninger (9).



Figur 1 Det GABAerge systemet og gammahydroksybutyrat (GHB). a) Effekt av akutt bruk av GHB på GABA-systemet: Der virker GHB ved å stimulere GHB-reseptor, GABA_A-reseptor og GABA_B-reseptor. b) Effekt av kronisk, daglig bruk av GHB: Nedregulering (stiplet pil) av GABA_B-reseptor og GHB-reseptor, men i liten eller ingen grad GABA_A-reseptor og nedregulering av omdannelsen av glutamat til GABA. c) Effekten av legemidler som brukes i abstinens-behandlingen: Diazepam virker ved å forsterke effekten av GABA, som kan være nedregulert av GHB. Propofol er en GABA_A-agonist, mens baklofen er en GABA_B-agonist. Figuren er basert på en oversiktsartikkel (4).

Klinisk bedring kom først under kombinasjonsbehandling med diazepam, baklofen, propofol og deksmedetomidin. Vi kan ikke konkludere om hva som hadde effekt, og kontrollerte studier av GHB-abstinens mangler. Fra et farmakodynamisk ståsted fremstår det sentralt å avklare om baklofen kan være en nyttig og spesifikk behandling for tilstanden.

LITTERATUR:

1. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytsky O et al. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract* 2015; 2015: 260385. [PubMed][CrossRef]
2. Kamal RM, van Noorden MS, Wannet W et al. Pharmacological treatment in γ -hydroxybutyrate (GHB) and γ -butyrolactone (GBL) dependence: detoxification and relapse prevention. *CNS Drugs* 2017; 31: 51–64. [PubMed][CrossRef]
3. Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L et al. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 899–952. [PubMed][CrossRef]
4. Snead OC, Gibson KM. γ -hydroxybutyric acid. *N Engl J Med* 2005; 352: 2721–32. [PubMed][CrossRef]
5. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem* 2012; 287: 40224–31. [PubMed][CrossRef]
6. Garcia PS, Kolesky SE, Jenkins A. General anesthetic actions on GABA(A) receptors. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 2–9. [PubMed][CrossRef]
7. Scott-Warren V, Sebastian J. Dexmedetomidine: its use in intensive care medicine and anaesthesia. *BJA Educ* 2015; 16: 242–6. [CrossRef]
8. Tay EM, Graham RI, Day RO. Severe GHB withdrawal delirium managed with dexmedetomidine. *Med J Aust* 2016; 205: 251–2. [PubMed][CrossRef]
9. Beurmanjer H, Kamal RM, de Jong CAJ et al. Baclofen to prevent relapse in gamma-hydroxybutyrate (GHB)-dependent patients: A multicentre, open-label, non-randomized, controlled trial. *CNS Drugs* 2018; 32: 437–42. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 20. januar 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0558

Mottatt 2.9.2019, første revisjon innsendt 9.11.2019, godkjent 4.12.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no